

Guías Clínicas para el Tratamiento del Ictus Isquémico y del Accidente Isquémico Transitorio 2008

El European Stroke Organization (ESO) Executive Committee y el ESO Writing Committee

Werner Hacke, Heidelberg, Alemania; Marie-Germaine Boussier, Paris, Francia; Gary Ford, Newcastle, RU; Philip Bath, Nottingham, RU; Michael Brainin, Krems, Austria; Valeria Caso, Perugia, Italia; Álvaro Cervera, Barcelona, España; Ángel Chamorro, Barcelona, España; Charlotte Cordonnier, Lille, Francia; László Csiba, Debrecen, Hungría; Antoni Dávalos, Barcelona, España; Hansf-Christoph Diener, Essen, Alemania; José Ferro, Lisbon, Portugal; Michael Hennerici, Mannheim, Alemania; Markku Kaste, Helsinki, Finlandia; Peter Langhorne, Glasgow, RU; Kennedy Lees, Glasgow, RU; Didier Leys, Lille, Francia; Jan Lodder, Maastricht, The Netherlands; Hugh S. Markus, London, RU; Jean-Louis Mas, Paris, Francia; Heinrich P. Mattle, Bern, Suiza; Keith Muir, Glasgow, RU; Bo Norrving, Lund, Suiza; Víctor Obach, Barcelona, España; Stefano Paolucci, Rome, Italia; E. Bernd Ringelstein, Münster, Alemania; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Alemania; Peter D. Schellinger, Erlangen, Alemania; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlandia; Veronika Skvortsova, Moscow, Rusia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suiza; Lars Thomassen, Bergen, Noruega; Danilo Toni, Rome, Italia; Rüdiger von Kummer, Dresden, Alemania; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suecia; Marion F. Walker, Nottingham, RU; Joanna Wardlaw, Edinburgh, RU

Correspondencia:

Werner Hacke MD PhD
Department of Neurology
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg Alemania

Translation: Sergio Amaro, Xabier Urrea, Antonio Dávalos and Angel Chamorro

Palabras clave: Guías clínicas, Ictus, Prevención, Educación, Unidad de Ictus, Imagen, Tratamiento Agudo, Rehabilitación

Glosario

ADC	coeficiente aparente de difusión (<i>apparent diffusion coefficient</i>)
AVD	actividades de la vida diaria
FA	fibrilación auricular
RA	riesgo absoluto
PA	presión arterial
SAC	stenting de la arteria carótida
EC	endarterectomía carotídea
CE-MRA	angio-RM potenciada con contraste (<i>contrast-enhanced MR angiography</i>)
IC	intervalo de confianza
LCR	líquido cefalorraquídeo
TC	tomografía computarizada
angio-TC	angiografía-TC
CV	cardiovascular
DSA	angiografía por sustracción digital (<i>digital subtraction angiograph</i>)
TVP	trombosis venosa profunda
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i>
ECG	electrocardiograma
EEG	electroencefalograma
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
SEM	servicio de emergencias médicas
ESO	<i>European Stroke Organisation</i>
EUSI	<i>European Stroke Initiative</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
BPC	buena práctica clínica
HR	<i>hazard ratio</i>
ACI	arteria carótida interna
PIC	presión intracraneal
INR	<i>international normalized ratio</i>
iv	intravenoso
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
ACM	arteria cerebral media
IM	infarto de miocardio
angio-RM	angiografía-RM
RM	resonancia magnética
mRS	<i>modified Rankin score</i>
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NG	nasogástrica
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NNH	número necesario para dañar (<i>numbers needed to harm</i>)
NNT	número necesario para tratar
OR	<i>odds ratio</i>
TO	terapia ocupacional
TEP	tromboembolismo pulmonar
PEG	gastrostomía enteral percutánea (<i>percutaneous enteral gastrostomy</i>)
FOP	foramen oval permeable
pUK	pro-urokinasa
QTc	intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca

RCT	ensayo clínico aleatorizado (<i>randomized clinical trial</i>)
RR	riesgo relativo
rtPA	activador tisular del plasminógeno recombinante
ISRS	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
DTC	Doppler transcraneal
ETE	ecocardiograma transesofágico
AIT	ataque isquémico transitorio
ETT	ecocardiograma transtorácico
HNF	heparina no fraccionada

Prefacio

Este artículo contiene la actualización de las recomendaciones para el tratamiento del ictus y de los AITs de la European Stroke Initiative (EUSI), que fueron publicadas por primera vez en esta revista en el año 2000 [1, 2], y posteriormente traducidas a diferentes idiomas como el español, portugués, italiano, alemán, griego, turco, lituano, polaco, ruso y chino mandarín. La primera actualización de las recomendaciones se publicó en el 2003 [2]. En el 2006 la EUSI decidió que un grupo mayor de autores preparase la siguiente actualización. Mientras tanto nació una nueva sociedad europea, la European Stroke Organisation (ESO), que se responsabilizó de llevar a cabo esta actualización. En consecuencia, las nuevas recomendaciones han sido preparadas por miembros de ambas organizaciones, el EUSI Recommendations Writing Committee y la ESO (ver apéndice). Los miembros del Comité de Redacción se reunieron en Heidelberg, Alemania, durante 3 días en diciembre del 2007 para finalizar las nuevas recomendaciones. Los miembros del Comité de Redacción fueron asignados a seis grupos con el objetivo de cubrir diferentes aspectos de la enfermedad. Cada grupo fue codirigido por dos expertos, e incluía hasta cinco miembros más. Con el objeto de evitar sesgos o conflictos de interés ninguno de los directores de los grupos había tenido una participación esencial en los ensayos o estudios clínicos discutidos en sus respectivos grupos. Adicionalmente, se ha añadido una declaración detallada de conflictos de interés al archivo del editor de la revista y a la versión electrónica de este artículo. Sin embargo, debido a la larga lista de autores, la declaración detallada no se ha incluido en la versión del artículo impreso.

Estas guías clínicas cubren tanto el ictus isquémico como los AITs, que ahora se consideran como una entidad clínica única. En el caso de que existan diferencias en las recomendaciones para las dos condiciones, éstas serán mencionadas específicamente. Las guías clínicas para la hemorragia cerebral [3] o la hemorragia subaracnoidea existen o están siendo preparadas de forma separada. Las clases de evidencia clínica y los niveles de recomendación utilizados en esta guía han sido definidos de acuerdo con los criterios de la European Federation of Neurological Societies (EFNS). El manuscrito incluye las recomendaciones para la derivación y tratamiento de los pacientes en el Servicio de Urgencias, la atención aguda en las

Unidades de Ictus, el diagnóstico, la prevención primaria y secundaria, el tratamiento general y específico, incluyendo el tratamiento agudo y de las complicaciones, y la rehabilitación.

De acuerdo con las nuevas evidencias se irán incorporando a las recomendaciones las modificaciones necesarias en la versión electrónica, que se puede encontrar en la web de la ESO (eso-stroke.org). Se recomienda al lector que consulte la versión electrónica actualizada cuando tenga que tomar decisiones terapéuticas importantes.

Introducción

El ictus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo [4]. Se han evidenciado importantes diferencias en la incidencia, prevalencia y mortalidad de la enfermedad entre países del este y oeste de Europa. Estas diferencias se han atribuido a la variabilidad en los factores de riesgo, con una mayor prevalencia de hipertensión y otros factores de riesgo vascular conducentes a ictus más graves en los países del este [5]. Igualmente, se han encontrado importantes variaciones regionales en la Europa occidental. El ictus es la causa más importante de morbilidad y de discapacidad a largo plazo en Europa, y los cambios demográficos derivarán en un aumento tanto de su incidencia como de su prevalencia. Es además la segunda causa más frecuente de demencia, la causa más frecuente de epilepsia en el anciano, y una causa frecuente de depresión [6, 7].

Se han publicado durante la última década varias guías clínicas y recomendaciones para el tratamiento del ictus o de determinados aspectos de la atención al ictus [2, 8-18]. Más recientemente, la actualización de la Declaración de Helsingborg se centró en los estándares de la atención al ictus y en las necesidades de investigación en Europa [19]. En el futuro, la armonización global de las guías clínicas para el ictus será el eje central de la World Stroke Organisation, apoyada por la ESO y otras sociedades europeas y regionales.

Concienciación pública y educación

Recomendaciones

- Se recomiendan programas educativos para incrementar en la población su concienciación sobre el ictus (**Clase II, Nivel B**)
- Se recomiendan programas educativos para incrementar en los profesionales sanitarios (p.e. médicos de urgencias) su concienciación sobre el ictus (**Clase II, Nivel B**)

El concepto “tiempo es cerebro” expresa que el tratamiento del ictus debe ser considerado como una emergencia médica. Así, evitar retrasos debe ser el propósito principal en la fase prehospitalaria de la atención al ictus. Esto tiene implicaciones de largo alcance en términos de reconocimiento de los signos y síntomas secundarios al ictus, tanto por el paciente como por sus familiares o por los que le rodean, así como en la naturaleza del primer contacto médico, o el modo de transporte al hospital.

Se han identificado retrasos en la atención aguda al ictus a diferentes niveles [20]:

- a nivel poblacional, debido al no reconocimiento correcto de los síntomas y el contacto precoz con los servicios de urgencias
- a nivel de los servicios y médicos de urgencias, debido al fallo en la priorización del transporte de los pacientes
- a nivel hospitalario, debido a retrasos en la neuroimagen y a una atención intrahospitalaria poco eficiente

Una proporción importante del tiempo se pierde fuera del hospital [21]: en un hospital universitario portugués esta causa supuso el 82% del retraso en el tratamiento [22]. Los estudios encaminados a identificar factores demográficos, sociales, culturales, conductuales y clínicos asociados al retraso prehospitalario deben proporcionar dianas para campañas educativas [23, 24].

El intervalo entre el inicio de los síntomas y la primera llamada a los servicios sanitarios es la causa predominante del retraso prehospitalario [25-28]. Las principales razones que explican este retraso incluyen la falta de conocimiento de los síntomas y de la gravedad del ictus, pero también la negativa a reconocer la enfermedad o la esperanza en que los síntomas se resuelvan de forma espontánea. Por tanto, una mayor educación de la población en el reconocimiento de los síntomas del ictus debería reducir el tiempo hasta la intervención de los servicios de emergencias médicas (SEM).

El paciente raramente busca la atención médica: en muchos casos el contacto inicial es realizado por un familiar [28-30]. En consecuencia, la información y las iniciativas educativas deberían dirigirse tanto a las personas con alto riesgo de padecer un ictus como a los que les rodean.

La concienciación sobre el ictus depende de factores demográficos y socio-culturales, y del conocimiento del personal médico. El conocimiento de los signos de alarma de ictus varía considerablemente, dependiendo de los síntomas, y es dependiente además de la manera en que se realizan las preguntas (por ejemplo preguntas abiertas-cerradas o con respuestas múltiples [31, 32]).

Mientras que muchas personas reconocen que el ictus es una emergencia y que buscarían atención médica de forma inmediata, en realidad solo un 50% llama al servicio de urgencias médicas. En muchos casos el primer contacto lo realiza un familiar o un médico general; en muchos estudios entre un 45% y un 48% de los pacientes fueron remitidos a través de un médico general [29, 33-36].

Muchos estudios muestran que aproximadamente solo el 33-50% de los pacientes reconocen sus síntomas como indicativos de ictus. Existen diferencias considerables entre el conocimiento teórico del ictus y la forma de reaccionar en caso de padecer un ictus agudo. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con mejor conocimiento de los síntomas del ictus no siempre llegan antes al hospital.

Las fuentes utilizadas más frecuentemente para la información sobre el ictus son los medios de comunicación [37-39], y amigos y familiares que tienen conocimiento de la enfermedad. Excepcionalmente, la información procede del médico general o de libros [40-44]. Las fuentes utilizadas varían en función de la edad: las personas mayores obtienen información de las campañas sanitarias o de sus médicos de familia, mientras que los jóvenes obtienen la información mayoritariamente de la TV [38-40].

Estudios de intervención han medido el efecto de la educación en el conocimiento del ictus. Ocho estudios no aleatorizados han medido el impacto de las medidas educativas en los retrasos en la atención prehospitalaria o en la utilización de trombólisis [45-52]. En seis estudios la intervención consistió en un programa educativo combinado dirigido al público general, personal paramédico y profesionales de la salud, mientras que en los dos estudios restantes la información fue dirigida únicamente a la población general. Solo el TLL (Temple Foundation Stroke Project) incluyó un grupo control concurrente [50, 51]. Todos estos estudios tuvieron un diseño pre-post. El uso de trombólisis aumentó tras las campañas de educación en el grupo de intervención del estudio TLL, pero solo durante los 6 meses siguientes a la finalización de la intervención [51]. Estos datos sugieren que las campañas educativas deben ser mantenidas para mantener en la población su concienciación sobre el ictus.

La educación también debe ir dirigida al personal paramédico y al staff de los departamentos de urgencias para mejorar la identificación correcta del ictus y acelerar el traslado al hospital [53]. La educación del personal paramédico mejora el conocimiento del ictus, las habilidades clínicas y de comunicación, y reduce los retrasos prehospitalarios [54].

La educación de los estudiantes de medicina en conocimientos básicos de ictus durante su primer año en la facultad de medicina se asocia a un mayor grado de retención de los conocimientos [55]. El valor de la formación durante la residencia está ampliamente reconocido en Europa, pero los programas de formación para la especialización en ictus aún son heterogéneos. Con el objetivo de superar esa

heterogeneidad y aumentar el número de especialistas disponibles para la atención al ictus, algunos países (por ejemplo Francia o Reino Unido) han desarrollado e implementado un sistema curricular nacional. En contraste, en otros países se confía en el entrenamiento especializado dentro de los programas generales de formación neurológica. Con el objetivo de armonizar el entrenamiento se han establecido el programa europeo *“European Masters' Programme for Stroke Medicine”* (<http://www.donauuni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>) y la *“Stroke summer School”* con periodicidad anual (<http://www.eso-stroke.org>).

Remisión y traslado del paciente

Recomendaciones

- Se recomienda el contacto inmediato con los servicios de emergencias y priorización en el traslado (**Clase II, Nivel B**)
- Se recomienda la priorización del transporte y notificación avanzada al hospital receptor (**Clase III, Nivel B**)
- Se recomienda que las personas con sospecha de ictus sean transportadas sin retraso al centro médico más cercano que disponga de una Unidad de Ictus en la que se pueda realizar un tratamiento precoz (**Clase III, Nivel B**)
- Se recomienda formar al personal de las ambulancias en el reconocimiento del ictus utilizando instrumentos simples como el '*Face-Arm-Speech test*' (**Clase IV, BPC**)
- Se recomienda a los hospitales receptores una inmediata **selección**, evaluación clínica, de laboratorio y de neuroimagen, diagnóstico preciso, decisión terapéutica y administración de los tratamientos apropiados (**Clase III, Nivel B**)
- Se recomienda el traslado en helicóptero en áreas remotas o rurales con el objetivo de mejorar el acceso al tratamiento (**Clase III, Nivel C**)
- Se recomienda la telemedicina para áreas remotas o rurales con el objetivo de mejorar el acceso al tratamiento (**Clase III, Nivel C**)
- Se recomienda que los pacientes con sospecha de AIT sean remitidos sin retraso a una clínica de evaluación de AITs o a un centro médico con una Unidad de Ictus que pueda proporcionar una evaluación experta y un tratamiento inmediato (**Clase III, Nivel B**)

La atención exitosa a los pacientes afectados de ictus empieza con el reconocimiento por parte de la población general y de los profesionales de la salud [56] de que el ictus es una emergencia médica, como el infarto agudo de miocardio o el traumatismo. Sin embargo, en la práctica, la mayoría de los pacientes afectados de ictus no reciben el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) porque no

llegan al hospital lo suficientemente rápido [22, 36, 57, 58]. La atención urgente a las personas con sospecha de ictus depende de una cadena formada por cuatro eslabones:

- Reconocimiento y reacción rápida a los signos de ictus y AIT
- Contacto inmediato con los servicios de emergencias médicas (EMS) y priorización de la atención
- Priorización del traslado con notificación previa al hospital receptor
- Selección inmediata en la sala de urgencias, evaluación clínica, de laboratorio y de neuroimagen, diagnóstico preciso, y administración de los tratamientos apropiados en los hospitales receptores.

Una vez que se sospecha que los síntomas son secundarios a un ictus, los pacientes o sus prójimos deben llamar al servicio de emergencias médicas (SEM). El SEM debería tener un algoritmo electrónico validado de preguntas encaminadas a diagnosticar el ictus de forma rápida durante la entrevista telefónica [33, 59]. El personal de las ambulancias y los asistentes sanitarios deberían ser capaces de diagnosticar el ictus mediante escalas simples como *el 'Face-Arm-Speech test'* [60]. También deberían ser capaces de identificar y proporcionar la ayuda apropiada a aquellos pacientes que precisen de atención urgente debido a complicaciones precoces o comorbilidad, tales como deterioro del nivel de conciencia, crisis, vómitos, o inestabilidad hemodinámica.

Las personas con sospecha de ictus deberían ser transportadas sin retraso al centro hospitalario más cercano que disponga de una Unidad de Ictus capaz de proporcionar un tratamiento precoz. Los pacientes con síntomas de menos de 3 horas de evolución deben ser priorizados en su evaluación y transporte [20]. En cada comunidad, una red de Unidades de Ictus o, en el caso de no disponibilidad de Unidades de Ictus, una red de centros médicos capaces de proporcionar una atención organizada al ictus debería ser implementada y publicitada a la población general, a los profesionales de la salud y a los sistemas de transporte urgente [61, 62].

Si un médico recibe una llamada o consulta de un paciente con sospecha de ictus, debería recomendar u organizar el transporte de forma inmediata, preferiblemente mediante el SEM, al hospital más cercano que disponga de una Unidad de Ictus o que sea capaz de proporcionar una atención aguda organizada y un tratamiento precoz. El personal de la ambulancia debe informar a la Unidad de Ictus y describir el estado clínico del paciente. Los allegados que puedan describir el inicio de los síntomas o la historia médica del paciente deberían acompañarle.

Diversos estudios de intervención han examinado el impacto de reducir el retraso desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital y extender el acceso a tratamientos precoces a una mayor proporción de pacientes. Muchos de estos estudios han utilizado un diseño de intervención pre-post, pero ninguno ha sido aleatorizado o enmascarado respecto a la intervención o a la evaluación de los resultados, ni ha incluido un grupo control concurrente [23, 53]. Los tipos de intervención incluyeron programas de educación y entrenamiento, traslado en helicóptero, telemedicina y reorganización de protocolos prehospitalarios o intrahospitalarios para pacientes afectados de ictus agudo.

La llegada a los departamentos de urgencias en ambulancia es la forma más rápida de traslado a los centros hospitalarios [28, 53, 63-65]. El transporte en helicóptero puede reducir en tiempo entre la remisión y la llegada al hospital [66, 67], y además facilita el acceso al tratamiento trombolítico en áreas remotas o rurales [68]. En áreas mixtas urbanas y rurales, las distancias terrestres y aéreas se pueden comparar utilizando reglas simples [69]. Ningún estudio ha comparado el transporte aéreo y terrestre específicamente en pacientes afectados de ictus. En un estudio, que incluyó predominantemente pacientes traumáticos, las ambulancias terrestres proporcionaron tiempos de llegada más cortos para distancias menores de 16 Km desde el hospital; incluso con solo pequeños retrasos en la organización del transporte aéreo, el aire fue más rápido solo para distancias mayores de 72 Km [70]. Un estudio económico mostró que el transporte en helicóptero de los pacientes con sospecha de ictus isquémico tributario de tratamiento trombolítico es coste-efectivo [71].

La telemedicina mediante un equipo de video-conferencia bidireccional para asistir al personal sanitario en sitios distantes es factible, válida y fiable para facilitar el acceso a la trombólisis a pacientes en hospitales remotos o rurales, en donde el transporte aéreo o terrestre no es factible. La calidad del tratamiento, la tasa de complicaciones, y el pronóstico a corto y largo plazo son similares para pacientes con ictus tratados con rtPA vía telemedicina en hospitales locales que para aquellos tratados en centros académicos [72-81].

La activación del código ictus como una infraestructura especial con llamada inmediata a un neurólogo especialista en ictus de una Unidad de Ictus y la priorización del transporte de los pacientes a este centro son estrategias efectivas que incrementan el porcentaje de pacientes tratados con trombolíticos y reducen los retrasos prehospitales [82, 83].

Estudios poblacionales y hospitalarios recientes han mostrado la existencia de un riesgo elevado de ictus inmediatamente tras un AIT [6, 84]. Estudios observacionales han mostrado que la evaluación urgente en una clínica de AITs y el inicio inmediato de tratamiento reduce el riesgo de padecer un ictus tras un AIT [85, 86]. Estos datos subrayan la necesidad de remisión urgente de los AITs para una evaluación experta y un tratamiento inmediato.

Tratamiento urgente

Recomendaciones

- Se recomienda el establecimiento de vías prehospitalarias e intrahospitalarias y sistemas de atención específicos para pacientes con ictus agudo **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda la realización de exploraciones auxiliares, tal y como constan en la Tabla 3 **(Clase IV, BPC)**

El retraso intrahospitalario es responsable de hasta el 16% del tiempo perdido total entre el inicio del ictus y la realización de la tomografía computerizada (TC) [22]. Las razones del retraso intrahospitalario son:

- fallo en la indentificación del ictus como una emergencia médica
- transporte intrahospitalario poco eficiente
- retraso en la evaluación médica
- retraso en la neuroimagen
- incertidumbre en la indicación de trombolíticos [20, 21, 24].

Las vías de atención al ictus permiten que la atención sea organizada de forma más efectiva, aunque un meta-análisis [87] no apoyó su implementación rutinaria. Estas vías pueden reducir retrasos en los tiempos puerta-atención médica, puerta-neuroimagen [88, 89], puerta-aguja [89] y, cuando sea necesario, puerta-arteriografía.

La atención aguda al ictus debe integrar al SEM, al staff de los servicios de urgencias y a los especialistas en ictus. La comunicación y la colaboración entre SEM, staff de urgencias, radiólogos, laboratorios clínicos y neurólogos es importante para facilitar un tratamiento rápido [90-92]. La integración del SEM y del staff de urgencias fue capaz de aumentar el uso de trombolíticos [93]. Los hospitales en los que los pacientes no son derivados directamente a una Unidad de Ictus deberían

implementar un sistema de contacto con el equipo de ictus lo más precozmente posible. La información rutinaria a los médicos de urgencias o a los especialistas en ictus durante el transporte se ha visto asociada a menores retrasos intrahospitalarios [82, 94-96], mayor uso de trombolíticos [93, 94], menor estancia hospitalaria [96] y menor mortalidad intrahospitalaria [93].

Para una rápida selección son necesarios instrumentos de reconocimiento del ictus con exactitud diagnóstica alta [97]; simuladores de ictus como la migraña o las crisis epilépticas pueden suponer un problema [98, 99]. Instrumentos de reconocimiento del ictus como el '*Face-Arm-Speech test*' o el '*Recognition of Stroke in the Emergency Room*' (ROSIER) pueden ayudar a los médicos de urgencias [60, 98, 100].

Un neurólogo o especialista en ictus debe estar presente en la sala de urgencias durante la atención aguda a los pacientes con ictus [99]. Comparando la atención neurológica respecto a la no neurológica, dos estudios en EEUU encontraron que los neurólogos realizan pruebas más extensas y caras, pero que sus pacientes tienen menores estancias intrahospitalarias, menores tasas de mortalidad a los 90 días y menor dependencia al alta [101, 102]. Sin embargo, esto podría no ser cierto en países como el Reino Unido, donde muchos especialistas en ictus no son neurólogos, pero tienen suficientes habilidades en el manejo del ictus o del TIA.

La organización de las salas de ictus puede ayudar a evitar cuellos de botella y transportes intrahospitalarios innecesarios. Las instalaciones de neuroimagen deben estar localizadas dentro o cerca de las Unidades de Ictus o de los departamentos de urgencias, y los pacientes con ictus deben tener un acceso prioritario [90]. Se debe avisar a los neurorradiólogos tan pronto como sea posible [90]. En un estudio Finlandés, los retrasos intrahospitalarios se redujeron considerablemente tras instalar el escáner de TC cerca del departamento de urgencias e implementar un sistema de notificación previa [95]. La trombólisis debería de ser iniciada en la misma sala del escáner o en su vecindad. Finalmente, una sala de arteriografía debería ser fácilmente accesible en caso de requerirse un tratamiento intravascular urgente.

Deben existir protocolos escritos sobre la atención aguda a los pacientes con ictus; los centros que utilizan estos protocolos tienen mayores tasas de realización de trombólisis [93]. La implementación de esquemas continuos de mejora de la calidad igualmente pueden reducir los retrasos intrahospitalarios [81, 103]. Se deben definir y medir objetivos de calidad para cada institución, que se han establecido recientemente en diferentes regiones y países. Como requisito mínimo, deben monitorizarse los tiempos puerta-neuroimagen y puerta-aguja.

Mientras que solo una minoría de pacientes con ictus se presenta con un riesgo vital inminente, muchos tienen alteraciones fisiológicas o comorbilidad significativa. Los síntomas y signos predictores de complicaciones, tales como infarto maligno con efecto de masa, hemorragia, ictus recurrente, o condiciones médicas coexistentes, tales como crisis hipertensiva, infarto de miocardio, neumonía aspirativa, insuficiencia cardíaca o renal, deben ser reconocidos precozmente. La gravedad del ictus debe ser determinada por un staff entrenado en el uso de la escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [104].

La exploración inicial debe incluir:

- observación del patrón respiratorio y de la función pulmonar
- detección de signos precoces de disfagia, preferiblemente utilizando un formulario validado
- evaluación de cardiopatía concomitante
- medición de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca
- determinación de la saturación arterial de oxígeno utilizando si fuese posible un pulsioxímetro basado en infrarrojos

Simultáneamente, deben extraerse muestras de sangre para la evaluación bioquímica clínica básica, glucosa, coagulación y hematología, y debe insertarse una vía venosa. El examen debe completarse con una historia médica que incluya factores de riesgo vascular, fármacos, condiciones que predispongan a complicaciones hemorrágicas, y marcadores para patologías simuladoras de ictus. Una historia detallada de abuso de drogas, consumo de anticonceptivos orales,

infección, traumatismo o migraña puede proporcionar pistas diagnósticas importantes, particularmente en pacientes jóvenes.

Servicios y Unidades de Ictus

Recomendaciones

- Se recomienda que todos los pacientes con ictus sean tratados en una Unidad de Ictus (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda que los sistemas de salud aseguren que los pacientes con ictus tengan acceso a una atención médica y quirúrgica de alta tecnología cuando sea necesario (**Clase III, Nivel B**)
- Se recomienda el desarrollo de redes clínicas, incluyendo telemedicina, para expandir el acceso a una atención médica especializada y de alta tecnología (**Clase II, Nivel B**)

Servicios de atención al ictus

Todos los pacientes con ictus agudo requieren una atención médica especializada multidisciplinaria proporcionada en una Unidad de Ictus, y algunos pacientes seleccionados requerirán intervenciones adicionales de alta tecnología. Los servicios sanitarios necesitan establecer las infraestructuras necesarias que proporcionen estas intervenciones a todos los pacientes que lo requieran: la única razón para excluir pacientes de las Unidades de Ictus es que su estado no sea tributario de un tratamiento activo. Documentos de consenso recientes [11, 106] han definido el papel de los centros primarios y de atención integral al ictus.

Los centros primarios de atención al ictus se definen como aquellos centros con el personal, infraestructura y programas necesarios para proporcionar un diagnóstico y tratamiento apropiados a la mayoría de pacientes con ictus. Algunos pacientes con enfermedades inusuales, ictus complejos o enfermedad multiorgánica pueden necesitar una atención más especializada y recursos no disponibles en estos centros.

Los centros de atención integral al ictus se definen como aquellos capaces de proporcionar tanto un diagnóstico y tratamiento apropiados para la mayoría de los pacientes, como alta tecnología médica y quirúrgica (nuevos métodos diagnósticos y de rehabilitación, pruebas especializadas, monitorización adecuada de múltiples parámetros fisiológicos, radiología intervencionista, cirugía vascular, neurocirugía).

Se recomienda la organización en redes clínicas que utilicen la telemedicina para facilitar las opciones de tratamiento en hospitales remotos. La administración de rtPA durante las consultas de telemedicina es factible y segura [107]. Las redes clínicas que utilizan sistemas de telemedicina consiguen aumentar el uso del rtPA [80, 108] y mejoran la atención al ictus y su pronóstico clínico [80].

Atención en Unidades de Ictus

Una revisión sistemática actual ha confirmado reducciones significativas en la muerte (reducción absoluta del 3%), dependencia (aumento del 5% en supervivientes funcionalmente independientes) y en la necesidad de atención institucionalizada (reducción del 2%) para pacientes tratados en Unidades de Ictus, comparados con aquellos tratados en salas generales. Todos los pacientes, independientemente de la edad, género, subtipo y gravedad del ictus, parecen beneficiarse del tratamiento en las Unidades de Ictus [61, 109]. Estos resultados se han confirmado en estudios observacionales extensos de la práctica clínica rutinaria [110-112]. Aunque la atención en las Unidades de Ictus es más cara que el tratamiento en las salas de neurología o de medicina general, se ha demostrado que reduce los costes de atención intrahospitalaria después de la fase aguda [113, 114] y es coste-efectiva [115-118].

Una Unidad de Ictus consiste en un área de hospitalización que exclusivamente o casi exclusivamente atiende a pacientes con ictus y está dotada de un equipo multidisciplinario [61]. Las disciplinas fundamentales del equipo son medicina, enfermería, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia y trabajo social [119]. El equipo multidisciplinario debe trabajar de forma coordinada y tener reuniones periódicas que planifiquen la atención a los pacientes. Deben proporcionarse programas educativos y de entrenamiento a los demás médicos [119]. Las

componentes típicas de la atención médica en las Unidades de Ictus en los estudios clínicos [119] fueron:

- evaluación médica y diagnóstico, neuroimagen (TC, resonancia magnética nuclear [RM]), y evaluación precoz de las necesidades de enfermería y fisioterapia.
- Tratamiento rápido, movilización precoz, prevención de complicaciones, y tratamiento de la hipoxia, hiperglucemia, fiebre y deshidratación
- rehabilitación continuada, con participación coordinada de un equipo multidisciplinario, y evaluación precoz de las necesidades posteriores al alta.

Tanto las Unidades de Ictus agudos como las unidades de atención integral al ictus admiten pacientes en la fase aguda y continúan su tratamiento durante varios días. Las unidades de rehabilitación para pacientes con ictus admiten pacientes tras 1-2 semanas y continúan su tratamiento y rehabilitación durante varias semanas si es necesario. La evidencia que avala su efectividad deriva sobretudo de ensayos de unidades integrales de ictus y unidades de rehabilitación para pacientes con ictus [61, 120]. Los equipos móviles de ictus, que ofrecen atención especializada al ictus en diferentes salas, probablemente no modifican de forma significativa el pronóstico y no pueden ser recomendados [121]. Estos equipos han sido establecidos principalmente en hospitales que no disponen de Unidades de Ictus.

Las Unidades de Ictus deben estar suficientemente dimensionadas para proporcionar una atención especializada multidisciplinaria durante toda la duración del ingreso hospitalario. Los hospitales más pequeños pueden conseguirlo con una única unidad integral, pero los hospitales mayores pueden requerir unidades de atención aguda y de rehabilitación separadas.

Diagnóstico

Diagnóstico de imagen

Recomendaciones

- En pacientes con sospecha de AIT o ictus, se recomienda la realización de una TC craneal urgente (**Clase I**), o alternativamente una RM (**Clase II, Nivel A**)
- Si se utiliza la RM, se recomienda que incluya secuencias potenciadas en difusión (DWI) y T2*-GE (**Clase II, Nivel A**)
- En pacientes con AIT, ictus menor o recuperación precoz espontánea se recomienda un diagnóstico inmediato, que incluya un estudio vascular urgente (ultrasonidos, angio-CT, angio-MR) (**Clase I, Nivel A**)

La imagen del parénquima cerebral y del árbol arterial es crucial en la evaluación de los pacientes con ictus o AIT. La neuroimagen distingue el infarto isquémico de la hemorragia intracraneal y de los cuadros clínicos que simulan un ictus, e identifica el tipo y frecuentemente también la causa del ictus; además puede ayudar a distinguir el tejido irreversiblemente dañado del potencialmente viable, guiando el tratamiento y ayudando a predecir el pronóstico. La imagen vascular puede identificar el sitio y la causa de la obstrucción arterial, e identifica pacientes con un riesgo elevado de recurrencia isquémica.

Principios generales

Los pacientes con ictus deben priorizarse respecto a otros pacientes en la realización de la neuroimagen, porque el tiempo es esencial. En pacientes con sospecha de AIT o ictus, una exploración general y neurológica seguida de una neuroimagen se deben realizar inmediatamente tras la llegada al hospital, con el objetivo de iniciar el tratamiento lo antes posible. La investigación del AIT es igualmente urgente, porque hasta el 10% de los pacientes sufrirán un ictus en las siguientes 48 horas. El acceso inmediato a la neuroimagen se ve facilitado por la notificación prehospitalaria y por la buena coordinación con las instalaciones de neuroimagen: los servicios de ictus deben trabajar estrechamente con el departamento de neuroimagen para planificar el mejor uso de los recursos.

La neuroimagen diagnóstica debe ser sensible y específica para la detección del ictus, particularmente en la fase precoz. Debe proporcionar imágenes fiables y debe ser técnicamente factible en pacientes con ictus agudo. Un examen neurológico enfocado y rápido ayuda a determinar la técnica de imagen que debe ser utilizada. Las pruebas de imagen deben tener en cuenta el estado del paciente [122]; por ejemplo, hasta el 45% de los pacientes con un ictus grave podrían no tolerar una RM a causa de su estado médico y/o por la existencia de contraindicaciones[123-125].

Neuroimagen en pacientes con ictus

Los pacientes que ingresan con menos de 3 horas de evolución son candidatos a tratamiento trombolítico [126]; la TC suele ser suficiente para guiar la trombólisis rutinaria. Los pacientes que llegan más tarde pueden ser candidatos para ensayos clínicos que evalúen la extensión de la ventana terapéutica para la trombólisis u otras estrategias reperfusoras experimentales.

La TC planar es ampliamente disponible, identifica fiablemente la mayoría de los simuladores de ictus, y distingue entre isquemia aguda y hemorragia intracraneal dentro de los primeros 5-7 días [127-129]. La realización inmediata de una TC es la estrategia con mejor coste-eficacia para el estudio de pacientes con ictus agudo [130], pero no es sensible para detectar hemorragias antiguas. Generalmente, la TC es menos sensible que la RM, pero igualmente específica, para la evaluación de signos precoces de isquemia. Dos tercios de los pacientes con un ictus moderado o grave tienen signos visibles de isquemia en las primeras horas [131-135], pero no más del 50% de los pacientes con un ictus menor presentan una lesión isquémica visible relevante en la TC, especialmente durante las primeras horas del ictus [136]. El entrenamiento en la identificación de los signos precoces de isquemia en la TC [134, 137, 138], y el uso de sistemas de puntuación [133], mejoran la detección de los signos precoces de isquemia.

Los signos precoces de isquemia en la TC incluyen una disminución en la atenuación del tejido a los rayos-X, edema tisular con borramiento de surcos, e hiperatenuación arterial, que indica con gran especificidad la presencia de un trombo

intraluminal [139]. La TC es muy específica en la identificación de las lesiones isquémicas cerebrales [131, 140, 141]. La presencia de signos precoces de isquemia en la TC no debe excluir a los pacientes de la trombólisis dentro de las primeras 3 horas, aunque los pacientes con una lesión isquémica hipodensa que exceda un tercio del territorio de la arteria cerebral media (ACM) se benefician menos de la trombólisis [126, 133, 134, 142, 143].

Algunos centros prefieren el uso de la RM como la neuroimagen de primera línea para el ictus agudo. La RM con secuencias potenciadas en difusión (DWI) tiene la ventaja de una mayor sensibilidad para la detección de signos precoces de infarto que la TC. Esta mayor sensibilidad es particularmente útil en el diagnóstico de ictus de circulación posterior y de infartos lacunares o corticales pequeños. La RM es capaz además detectar hemorragias pequeñas o antiguas durante un periodo prolongado con las secuencias potenciadas en T2* (gradiente eco) [144]. Sin embargo, la DWI puede ser negativa en pacientes con un ictus definitivo [145].

La restricción de la difusión en DWI, medida con el coeficiente aparente de difusión (ADC), no es 100% específica para la detección de la lesión isquémica cerebral. La DWI alterada no equivale a lesión tisular permanente, ya que si bien un tejido alterado en DWI generalmente evoluciona a infarto cerebral, su recuperación es posible [146, 147]. Tejidos con reducciones modestas en los valores de ADC pueden estar permanentemente dañados; todavía no existe un umbral fiable de ADC que permita diferenciar el tejido muerto del potencialmente viable [148, 149]. Otras secuencias de la RM (T2, FLAIR, T1) son menos sensibles para la detección precoz de la lesión isquémica cerebral.

La RM es particularmente importante para evaluación de pacientes con ictus agudo de presentación inusual, ciertas variedades de ictus, y etiologías poco frecuentes, o en aquellos casos en los que la sospecha de patología simuladora de ictus no se consigue aclarar con la TC. Si se sospecha disección arterial, se requiere una RM cervical con secuencias de supresión grasa potenciadas en T1 para detectar un hematoma intramural.

La RM es menos apropiada para los pacientes agitados o para aquellos con riesgo de vomitar y broncoaspirarse. Si es necesario, el soporte vital urgente debe continuarse mientras se realiza la neuroimagen, ya que determinados pacientes (especialmente aquellos con ictus grave) pueden padecer hipoxia en la posición supina necesaria para la realización de la neuroimagen [125]. El riesgo de broncoaspiración está incrementado en pacientes incapaces de proteger su vía aérea.

El estudio de perfusión con TC o RM y la angiografía debe utilizarse en pacientes seleccionados con ictus isquémico (por ejemplo aquellos con una ventana temporal incierta o ingreso tardío como ayuda para la decisión de usar o no trombolíticos, aunque no existe una evidencia clara de que los pacientes con patrones determinados de perfusión se beneficien más o menos de la trombólisis [150-153]. Pacientes seleccionados con oclusión arterial intracraneal pueden ser candidatos para trombólisis intraarterial, aunque la evidencia científica es limitada [154, 155].. Los pacientes con oclusiones combinadas de la arteria carótida interna (ACI) y de la ACM tienen menos probabilidades de recuperarse con la trombólisis intravenosa que aquellos con obstrucción aislada de la ACM [156]. En pacientes con oclusión del tronco de la ACM, la frecuencia de patología oclusiva extracraneal carotídea significativa es alta [157, 158].

El desacoplamiento entre el volumen de tejido cerebral críticamente hipoperfundido (que se puede recuperar tras la reperfusión) y el volumen de tejido ya infartado (que no se puede recuperar, incluso con reperfusión) se puede detectar con RM difusión/perfusión con una fiabilidad moderada [159], pero no se ha demostrado aún como estrategia válida para mejorar la respuesta a la trombólisis hasta las 9 horas [160]. Hay desacuerdo en cual es la mejor forma para identificar el tejido cerebral irreversiblemente dañado y en como definir la alteración crítica del flujo cerebral [150, 153, 161]. La cuantificación de la RM-perfusión es problemática [162], y hay asociaciones diversas entre parámetros de perfusión y resultados clínicos y radiológicos [150]. Las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral en la TC se asocian a una lesión tisular [151, 152], pero el valor terapéutico de la TC-perfusión todavía no se ha establecido. Aunque la expansión del infarto puede ocurrir en una

proporción significativa de los pacientes con desacoplamiento, hasta el 50% de los pacientes sin desacoplamiento pueden presentar también crecimiento del infarto y por lo tanto beneficiarse de rescate tisular [153, 163]. El uso del desacoplamiento clínico-radiológico, por ejemplo la diferencia entre la extensión de la lesión vista en DWI o TC y la extensión de la lesión esperada en función de la severidad del déficit neurológico, ha arrojado resultados contradictorios [164, 165]. Así, ni la imagen de perfusión con TC o RM ni el concepto de desacoplamiento se pueden recomendar para la toma de decisiones terapéuticas rutinarias.

Las microhemorragias están presentes en las secuencias T2* hasta en el 60% de los pacientes con ictus hemorrágico, y están asociadas a edad avanzada, hipertensión, diabetes, leucoaraiosis, infarto lacunar, y angiopatía amiloide [166]. La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática tras la trombólisis en pacientes con infarto isquémico agudo no estaba aumentada en aquellos que presentaban microhemorragias cerebrales en las secuencias potenciadas en T2* realizadas antes del tratamiento [167].

La imagen vascular debe realizarse de forma rápida para identificar a los pacientes con estenosis arteriales sintomáticas significativas que podrían beneficiarse de endarterectomía o angioplastia. La imagen no invasiva con duplex-color de las arterias intracraneales y extracraneales, la angio-TC o la angio-RM potenciada con contraste (CE-MRA) son técnicas ampliamente disponibles. Estas exploraciones están relativamente libres de riesgos, mientras que la angiografía intraarterial tiene un riesgo del 1-3% de causar ictus en pacientes con lesiones carotídeas sintomáticas [168, 169]. La angiografía por sustracción digital (DSA) puede ser necesaria en algunas circunstancias, por ejemplo cuando otras exploraciones no han sido concluyentes.

La ultrasonografía carotídea, la angio-RM y la angio-TC visualizan las estenosis carotídeas. Revisiones sistemáticas y meta-análisis de datos de pacientes individuales indican que la CE-MRA es la técnica de imagen no invasiva más sensible y específica para la detección de estenosis carotídea, seguida de cerca por

la ultrasonografía y la angio-TC, con la angio-RM sin contraste como la menos fiable [170, 171].

Algunos datos sugieren que los AITs vertebro-basilares y los ictus menores están asociados a un riesgo elevado de ictus recurrente [172]. La ultrasonografía extracraneal vertebral es útil, pero la ultrasonografía intracraneal o del sistema vertebro-basilar puede ser engañosa debido a su baja especificidad. Datos limitados sugieren que la angio-RM potenciada con contraste (CE-MRA) y la angio-TC ofrecen una mejor valoración no invasiva del sistema arterial vertebro-basilar intracraneal [173].

A diferencia de otras modalidades de imagen, la ultrasonografía es rápida, no invasiva y se puede realizar con dispositivos portátiles. Así, es aplicable en pacientes que no pueden colaborar en la realización de angio-RM o angio-TC [158]. Sin embargo, el Doppler generalmente solo proporciona una información limitada, es técnico-dependiente y requiere personal entrenado, aunque permite la realización de exploraciones repetidas en la cabecera del enfermo.

El Doppler Transcraneal (DTC) es útil para el diagnóstico de anomalías en las arterias grandes de la base del cráneo. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes con ictus agudo, particularmente los de edad avanzada y determinados grupos étnicos, no tienen una ventana acústica adecuada [174]. Esta limitación puede reducirse considerablemente mediante el uso de agentes de contraste, que también permiten la realización de estudios de perfusión en la fase aguda [175-177] y la monitorización continua de la respuesta hemodinámica cerebral [178]. La combinación de los ultrasonidos con la angio-RM proporciona resultados comparables a los de la DSA [179]. La reactividad y autorregulación cerebral están alteradas en pacientes con enfermedad oclusiva arterial extracraneal (particularmente con estenosis y oclusión carotídea) y en condiciones de aporte colateral inadecuado, pacientes que presentan un riesgo elevado de ictus recurrente [180, 181]. El DTC es la única técnica capaz de detectar émbolos intracraneales circulantes [182], que son particularmente comunes en pacientes con enfermedad de grandes vasos. En pacientes con estenosis carotídea sintomática predicen de forma independiente el riesgo de ictus recurrente precoz y de AIT [183], y se han utilizado

como marcador indirecto del efecto de fármacos antiagregantes [184]. El DTC con detección de microburbujas puede utilizarse para identificar la comunicación derecha-izquierda, que principalmente es secundaria a la existencia de un foramen oval permeable (FOP) [185].

Imagen en pacientes con AIT, ictus menor no discapacitante e ictus con recuperación espontánea

Los pacientes que se presentan con un AIT tienen un riesgo elevado de ictus recurrente precoz (hasta el 10% en las primeras 48 horas) [186]. Los AITs requieren por lo tanto un diagnóstico clínico urgente con el objetivo de tratar anomalías generales asociadas, modificar factores de riesgo activos e identificar causas específicas tratables, particularmente estenosis arterial y otras fuentes embólicas. La imagen vascular es una prioridad en los pacientes con AIT e ictus menor, más que en aquellos con un ictus mayor en los que la cirugía no va a suponer un beneficio a corto plazo. El tratamiento preventivo inmediato reducirá el ictus, la discapacidad y la muerte [86, 187]. Se pueden usar escalas clínicas simples para identificar a los pacientes con un riesgo particularmente elevado [186]. Los pacientes con ictus menor no discapacitante y mejoría clínica rápida espontánea también presentan un riesgo elevado de ictus recurrente [58].

Pacientes con una amplia y variada patología cerebral pueden presentarse con déficits neurológicos transitorios indistinguibles de los AITs. La TC detecta fiablemente alguna de estas patologías (por ejemplo hemorragia intracraneal, hematoma subdural, tumores), pero otras (por ejemplo esclerosis múltiple, encefalitis, encefalopatía hipóxica, etc.) se identifican mejor en la RM, mientras que otras (por ejemplo alteraciones metabólicas agudas) no son visibles en ninguna de las dos. La hemorragia intracraneal es una causa infrecuente de AIT.

Entre el 20-50% de los pacientes con AITs pueden tener lesiones isquémicas agudas en la RM [145, 188, 189]. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de ictus recurrente incapacitante precoz [189]. Sin embargo, no existe evidencia de que la DWI proporcione una mejor predicción del riesgo de ictus que las escalas de

riesgo clínico [190]. El riesgo de ictus recurrente incapacitante está además aumentado en los pacientes con AIT e infarto en la TC [191].

La habilidad de la DWI para identificar lesiones isquémicas muy pequeñas es particularmente de ayuda en aquellos pacientes que consultan tarde o en los pacientes con ictus leves no discapacitantes, en los que el diagnóstico puede ser difícil de establecer basándose solo en la clínica [135]. La T2*-RM es el único método fiable para identificar hemorragias tras la fase aguda, cuando la sangre ya no es visible en la TC [144].

Otras exploraciones diagnósticas

Recomendaciones

- En pacientes con ictus agudo y AIT, se recomienda una evaluación clínica precoz, incluyendo parámetros fisiológicos y análisis sanguíneos rutinarios **(Clase I, Nivel A)**
- Para todos los pacientes con ictus y AIT, se recomienda un listado de análisis sanguíneos **(Tabla 3, Tabla 5)**
- Se recomienda practicar un ECG con 12 canales a todos los pacientes con ictus o AIT. Adicionalmente, se recomienda la monitorización continua del ECG en todos los pacientes con ictus isquémico o AIT **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda la realización de una monitorización ECG con Holter 24-horas a los pacientes con ictus y AIT evaluados tras la fase aguda si se sospecha arritmia y no se han encontrado otras causas de ictus **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda la ecocardiografía en pacientes seleccionados **(Clase III, Nivel C)**

Evaluación cardiaca

Son comunes las anomalías cardíacas y en el ECG en los pacientes con ictus agudo [192]. En particular, el QTc prolongado, la depresión del ST, y la inversión de la onda T son prevalentes en el ictus isquémico agudo, especialmente si la corteza insular

está afectada [193, 194]. Así, todos los pacientes con ictus agudo o AIT deben tener un ECG de 12 canales.

La monitorización cardiaca debe realizarse rutinariamente tras un ictus agudo para investigar la presencia de arritmias cardiacas importantes. No está claro si la monitorización continua del ECG en la cabecera del enfermo es equivalente a la monitorización con Holter para la detección de fibrilación auricular (FA) en pacientes con ictus agudo. La monitorización con Holter es superior al ECG rutinario para la detección de FA en pacientes con sospecha previa de ictus tromboembólico con ritmo sinusal [195]; sin embargo un ECG de 12 canales puede ser suficiente para detectar FA de nueva aparición en el seno de una Unidad de Ictus [196]. Una revisión sistemática reciente ha mostrado que la FA de nueva aparición se detectó con Holter ECG en el 4'6% de los pacientes con ictus isquémico o AIT recientes, independientemente del ECG basal y del examen clínico [197]. Se mejora la detección de arritmias mediante una duración prolongada de la monitorización y reservando la monitorización con Holter a los pacientes con ictus no lacunar [198].

La ecocardiografía es capaz de detectar muchas causas potenciales de ictus [199], pero hay controversia sobre las indicaciones y tipo de ecocardiografía a realizar en pacientes afectados de ictus o AIT. La ecocardiografía transesofágica (ETE) ha sido considerada superior a la ecocardiografía transtorácica (ETT) para la detección de fuentes cardiacas potenciales de embolias [200], independientemente de la edad [201].

La ecocardiografía se requiere particularmente en los pacientes con:

- evidencia de enfermedad cardiaca en la historia, exploración, o ECG
- sospecha de fuente cardiaca embólica (por ejemplo, infartos en territorios cerebrales múltiples o infartos sistémicos)
- sospecha de enfermedad aórtica
- sospecha de embolia paradójica
- ausencia de otras causas identificables de ictus

El ETT es suficiente para la evaluación de trombos murales, particularmente en el ápex del ventrículo izquierdo; esta técnica tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90% para la detección de trombos ventriculares tras un infarto de miocardio [202]. El ETE es superior para la evaluación del arco aórtico, aurícula izquierda y septum auricular [199]. Permite además estratificar el riesgo de futuros eventos embólicos en pacientes con FA [203].

El papel de la TC cardiaca o de la RM cardiaca en la detección de fuentes embólicas no ha sido evaluado de forma sistemática.

Análisis sanguíneos

Los análisis sanguíneos requeridos en la admisión a urgencias están listados en la tabla 3. La realización de otras pruebas depende del tipo de ictus y de la sospecha etiológica (tabla 5).

Prevención primaria

El objetivo de la prevención primaria es la reducción del riesgo de ictus en personas asintomáticas. El riesgo relativo (RR), el riesgo absoluto (RA), la razón de odds (OR), el número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento vascular mayor por año, y el número necesario para dañar (NNH, de *harm* = dañar) para causar una complicación mayor por año, se han proporcionado para cada intervención en las Tablas 6-8.

Manejo de los factores de riesgo vascular

Recomendaciones

- La presión arterial debe ser evaluada regularmente. Se recomienda que la hipertensión arterial sea manejada mediante modificación del estilo de vida y terapia farmacológica individualizada (**Clase I, Nivel A**) con el objetivo de conseguir valores normales de 120/80 mmHg (**Clase IV, BPC**). Para prehipertensos (120-139/80-90 mmHg) con insuficiencia cardiaca congestiva,

infarto de miocardio, diabetes, o insuficiencia renal crónica se recomienda tratamiento antihipertensivo **(Clase I, Nivel A)**

- La glucemia sanguínea debe ser evaluada regularmente. Se recomienda que la diabetes sea manejada mediante modificaciones del estilo de vida y terapia farmacológica individualizada **(Clase IV, Nivel C)**. En pacientes diabéticos, la hipertensión arterial debe ser manejada de forma intensiva **(Clase I, Nivel A)** con el objetivo de alcanzar niveles por debajo de 130/80 mmHg **(Clase IV, Nivel C)**. Cuando sea posible, el tratamiento debería incluir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina **(Clase I, Nivel A)**
- El colesterol sanguíneo debe ser evaluado regularmente. Se recomienda que los niveles altos sean tratados mediante modificación del estilo de vida **(Clase IV, Nivel C)** y estatinas **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda desaconsejar el consumo de tabaco **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda desaconsejar el abuso del alcohol **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda realizar actividad física de forma regular **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda una dieta baja en sal y en grasas saturadas, y rica en fruta, vegetales y fibra **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda a los individuos con un índice de masa corporal elevado la realización de dieta para reducir peso **(Clase III, Nivel B)**
- Los suplementos con vitaminas antioxidantes no se recomiendan **(Clase I, Nivel A)**
- La terapia hormonal sustitutiva no se recomienda para la prevención primaria del ictus **(Clase I, Nivel A)**

Un estilo de vida saludable, consistente en abstención de fumar, índice de masa corporal normal-bajo, consumo de alcohol moderado, ejercicio físico regular y dieta saludable, se asocia a una reducción del riesgo de ictus isquémico (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [204].

Hipertensión arterial

Las cifras elevadas (>120/80 mmHg) de presión arterial (PA) están directamente e intensamente relacionadas con la mortalidad vascular y global, sin que exista evidencia de ningún umbral [205]. Reducir la PA disminuye sustancialmente el riesgo coronario y de ictus, en función de la magnitud de la reducción [206-208]. La PA debe reducirse a valores de 140/85 mmHg o menores [209]; el tratamiento antihipertensivo debe ser más agresivo en los pacientes diabéticos (ver más adelante) [210]. La combinación de dos o más fármacos antihipertensivos suele ser necesaria para alcanzar estas dianas.

Los resultados de numerosos estudios comparativos no sugieren la superioridad de ninguna clase farmacológica respecto a las demás [206, 207, 211]. Sin embargo, el estudio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) mostró que el losartan era superior al atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo (NNT para prevenir ictus 270) [212, 213]. Similarmente, el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) evidenció que la clortalidona era más efectiva que el amlodipino y el lisinopril [214]. Los betabloqueantes aún deben ser considerados una opción para el tratamiento antihipertensivo inicial y subsiguiente [209]. En individuos ancianos, el control de la hipertensión sistólica aislada (presión arterial sistólica >140 mmHg y presión arterial diastólica <90 mmHg) es beneficioso [207, 215].

Diabetes mellitus

No existe evidencia de que mejorar el control glucémico reduzca el riesgo de ictus [216]. En pacientes diabéticos la presión arterial debe ser reducida a niveles inferiores de 130/80 mmHg [210]. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo el ictus [217-219].

Dislipemia

En una revisión de 26 ensayos clínicos con estatinas (95,000 pacientes), la incidencia de ictus se redujo de un 3.4% a un 2.7% [220]. Este efecto se debió principalmente a una reducción de los ictus no mortales, de un 2.7% a un 2.1%. La

revisión incluyó datos del Heart Protection Study que fue, en parte, un ensayo de prevención secundaria [221]; este ensayo evidenció un exceso de miopatía de 1 por 10,000 pacientes tratados por año [221]. No hay datos que sugieran que las estatinas prevengan el ictus en pacientes con LDL-colesterol por debajo de 150 mg/dl (3.9 mmol/l).

Tabaquismo

Estudios observacionales han mostrado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente para el ictus isquémico [222], tanto en hombres como en mujeres [223-227]. El consumo de tabaco en la pareja puede asociarse a un aumento del riesgo de ictus [228]. Un meta-análisis de 22 estudios indica que fumar duplica el riesgo de ictus isquémico [229]. Dejar de fumar reduce el riesgo un 50% [224]. Establecer zonas de trabajo libres de humo podría resultar en beneficios económicos y sanitarios importantes [230].

Consumo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol (>60g/día) aumenta el riesgo de ictus isquémico (RR 1.69; 95% CI 1.34-2.15) y de ictus hemorrágico (RR 2.18; 95% CI 1.48-3.20). En contraste, un consumo ligero de alcohol (<12g/día) se asocia a una reducción de todos los tipos de ictus (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91) y de ictus isquémico (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96); un consumo moderado (12-24 g/día), se asocia a una reducción del ictus isquémico (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [231]. El consumo de vino tinto se ha asociado a un riesgo menor en comparación con otros tipos de bebidas alcohólicas [232]. La elevación de la presión arterial parece ser un intermediario importante en la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus [233].

Actividad física

En un meta-análisis de estudios de cohortes y de casos-controles, los individuos físicamente activos tenían un menor riesgo de ictus o muerte que aquellos con menor actividad (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Igualmente, los individuos

moderadamente activos presentaron un menor riesgo de ictus, comparado con el de sujetos inactivos (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [234]. Esta asociación está mediada, en parte, a través de efectos beneficiosos sobre el peso corporal, la presión arterial, el colesterol sérico, y la tolerancia a la glucosa. La actividad física durante el tiempo de ocio (2-5 horas por semana) se ha asociado de forma independiente a una reducción en la gravedad del ictus isquémico en la admisión hospitalaria y en un mejor pronóstico a corto plazo [235].

Dieta

Consumo de fruta, vegetales y pescado

En estudios observacionales, un consumo elevado de fruta y vegetales se asoció a una reducción del riesgo de ictus, comparado con un consumo menor (RR 0.96 por cada incremento de 2 piezas/día; 95% CI 0.93-1.00) [236]. El riesgo de ictus isquémico fue menor en las personas que consumían pescado al menos una vez al mes (RR 0.69; 95% CI 0.48-0.99) [237]. El consumo de cereales integrales se asoció a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85) pero no de ictus [238]. El consumo de calcio procedente de productos lácteos en la dieta se asoció a una menor mortalidad secundaria al ictus en un estudio de población japonesa [239]. Sin embargo, en otro estudio no se encontró una interacción entre el consumo de grasa total o colesterol, y el riesgo de ictus en hombres [240].

En un estudio aleatorizado y controlado en mujeres, las intervenciones dietéticas no redujeron el riesgo de eventos coronarios o de ictus a pesar de existir una reducción del 8.2% en el consumo de grasa total y de un consumo aumentado de vegetales, fruta y cereales [241].

Peso corporal

Un índice de masa corporal alto (BMI \geq 25) se ha asociado a un riesgo aumentado de ictus en hombres [242] y en mujeres [243], principalmente mediado por la presencia de hipertensión arterial concomitante y diabetes. La obesidad abdominal

es un factor de riesgo para ictus en hombres pero no en mujeres [244]. Aunque la pérdida de peso reduce la presión arterial [245], no reduce el riesgo de ictus [246].

Vitaminas

Un consumo reducido de vitamina D se asocia a un riesgo aumentado de ictus [247], pero los suplementos de calcio más vitamina D no reducen el riesgo de ictus [248]. Los suplementos de tocoferol y de beta-carotenos no reducen el riesgo de ictus [249]. Un meta-análisis de los ensayos clínicos con suplementos de vitamina E mostró que podría existir un aumento de la mortalidad con un consumo de dosis altas (≥ 400 IU7d) [250].

La hiperhomocisteinemia está asociada a un aumento del riesgo de ictus (OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [251]. Desde que la *US Food and Drug Administration* declaró obligatorio el enriquecimiento con ácido fólico de los cereales hubo una reducción en las tasas de mortalidad por ictus, en contraste con aquellos países en los que no era obligatorio [252]. Un meta-análisis concluyó que los suplementos de ácido fólico pueden reducir el riesgo de ictus (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [253]; el beneficio fue mayor en los ensayos con mayor duración del tratamiento o mayor efecto en la reducción de los niveles de homocisteína, y en aquellos países en los que los cereales no estaban fortificados.

Tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico con estrógenos

El riesgo de ictus aumenta rápidamente tras la menopausia. Sin embargo, en un análisis basado en el seguimiento durante 16 años de 59,337 mujeres postmenopáusicas participantes en el Nurses' Health Study, solamente se observó una asociación débil entre el riesgo de ictus y el tratamiento con estrógenos [254]. De acuerdo con el estudio HERS II, el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres sanas se asocia a un riesgo aumentado de ictus isquémico [255]. Una revisión sistemática de Cochrane [256] mostró que el tratamiento hormonal sustitutivo se asociaba a un aumento del riesgo de ictus (RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89). Un análisis

secundario del ensayo aleatorizado y controlado Women's Health Initiative sugirió que el riesgo de ictus se incrementa con el tratamiento hormonal sustitutivo solo en mujeres con uso prolongado de hormonas (>5 años; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [257, 258].

Tratamiento antitrombótico

Recomendaciones

- La aspirina a dosis baja se recomienda en mujeres de 45 años o más que no tengan un riesgo alto de hemorragia cerebral y que tengan buena tolerancia gastrointestinal; sin embargo, el efecto es muy pequeño **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda considerar el tratamiento con aspirina a dosis baja en hombres para la prevención primaria de infarto de miocardio; sin embargo, no reduce el riesgo de ictus isquémico **(Clase I, Nivel A)**
- No se recomienda el uso de agentes antiplaquetarios diferentes a la aspirina para la prevención primaria de ictus isquémico **(Clase IV, BPC)**
- La aspirina debe ser recomendada para pacientes con FA no-valvular menores de 65 años y sin factores de riesgo vascular **(Clase I, Nivel A)**
- Si no hay contraindicación, se recomienda el uso de aspirina o anticoagulantes orales (INR 2.0-3.0) para pacientes afectados de FA no-valvular con edad comprendida entre 65-75 años y sin factores de riesgo vascular **(Clase I, Nivel A)**
- Si no hay contraindicación, se recomienda la anticoagulación oral (INR 2.0-3.0) para pacientes con FA no-valvular mayores de 75 años, o más jóvenes pero con factores de riesgo vascular tales como hipertensión arterial, disfunción del ventrículo izquierdo, o diabetes mellitus **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda que los pacientes con FA con contraindicación para la anticoagulación oral reciban aspirina **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda que los pacientes con FA y portadores de válvulas cardíacas prostéticas mecánicas reciban anticoagulación a largo plazo con una diana de INR basada en el tipo de prótesis, pero no menor de INR 2-3 **(Clase II, Nivel B)**

- Se recomienda el uso de aspirina a dosis baja para pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida interna de más del 50% para reducir el riesgo de eventos vasculares **(Clase II, Nivel B)**

Individuos con bajo riesgo

Seis ensayos clínicos extensos aleatorizados han evaluado el beneficio de la aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares (CV) en hombres y mujeres (47,293 con aspirina, 45,580 controles) con una edad media de 64.4 años [259-264]. La aspirina redujo los eventos coronarios y CV, pero no el ictus, la mortalidad CV, o la mortalidad global [265]. En mujeres, la aspirina redujo el riesgo de ictus (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) y de ictus isquémico (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [266]. En otro estudio de 39,876 mujeres sanas de 45 años o más, la aspirina redujo el riesgo de ictus (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) y de ictus isquémico (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), y causó un aumento no significativo del ictus hemorrágico, durante 10 años; no redujo el riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal, o de muerte CV [267].

No existen datos disponibles en relación al uso de otros fármacos antiagregantes para la prevención en sujetos de bajo riesgo.

Individuos con factores de riesgo vascular

Una revisión sistemática de estudios aleatorizados que comparaban agentes antitrombóticos con placebo en pacientes con presión arterial elevada y sin enfermedad cardiovascular previa mostró que la aspirina no era capaz de reducir el riesgo de ictus o de eventos cardiovasculares [266]. En el estudio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), la combinación de aspirina con clopidogrel fue menos efectiva que la aspirina sola en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo vascular pero sin eventos isquémicos [268].

Ateromatosis de gran vaso

Los pacientes con enfermedad arteriosclerótica arterial tienen un riesgo aumentado de infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular. La aspirina reduce el infarto

de miocardio en pacientes con enfermedad carotídea asintomática [269], y reduce el riesgo de ictus tras cirugía carotídea [270].

Fibrilación auricular

La FA es un potente factor de riesgo para el ictus. Un meta-análisis de estudios aleatorizados con seguimiento de al menos 3 meses mostró que los agentes antiplaquetarios reducen el riesgo de ictus (RR 0.78; 95% CI 0.65-0.94) en pacientes con FA no-valvular[271]. La Warfarina (INR diana 2.0-3.0) es más efectiva que la aspirina en la reducción del ictus (RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51) [271]. Dado que el riesgo de ictus en pacientes afectados de FA varía considerablemente, la estratificación del riesgo se debe utilizar para determinar qué pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante oral, aspirina o nada [14]. La anticoagulación oral es más eficaz en pacientes con FA que tienen uno o más factores de riesgo vascular, tales como antecedente de embolia sistémica, edad mayor de 75 años, presión arterial elevada, o disfunción del ventrículo izquierdo. En el meta-análisis descrito anteriormente, el aumento absoluto en el riesgo de hemorragia intracraneal mayor fue menor que la reducción absoluta del riesgo de ictus [271]. Los estudios WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [272] y BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [273] mostraron que la warfarina era segura y efectiva en personas de edad avanzada. El estudio ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) evidenció que la combinación de aspirina y clopidogrel era menos efectiva que la warfarina y que tenía un riesgo similar de hemorragia [274].

Los pacientes portadores de válvula cardiaca prostética, con o sin FA, deben recibir anticoagulación a largo plazo con un INR diana basado en el tipo de prótesis (válvulas biológicas: INR 2.0-3.0; válvulas mecánicas: INR 3.0-4.0) [275].

Cirugía carotídea y angioplastia

Recomendaciones

- La cirugía carotídea no se recomienda para individuos asintomáticos con estenosis carotídea significativa (NASCET 60-99%), excepto en aquellos con alto riesgo de ictus (**Clase I, Nivel C**)

- La angioplastia carotídea, con o sin stenting, no se recomienda para pacientes con estenosis carotídea asintomática (**Clase IV, BPC**)
- Se recomienda la toma de aspirina antes y después de la cirugía (**Clase I, Nivel A**)

Los ensayos de cirugía carotídea para estenosis carotídeas asintomáticas han concluido que aunque la cirugía reduce la incidencia de ictus ipsilateral (RR 0.47-0.54) y de cualquier ictus, el beneficio absoluto es pequeño (aproximadamente 1% por año) [276-278], mientras que el riesgo de ictus peri-operatorio o de muerte es del 3%. El tratamiento médico es la opción más apropiada para la mayoría de sujetos asintomáticos; solo los centros con una tasa de complicaciones peri-operatorias del 3% o menor deberían contemplar la cirugía. Los pacientes con un riesgo elevado de ictus (hombres con estenosis de más del 80% y expectativa de vida de más de 5 años) podrían obtener algún beneficio de la cirugía en centros apropiados [276, 278]. Todas las estenosis se cuantifican siguiendo el método NASCET (estenosis distal) [279].

La endarterectomía carotídea (EC) es efectiva en pacientes jóvenes, y posiblemente también en individuos mayores, pero no parece beneficiar a las mujeres [276]. Los pacientes con oclusión de la arteria carótida interna contralateral a la carótida operada no se benefician de EC [280, 281]. El riesgo de ictus ipsilateral aumenta con el grado de estenosis [280, 282]; la EC parece ser efectiva independientemente del grado de estenosis en el rango 60-99% [276]. La EC no es beneficiosa para pacientes asintomáticos que tengan una expectativa de vida menor de 5 años. La toma de aspirina no debería interrumpirse en los pacientes sometidos a cirugía carotídea [283]. Los pacientes deben ser seguidos por el médico de referencia tras la cirugía. No existen datos de ensayos aleatorizados sobre los beneficios y riesgos de la angioplastia carotídea, comparada con la EC, en pacientes asintomáticos [284].

Prevención secundaria

Manejo óptimo de los factores de riesgo vascular

Recomendaciones

- Se recomienda que la presión arterial sea evaluada regularmente. Se recomienda la reducción de la presión arterial tras la fase aguda, incluso en pacientes con presión arterial normal **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda que la glucemia sanguínea sea evaluada regularmente. Se recomienda que la diabetes sea manejada mediante la modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico individualizado **(Clase IV, BPC)**
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no requieran insulina, el tratamiento con poliglitzona se recomienda tras el ictus **(Clase III, Nivel B)**
- Se recomienda tratamiento con estatinas en pacientes con ictus no-cardioembólico **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda aconsejar el abandono del hábito tabáquico **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda desaconsejar el consumo elevado de alcohol **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la actividad física regular **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda una dieta baja en sal y en grasas saturadas, alta en fruta y vegetales, y rica en fibra **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda que los sujetos con un índice de masa corporal elevado adopten medidas dietéticas para reducir su peso **(Clase IV, Nivel C)**
- Los suplementos con vitaminas antioxidantes no se recomiendan **(Clase I, Nivel A)**
- El tratamiento hormonal sustitutivo no se recomienda para la prevención secundaria del ictus **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda que los trastornos de respiración durante el sueño, tales como las apneas obstructivas del sueño, sean tratados con presión aérea positiva continua **(Clase III, BPC)**

- Se recomienda que se considere el cierre percutáneo del FOP en pacientes con ictus criptogénico y riesgo elevado de ictus (**Clase IV, BPC**)

Hipertensión arterial

Un meta-análisis de 7 estudios aleatorizados y controlados mostró que los fármacos antihipertensivos reducen la recurrencia isquémica tras un ictus o un AIT (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [285]. El análisis incluyó datos de los estudios PATS (indapamida, un diurético), HOPE (ramipril) y PROGRESS (perindopril, con o sin indapamida) [286-289]. La reducción en el riesgo de ictus ocurrió con independencia de las cifras de presión arterial o del tipo de ictus [289]. La presión arterial debe ser reducida y monitorizada independientemente tras un ictus o un AIT. La diana absoluta de las cifras presión arterial o su reducción es incierta y debe ser individualizada, pero el beneficio se ha asociado a una reducción media de alrededor 10/5 mmHg, y los niveles normales de presión arterial han sido definidos como <120/80 mmHg [290]. Sin embargo, la presión arterial no debe ser reducida de forma intensiva en pacientes con sospecha de ictus de origen hemodinámico o en aquellos con estenosis carotídea bilateral. El antagonista del receptor de la angiotensina eprosartan puede ser más efectivo que el bloqueante de los canales de calcio nitrendipino [291].

Diabetes mellitus

El ensayo clínico aleatorizado prospectivo doble-ciego PROactive randomizó un total de 5,238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e historia de enfermedad macrovascular a recibir pioglitazona o placebo. En pacientes con ictus previo (n=486 en el grupo de la pioglitazona, n=498 en el grupo placebo) se observó una tendencia al beneficio con pioglitazona para el objetivo combinado de muerte y eventos vasculares mayores (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02; P=0.067). En un análisis secundario, la pioglitazona redujo el riesgo de ictus mortal o no mortal (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; P=0.0085) y de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o ictus no mortal (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P=0.0467) [292].

Dislipemia

En el estudio SPARCL, el tratamiento con la estatina atorvastatina redujo la recurrencia de ictus (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [293], mientras que en el Heart Protection Study la sinvastatina redujo el riesgo de eventos vasculares en pacientes con ictus previo, y redujo el riesgo de ictus en pacientes con otra enfermedad vascular (RR 0.76) [221]. Ningún ensayo ha evaluado la eficacia en función del tipo de ictus, y el SPARCL no incluyó a pacientes con sospecha de ictus de causa cardioembólica [221, 293]. El riesgo de ictus hemorrágico estaba ligeramente incrementado en ambos estudios [221, 293]. La reducción de riesgo absoluto conseguida con la terapia con estatinas es baja (NNT 112-143 durante 1 año). La suspensión del tratamiento con estatinas en la fase aguda del ictus puede estar asociado a un aumento del riesgo de muerte o de dependencia [294].

Tabaquismo

No hay datos específicos para la prevención secundaria. Ver el apartado correspondiente en prevención primaria.

Dieta

Sobrepeso

No hay datos específicos en prevención secundaria. Ver el apartado correspondiente en prevención primaria. La pérdida de peso puede ser beneficiosa tras un ictus ya que reduce la presión arterial [245].

Vitaminas

Los beta-carotenos aumentaron el riesgo de muerte cardiovascular en un meta-análisis de ensayos de prevención primaria y secundaria (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [295]. Los suplementos con vitamina E no previene eventos vasculares [296]. Los suplementos con antioxidantes solubles en grasas podrían incrementar la mortalidad [297].

Las vitaminas que reducen la homocisteína (folato, B12, B6) no parecen reducir el riesgo de recurrencia isquémica y pueden aumentar el de eventos vasculares [298-301], pero más estudios están en curso [302].

Trastornos de la respiración durante el sueño

Los trastornos de la respiración durante el sueño representan tanto factores de riesgo como consecuencias del ictus, y están ligados a un peor pronóstico y a una mayor mortalidad a largo plazo tras un ictus [303]. Más del 50% de los pacientes con ictus tienen trastornos respiratorios durante el sueño, mayoritariamente en forma de apneas obstructivas del sueño. Esta patología puede mejorar espontáneamente después del ictus, pero puede requerir tratamiento. La presión aérea positiva continua es el tratamiento de elección para las apneas. La oxigenoterapia u otras formas de ventilación pueden ser de ayuda en otras formas de estos trastornos (por ejemplo la apnea central).

Foramen oval permeable

Descripciones de casos y estudios de casos-contrroles indican una asociación entre la presencia de FOP y el ictus criptogénico tanto en pacientes jóvenes como en mayores [304, 305]. Dos estudios poblacionales apuntaron en la misma dirección pero no confirmaron una asociación significativa [306, 307]. En pacientes con FOP aislado el riesgo global de recurrencia isquémica es bajo. Sin embargo, cuando el FOP se asocia a un aneurisma del septo interauricular, una válvula de Eustaquio, la red de Chiari, o en pacientes que han sufrido más de un ictus el riesgo de recurrencia puede ser sustancial [308]. El cierre percutáneo del FOP con o sin aneurisma del septo es factible en estos pacientes [309] y puede reducir el riesgo de recurrencia isquémica en comparación con el tratamiento médico [310]; sin embargo todavía no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos tras la menopausia

El tratamiento hormonal sustitutivo no protege contra eventos vasculares y puede aumentar la gravedad del ictus [311].

Tratamiento antitrombótico

Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento antitrombótico (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda que los pacientes que no requieran anticoagulación reciban tratamiento antiagregante (**Clase I, Nivel A**). Mientras sea posible, se debería administrar aspirina más dipyridamol, o clopidogrel solo. Alternativamente, la aspirina sola, o el triflusal solo, pueden ser de utilidad (**Clase I, Nivel A**)
- La combinación de aspirina y clopidogrel no se recomienda en pacientes con isquemia cerebral reciente, excepto en aquellos con indicaciones específicas (por ejemplo angina inestable, infarto de miocardio no-Q, o stenting reciente); el tratamiento debe ser administrado durante al menos 9 meses tras el evento (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda que los pacientes que sufran un ictus bajo tratamiento antiagregante sean reevaluados en relación a la fisiopatología y a los factores de riesgo (**Clase IV, BPC**)
- La anticoagulación oral (INR 2.0-3.0) se recomienda tras un infarto isquémico asociado a FA (**Clase I, Nivel A**). La anticoagulación oral no se recomienda en pacientes con comorbilidad como caídas, mal cumplimiento, epilepsia no controlada, o sangrado gastrointestinal (**Clase III, Nivel C**). La edad avanzada por sí sola no es una contraindicación a la anticoagulación oral (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda que los pacientes con ictus cardioembólico no secundario a FA reciban anticoagulantes (INR 2.0-3.0) si el riesgo de recurrencia es alto (**Clase III, Nivel C**)
- Se recomienda que la anticoagulación no sea utilizada tras un ictus isquémico no cardioembólico, excepto en algunas situaciones específicas, como la ateromatosis aórtica, aneurismas fusiformes de la arteria basilar, disección arterial cervical, o foramen oval permeable en presencia de trombosis venosa profunda probada o aneurisma del septo auricular (**Clase IV, BPC**)
- Se recomienda que la combinación de una dosis baja de aspirina con dipyridamol sea utilizada si la anticoagulación oral está contraindicada (**Clase IV, BPC**)

Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante reduce los eventos vasculares, incluidos el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal y las muertes de causa vascular en pacientes con ictus o AIT previo (RR 0.78; IC 95% 0.76-0.80) [312].

Aspirina

La aspirina reduce las recurrencias independientemente de la dosis (50 a 1300 mg/d) [313-316], si bien con dosis mayores (>150mg/día) aumentan los efectos adversos. En pacientes con ateromatosis intracraneal sintomática la aspirina es tan eficaz como la anticoagulación oral con menos complicaciones [317].

Clopidogrel

El clopidogrel es discretamente más eficaz que la aspirina en la prevención de eventos vasculares (RR 0.91; IC 95% 0.84-0.97) [318]. Podría ser más eficaz en pacientes de alto riesgo (por ejemplo aquellos con ictus previo, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria sintomática o diabetes) [268].

Dipiridamol

El dipiridamol reduce la recurrencia de ictus con una eficacia similar a la aspirina [319].

Triflusal

El triflusal reduce la recurrencia de ictus con eficacia similar a la aspirina pero con menos eventos adversos [320].

Dipiridamol con aspirina

La combinación de aspirina (38-300 mg/d) y dipiridamol (200 mg de liberación retardada dos veces al día) reduce el riesgo de muerte de causa vascular, ictus o IM comparado con la aspirina sola (RR 0.82; IC 95% 0.74-0.91) [319, 321]. El

dipiridamol puede provocar cefalea, pudiéndose reducir su incidencia incrementando la dosis de forma gradual [322, 323].

Clopidogrel con aspirina

En comparación con el clopidogrel solo, la combinación de aspirina y clopidogrel no redujo el riesgo de ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte de causa vascular o los reingresos [324]. Además, los sangrados mayores o con riesgo vital se vieron incrementados con la combinación. De forma similar, en el estudio CHARISMA, la combinación de aspirina y clopidogrel no redujo el riesgo de infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular en comparación a la aspirina sola [268]. En pacientes que han tenido un evento coronario en los 12 meses o la colocación un stent coronario, la combinación de clopidogrel y aspirina reduce el riesgo de nuevos eventos vasculares [325].

Anticoagulación oral

La anticoagulación oral no es superior a la aspirina después de un ictus no cardioembólico, y provoca más sangrados [326-328]. La anticoagulación oral (INR 2.0–3.0) reduce el riesgo de recurrencia isquémica en pacientes con FA no valvular (ya sea permanente, crónica o paroxística) [329] y la mayoría de las demás fuentes cardiacas de embolias. La anticoagulación debería realizarse durante al menos 3 meses tras un IM [330].

En pacientes con FA y enfermedad coronaria estable, no se debería añadir aspirina a la anticoagulación oral [331]. La anticoagulación podría ser beneficiosa en pacientes con ateromatosis aórtica [332], aneurismas fusiformes de la arteria basilar [333] o en la disección de arterias cervicales [334].

Eventos vasculares recurrentes bajo tratamiento antiagregante

El tratamiento de pacientes que tienen un evento vascular bajo tratamiento antiagregante no está definido. Deberían buscarse otras causas de ictus. Pueden considerarse diversas estrategias terapéuticas: seguir con el mismo tratamiento, cambiar a otro fármaco antiagregante, añadir otro fármaco antiagregante o iniciar anticoagulación oral.

Cirugía y angioplastia

Recomendaciones

- Se recomienda la EC en pacientes con estenosis del 70-99% (**Clase I, Nivel A**). Solo debería realizarse la EC en centros con un riesgo de complicaciones (cualquier ictus o muerte) menor del 6% (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda realizar la EC tan pronto como sea posible después del último evento isquémico, idealmente en las primeras 2 semanas (**Clase II, Nivel B**)
- Se puede recomendar la ED en determinados pacientes con estenosis del 50-69%. Los pacientes que más se benefician son varones con síntomas hemisféricos recientes (**Clase III, Nivel C**). La EC para estenosis del 50-69% solo debería realizarse en centros con un riesgo perioperatorio de complicaciones (cualquier ictus o muerte) de menos del 3% (**Clase I, Nivel A**)
- No se recomienda la EC en pacientes con estenosis de menos del 50% (**Clase I, Nivel A**)
- Se recomienda mantener el tratamiento antiagregante antes y después de la cirugía (**Clase I, Nivel A**)
- La angioplastia transluminal percutánea de la carótida o el stenting de la arteria carótida (SAC) solo se recomienda en determinados pacientes (**Clase I, Nivel A**). Debería reservarse a los siguientes grupos de pacientes con estenosis carotídea severa sintomática: pacientes con contraindicación para la EC, estenosis en lugares inaccesibles para la cirugía, reestenosis tras la EC y estenosis post-radiación (**Clase IV, BPC**). Los pacientes deberían tratarse con la combinación de clopidogrel y aspirina inmediatamente antes del stenting y durante al menos 1 mes después (**Clase IV, BPC**)
- Se recomienda considerar la posibilidad de tratamiento endovascular en pacientes con estenosis intracraneal sintomática (**Clase IV, BPC**)

Endarterectomía carotídea

La medición de la estenosis debería realizarse según los criterios NASCET. Aunque el ECST (European Carotid Surgery Trialists) y el NASCET utilizan diferentes

métodos para la medición de la estenosis, es posible realizar la conversión del porcentaje de estenosis obtenido mediante un método en el otro [335]. La EC reduce el riesgo de recurrencia isquémica incapacitante o de muerte (RR 0,52) en pacientes con estenosis severa (70-99%) de la arteria carótida interna ipsilateral [279, 336, 337]. Los pacientes con una estenosis de la carótida ipsilateral de menor grado (50-69%) también podrían beneficiarse de la EC [337]. La cirugía es potencialmente dañina en pacientes con grados leves a moderados de estenosis (<50%) [337]. La ECA debería realizarse tan pronto como sea posible (idealmente en menos de 2 semanas) después del evento cerebrovascular [338]. La cirugía es importante para prevenir nuevos ictus. La angioplastia carotídea podría reducir el riesgo de oclusión arterial periprocedimiento y la reestenosis [339].

Los pacientes mayores (>75 años) sin fallo orgánico ni fallo cardiaco grave se benefician de la EC [338]. Las mujeres con estenosis sintomática marcada (>70%) deberían someterse a la EC, mientras que las mujeres con una estenosis menos marcada deberían recibir tratamiento médico [340]. Se debería considerar la EC en pacientes con amaurosis fugax, estenosis marcada y perfil de alto riesgo. Los pacientes con amaurosis fugax y escasos factores de riesgo se benefician más del tratamiento médico. Se debería considerar la EC también en los pacientes con estenosis intracraneal leve a moderada y estenosis extracraneal marcada.

El beneficio de la EC es menor en pacientes con infarto lacunar [341]. La leucoaraiosis conlleva un mayor riesgo perioperatorio [342]. La oclusión de la ACI contralateral no es una contraindicación para la EC pero conlleva mayor riesgo perioperatorio. El beneficio de la endarterectomía es mínimo en pacientes con estenosis preclusiva de la carótida.

Endarterectomía carotídea y stenting

Diversos ensayos clínicos han comparado el SAC y la EC en la prevención secundaria del ictus (Tabla 9) [343-346]. Sin embargo, el estudio SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) incluyó más de un 70% de pacientes asintomáticos y por tanto no debería guiar las decisiones sobre prevención secundaria [345]. En el estudio CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) a la mayoría de los pacientes en el grupo endovascular se les realizó una angioplastia y solo el 26% fueron tratados con un stent [346]. Los dos estudios más recientes

ofrecieron resultados dispares. El estudio SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) no demostró por poco la no inferioridad del SAC respecto a la EC. Para el objetivo de ictus ipsilateral o muerte hasta el día 30, la frecuencia de eventos tras la inclusión de 1200 pacientes fue de 6,8% para el SAC y del 6,3% para la EC (diferencia absoluta de 0,5%; IC 95% -1,9% a +2,9%; P=0,09) [344]. El estudio francés EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) tuvo que ser interrumpido tras incluir 527 pacientes por razones de seguridad y de falta de eficacia. El RR de ictus o muerte tras el SAC era de 2,5 comparado con la EC (IC 95% 1,2-5,1) [343]. Un meta-análisis actualizado de estos estudios demostró un riesgo significativamente mayor de ictus o muerte a los 30 días tras el SAC en comparación con la EC (OR 1,41; IC 95% 1,07-1,87; P=0,016). Sin embargo, en este análisis se observó una heterogeneidad significativa (P=0,035) [347]. Pasado el periodo periprocedimiento ocurrieron pocos ictus ipsilaterales con ambas técnicas (Tabla 9).

Ateromatosis intracranial y vertebral

Anastomosis extracraneal-intracraneal

La anastomosis entre la arteria temporal superficial y la arteria cerebral media no es eficaz en la prevención de ictus en pacientes con estenosis u oclusión de la ACM o de la ACI [348].

Stenting de estenosis intracraneales o vertebrales

Los pacientes con estenosis intracraneales de $\geq 50\%$ tienen un alto riesgo de recurrencia isquémica, tanto en la circulación anterior como en la posterior (12% tras 1 año y 15% tras 2 años en el territorio de la arteria estenosada) [317, 349]. Las estenosis marcadas ($\geq 70\%$) comportan un riesgo mayor que las estenosis moderadas (50% to $< 70\%$) [349]. Tras el stenting, se han descrito ictus recurrentes en alrededor del 5-7% de los pacientes con estenosis moderadas o marcadas al año y en alrededor del 8% a los 2 años [350, 351]. Sin embargo, la incidencia de complicaciones después de la angioplastia o del stenting puede llegar a ser del 6% [352-354]. Ningún ensayo clínico aleatorizado ha evaluado la angioplastia, el stenting o ambos en las estenosis intracraneales. Varios estudios no aleatorizados

han demostrado la viabilidad y una seguridad aceptable del stenting intracraneal, pero el riesgo de reestenosis es alto [354, 355]. El stenting de segmentos extracraneales de la arteria vertebral también es técnicamente factible con un riesgo moderado periprocedimiento tal como se demostró en el estudio SSYLVIA, pero especialmente en el caso de estenosis del origen de la arteria hay una frecuencia alta de re-estenosis [355].

Tratamiento general del ictus

Recomendaciones

- Se recomienda la monitorización intermitente del estado neurológico, frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno durante 72 horas en pacientes con déficits neurológicos persistentes **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la administración de oxígeno si la saturación baja del 95% **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la monitorización frecuente del balance de líquidos y electrolitos en pacientes con ictus grave o con problemas de deglución **(Clase IV, BPC)**
- Como fluidoterapia durante las primeras 24 horas del ictus se recomienda suero salino normal (0,9%) **(Clase IV, BPC)**
- Como norma general no se recomienda la reducción de la presión arterial durante el ictus agudo **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la reducción cuidadosa de la presión arterial en pacientes con cifras tensionales extremadamente altas (>220/120 mmHg) en mediciones repetidas, con insuficiencia cardiaca grave, en casos de disección aórtica o de encefalopatía hipertensiva (>220/120 mmHg) **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda evitar descensos bruscos de la presión arterial **(Clase II, Nivel C)**
- Se recomienda tratar con expansores de volumen la hipotensión secundaria a hipovolemia o la que se asocia a deterioro neurológico durante el ictus agudo **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la monitorización de la glucemia **(Clase IV, BPC)**

- Se recomienda el tratamiento niveles de glucosa >180 mg/dl (>10 mmol/l) con insulina **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda el tratamiento de hipoglucemias severas (<50 mg/dl [<2.8 mmol/l]) con dextrosa intravenosa o la infusión de glucosa al 10-20% **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la búsqueda de procesos infecciosos en caso de aparición de hipertermia (temperatura >37.5°C) **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda el tratamiento de la hipertermia (temperatura >37.5°C) con paracetamol o con medidas físicas **(Clase III, Nivel C)**
- No se recomienda la profilaxis antibiótica en pacientes inmunocompetentes **(Clase II, Nivel B)**

El término “tratamiento general” también se refiere a las estrategias destinadas a estabilizar el paciente crítico con el fin de controlar los problemas sistémicos que puedan dificultar la recuperación tras el ictus. El manejo de estos problemas es una parte central del tratamiento del ictus [2, 106]. El tratamiento general incluye los cuidados respiratorios y cardiacos, el manejo metabólico y de fluidos, el control de la presión arterial, la prevención y el tratamiento de fenómenos como las crisis, el tromboembolismo venoso, la disfagia, la neumonía por aspiración, otras infecciones, las úlceras de presión y ocasionalmente el manejo de la hipertensión intracraneal. Sin embargo, muchos de los aspectos del tratamiento general del ictus no se han evaluado adecuadamente en ensayos clínicos.

Es habitual monitorizar el estado neurológico y las funciones fisiológicas vitales como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la glucemia y la temperatura. El estado neurológico puede monitorizarse utilizando escalas neurológicas validadas como la NIH Stroke Scale [104] o la Scandinavian Stroke Scale [356]. Hay escasas evidencias directas de ensayos clínicos aleatorizados que indiquen cuán intensa debe ser la monitorización, pero en los ensayos realizados en Unidades de Ictus [119] era habitual realizar como mínimo exploraciones cada 4 horas durante las primeras 72 horas tras el ictus. Los ensayos clínicos que han utilizado telemetría continua [357, 358] sugieren que la monitorización continua

intensiva podría resultar beneficiosa al mejorar la detección de complicaciones y reducir la estancia media, pero no hay datos concluyentes sobre el resultado clínico. En la práctica, se suele ofrecer una monitorización más intensa a subgrupos de pacientes, como por ejemplo en casos de disminución del nivel de conciencia, déficits neurológicos progresivos o antecedentes de enfermedad cardiopulmonar. También es necesaria una monitorización estrecha durante las 24 horas siguientes a la trombólisis. Procedimientos más invasivos como la colocación de catéteres de presión venosa central o la monitorización de la presión intracraneal se utilizan solo en grupos de pacientes altamente seleccionados.

Función respiratoria y protección de la vía aérea

Se piensa que una función respiratoria normal con una adecuada oxigenación de la sangre es importante durante la fase aguda del ictus para preservar el tejido cerebral isquémico. Sin embargo, no existen evidencias definitivas de que el aporte rutinario de oxígeno a un flujo bajo sea efectivo en todos los pacientes con ictus [359]. Se cree que la identificación y el tratamiento de la hipoxia es importante en pacientes con daño troncoencefálico o hemisférico extenso, los que tienen crisis o complicaciones como neumonía, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar o agudización de EPOC. La oxigenación sanguínea habitualmente mejora con la administración de oxígeno a 2-4 litros mediante lentillas nasales. La ventilación puede ser necesaria en pacientes con una función pulmonar muy deficiente. Sin embargo, antes de comenzar la ventilación deben considerarse el pronóstico general, la comorbilidad y los deseos previos del paciente.

Manejo cardiaco

Las arritmias cardiacas, especialmente la FA, son relativamente frecuentes tras el ictus, y la insuficiencia cardiaca, el infarto de miocardio y la muerte súbita también son complicaciones bien conocidas [360, 361]. Una minoría de pacientes con ictus tienen elevaciones de los niveles de troponina que indican daño cardiaco [362]. Todo paciente con ictus debería tener un ECG inicial. Se debería monitorizar el ritmo cardiaco para detectar FA. La optimización del gasto cardiaco manteniendo una

presión arterial en el límite superior de la normalidad y una frecuencia cardiaca normal es parte de los cuidados normales del ictus. Los agentes inotrópicos no se utilizan de forma rutinaria, pero frecuentemente se usa fluidoterapia para corregir la hipovolemia. El aumento del gasto cardiaco puede incrementar la perfusión cerebral. Ocasionalmente puede ser necesario recuperar el ritmo cardiaco normal mediante fármacos, cardioversión o la colocación de un marcapasos.

Fluidoterapia

Muchos pacientes con ictus están deshidratados al llegar al hospital, y esto se asocia a un mal pronóstico [363]. Aunque hay pocas evidencias de ensayos clínicos, la administración de líquidos por vía intravenosa se considera parte del manejo general del ictus agudo, especialmente en pacientes con riesgo de deshidratación por bajo nivel de conciencia o por dificultades para la deglución. Dados los efectos de la hiperglucemia se sugiere evitar la dextrosa en la fase aguda del ictus [364]. La fluidoterapia con hemodilución no ha demostrado mejorar los resultados clínicos tras el ictus [365].

Manejo de la presión arterial

La monitorización y el tratamiento de la presión arterial es un tema controvertido en el manejo del ictus agudo. Los pacientes con los valores más altos y más bajos de presión arterial en las primeras 24 horas tras el ictus tienen más deterioro neurológico y peores resultados [366]. Es infrecuente una presión arterial baja o en el límite bajo de la normalidad en el ictus agudo [367], pudiendo ocurrir como resultado de un infarto cerebral extenso, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, hipovolemia o sepsis. La presión arterial puede elevarse rehidratando con soluciones cristaloides (salinas). Ocasionalmente pacientes con bajo gasto cardiaco pueden requerir soporte inotrópico. Sin embargo, los ensayos clínicos que evaluaron los efectos del incremento de la presión arterial de forma activa en el ictus agudo no han aportado resultados concluyentes.

Una revisión sistemática que analizó diversos agentes hipotensores no aportó ninguna evidencia convincente de que el manejo activo de la presión arterial tras el ictus influyera en los resultados clínicos [368]. Pequeños estudios que analizaron marcadores indirectos del flujo sanguíneo cerebral como el SPECT han mostrado que ni el perindopril ni el losartán reducen el flujo sanguíneo cerebral cuando se administran en los primeros 2-7 días del ictus [369]. Se están realizando diversos estudios para analizar si se debería reducir la presión arterial tras el ictus agudo, y si el tratamiento antihipertensivo se debería continuar o debería interrumpirse en los primeros días tras el ictus [370, 371]. En ausencia de evidencias claras de ensayos clínicos, muchos clínicos han desarrollado protocolos para el manejo de la presión arterial extremadamente alta. En algunos centros se inicia la reducción de la presión arterial a partir de cifras de 220 mmHg para la sistólica y 120 mmHg para la diastólica. Sin embargo, en muchos centros solo se reduce la presión arterial en presencia de insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal aguda, disección aórtica o hipertensión maligna. En pacientes que reciben trombólisis habitualmente se evitan presiones sistólicas superiores a 185 mmHg.

Se debería evitar la utilización de nifedipino sublingual por el riesgo de una reducción brusca de la presión arterial [372]. En Norteamérica se utilizan frecuentemente el labetalol o el urapidilo intravenosos. En ocasiones se recomienda el nitroprusiato sódico.

Manejo de la glucemia

La hiperglucemia ocurre en hasta el 60% de los pacientes sin diabetes conocida [373, 374]. La hiperglucemia tras el ictus se asocia a mayor volumen del infarto y a la afectación cortical así como a un peor resultado funcional [375-377]. Existen pocas evidencias de que la reducción activa de la glucemia en el ictus isquémico agudo mejore los resultados clínicos. El mayor ensayo aleatorizado de reducción de la glucemia mediante la infusión de glucosa, potasio e insulina [364], en comparación con la infusión estándar de suero salino, no demostró diferencias en la mortalidad o en los resultados funcionales de pacientes con incrementos leves a moderados de la glucemia (mediana de 137 mg/dl [7.6 mmol/l]). Este tratamiento era tedioso y provocó episodios de hipoglucemia. Actualmente no se puede recomendar la

utilización rutinaria de infusiones de insulina en pacientes con hiperglucemia moderada. Sin embargo, habitualmente en las Unidades de Ictus se reduce la glucemia cuando esta excede de 180 mg/dl (10 mmol/l) [119]. En la práctica habitual se utiliza suero salino y se evitan soluciones glucosadas en las primeras 24 horas tras el ictus y así parecen reducirse los niveles de glucosa [364].

La hipoglucemia (<50mg/dl [2.8 mmol/l]) puede imitar los síntomas de un ictus isquémico y debería tratarse mediante bolus intravenosos de *dextrosa* o mediante la infusión de glucosa al 10-20% [378].

Manejo de la temperatura corporal

En isquemia experimental la hipertermia se asocia a mayor tamaño del infarto y a peor pronóstico [379]. El incremento de temperatura puede tener un origen central o ser consecuencia de una infección, y se asocia a peor pronóstico clínico [380-382]. Ante un incremento de la temperatura corporal deberían buscarse infecciones y tratarlas. Los estudios con tratamientos antipiréticos no han sido concluyentes, pero en la práctica habitual se trata la hipertermia (>37.5°C) con paracetamol.

Tratamiento específico

Recomendaciones

- En las primeras 3 horas del ictus isquémico se recomienda el rtPA intravenoso (0,9 mg/kg de peso corporal, máximo 90 mg) administrando el 10% de la dosis en forma de bolus seguido de una infusión de 60 minutos **(Clase I, Nivel A)**
- El rtPA intravenoso podría ser también beneficioso para ictus de más de 3 horas de evolución **(Clase I, Nivel B)**, pero no se recomienda en la práctica clínica habitual.
- La utilización de criterios de neuroimagen multimodal puede ser útil en la selección de pacientes para la trombólisis pero no se recomienda en la práctica clínica habitual **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda que antes de la trombólisis se reduzca la presión arterial si las cifras son de 185/110 o más altas **(Clase IV, BPC)**

- Se recomienda utilizar rtPA intravenoso en pacientes con crisis epilépticas al inicio del ictus si el déficit neurológico está causado por isquemia cerebral aguda **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la administración de rtPA también en pacientes seleccionados de menos de 18 años y de más de 80 años, aunque en estos casos se actúa fuera de la indicación aprobada en Europa **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda como una opción terapéutica el tratamiento intraarterial de oclusiones agudas de la ACM dentro de las 6 primeras horas **(Clase II, Nivel B)**
- Se recomienda la trombólisis intraarterial en pacientes seleccionados con oclusión aguda de la arteria basilar (Clase III, Nivel B). La trombólisis intravenosa es una alternativa aceptable en casos de oclusión basilar incluso después de las 3 primeras horas **(Clase III, Nivel B)**
- Se recomienda el inicio de tratamiento con aspirina (dosis de carga de 160–325 mg) en las primeras 48 horas tras el ictus isquémico **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda evitar aspirina y otros tratamientos antitrombóticos en las primeras 24 horas si se planea o se lleva a cabo tratamiento trombolítico **(Clase IV, BPC)**
- No se recomienda la utilización de otros fármacos antiagregantes (solos o combinados) durante la fase aguda del ictus isquémico **(Clase III, Nivel C)**
- No se recomienda la administración de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa **(Clase I, Nivel A)**
- No se recomienda en pacientes con ictus la administración temprana de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o heparinoides **(Clase I, Nivel A)**
- Actualmente, no hay ninguna recomendación para tratar pacientes con ictus isquémico con fármacos neuroprotectores **(Clase I, Nivel A)**

Tratamiento trombolítico

Activador tisular del plasminógeno intravenoso

El tratamiento trombolítico con rtPA (0,9 mg/kg de peso corporal, dosis máxima 90 mg) administrado en las 3 primeras horas tras el ictus mejora significativamente el pronóstico en pacientes con ictus agudo [126]: el NNT para conseguir un resultado clínico favorable a los 3 meses es de 7. En cambio, los estudios ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) y ECASS II no demostraron una superioridad estadísticamente significativa del rtPA para los objetivos principales al administrarlo en las primeras 6 horas [383, 384]. Los ensayos clínicos con rtPA, en los que se han tratado un total de 2889 pacientes, han demostrado una reducción significativa del número de pacientes muertos o dependientes (OR 0,83; IC 95% 0,73-0,94) [385]. Un análisis conjunto de los datos individuales de los ensayos con rtPA demostró que incluso en la ventana de 3 horas, un tratamiento más precoz conllevaba un pronóstico mejor (0-90 min: OR 2,11; IC 95% 1,33 a 3,55; 90-180 min: OR 1,69; IC 95% 1,09 a 2,62) [386]. Este análisis sugirió que el beneficio se extendía hasta 4.5 horas. Estudios en marcha (ECASS III, IST 3) están investigando los beneficios de la administración de rtPA después de 3 horas.

El estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) demostró que la extensión de los cambios isquémicos precoces (utilizando la puntuación ASPECT) no tenía ningún efecto sobre la respuesta terapéutica dentro de la ventana de 3 horas [387]. Sin embargo, las agencias reguladoras europeas no recomiendan el tratamiento de pacientes con ictus grave (NIHSS ≥ 25), signos precoces de isquemia extensos en la TC o edad superior a 80 años (a diferencia de la aprobación en EEUU). Estudios observacionales sugieren que el rtPA administrado en las primeras 3 horas del ictus es seguro y eficaz en pacientes de más de 80 años [388-390], aunque quedan pendientes datos de estudios aleatorizados. El efecto del sexo sobre la respuesta al rtPA no está aclarado [391].

El tratamiento trombolítico parece ser seguro y eficaz en diversos tipos de hospitales si el diagnóstico lo establece un médico experimentado en ictus y la TC la analiza también un médico experimentado [392-394]. Siempre que sea posible, los riesgos y beneficios del rtPA deberían discutirse con el paciente y la familia antes de iniciar el tratamiento.

La presión arterial debe ser inferior a 185/110 mmHg antes y durante las 24 horas después de la trombólisis. Se deben tratar presiones arteriales más altas [126]. La violación de protocolos se asocia a mayor mortalidad [395, 396].

La ultrasonografía transcraneal continua se asoció a una mayor frecuencia de recanalización precoz tras el rtPA en un pequeño ensayo aleatorizado [397]. Este efecto puede favorecerse administrando microburbujas [398]. Sin embargo, recientemente se ha interrumpido un ensayo clínico aleatorizado por razones aun no declaradas.

El rtPA intravenoso puede ser también beneficioso para ictus de más de 3 horas de evolución, pero esta indicación no se recomienda en la clínica rutinaria. La utilización de criterios de imagen multimodal puede ser útil para la selección de pacientes.

Diversos estudios observacionales amplios sugieren una mayor seguridad y probablemente mayor eficacia en pacientes tratados con rtPA iv más allá de las 3 horas basándose en criterios de imagen avanzados [135, 160, 399, 400]. Sin embargo, los datos disponibles sobre el desacomplamiento, tal como se define por RM o TC multimodal, son demasiado escasos para guiar la trombólisis en la práctica habitual (véase también la sección de neuroimagen) [153].

Los pacientes con crisis al inicio de los síntomas se han excluido de los ensayos con trombólisis por la posible confusión con un fenómeno de Todd postcrítico. Series de casos han sugerido que se puede ofrecer la trombólisis a estos pacientes cuando existe evidencia de un ictus isquémico agudo [388].

Análisis post-hoc han identificado que los siguientes factores se asocian a un mayor riesgo de hemorragia cerebral tras la administración de rtPA [401]:

- hiperglicemia
- antecedente de diabetes
- gravedad basal de los síntomas
- edad avanzada
- retraso del tratamiento
- tratamiento previo con aspirina
- antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva
- baja actividad del inhibidor del activador del plasminógeno
- violaciones del protocolo NINDS

Sin embargo, ninguno de estos factores anuló el beneficio general del rtPA.

Otros trombolíticos intravenosos

La estreptokinasa endovenosa se asoció a un riesgo excesivo de hemorragia y muerte [402, 403]. El desmoteplase endovenoso administrado de 3 a 9 horas tras el ictus agudo en pacientes seleccionados en base al *desacoplamiento* perfusión/difusión se asoció a mayor frecuencia de reperfusión y mejor pronóstico clínico comparado con placebo en dos pequeños ensayos clínicos aleatorizados [404, 405]. Estos hallazgos no se confirmaron en el estudio de fase III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II, pero se prevé continuar la evaluación de este fármaco.

Trombólisis intra-arterial y combinada (IV+IA)

El tratamiento trombolítico intraarterial de oclusiones proximales de ACM mediante pro-urokinasa (PUK) en las 6 primeras horas se asoció a un pronóstico significativamente mejor en el ensayo PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. Otros ensayos clínicos aleatorizados con PUK (PROACT I) o urokinasa (MELT) y un meta-análisis de los PROACT I, PROACT II Y MELT indican el beneficio de la trombólisis intraarterial en pacientes con oclusiones proximales de la ACM [406]. La PUK no está disponible y el tratamiento intraarterial con tPA no está avalado por ensayos clínicos, aunque existen observaciones de casos y comparaciones no randomizadas [155, 407].

Está en marcha un ensayo aleatorizado (IMS3) que compara el tratamiento intravenoso estándar con rtPA y una estrategia combinada endovenosa e intraarterial [408].

El tratamiento intraarterial de oclusiones agudas de la arteria basilar con urokinasa o rtPA está disponible desde hace más de 20 años, pero no se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado suficientemente amplio [409], si bien estudios observacionales han mostrado resultados alentadores [410, 411]. Un análisis sistemático no demostró diferencias significativas entre la trombólisis endovenosa y la intraarterial en oclusiones de la basilar [412].

Dispositivos de recanalización intraarteriales

El ensayo MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) evaluó un dispositivo que permite extraer el trombo de una arteria intracraneal. Se consiguió la recanalización en el 48% (68/141) de los pacientes en los que se utilizó el dispositivo en las 8 primeras horas desde el inicio de los síntomas [413]. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado con dispositivos de recanalización en los que se comunique el resultado clínico.

Tratamiento antiagregante

Los resultados de dos grandes estudios de intervención, no ciegos, indican que la aspirina es segura y eficaz en las primeras 48 horas tras el ictus [414, 415]. En términos absolutos, hubo 13 pacientes más vivos e independientes por 1000 pacientes tratados. Además, el tratamiento incrementó las posibilidades de una recuperación completa del ictus (OR 1.06; IC 95% 1.01-1.11): 10 pacientes más tuvieron una recuperación completa por 1000 pacientes tratados. El tratamiento antiagregante se asoció con un discreto incremento de hemorragias intracraneales sintomáticas, dos por 1000 pacientes tratados, pero esto quedó superado al evitar 7 casos de ictus isquémico recurrente y una embolia pulmonar por 1000 pacientes tratados.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, la aspirina (325 mg), administrada una vez al día durante 5 días consecutivos, iniciada en las primeras 48 horas, no redujo significativamente la progresión del ictus comparada con placebo (RR 0.95; IC 95% 0.62-1.45) en pacientes con paresia incompleta [416]. No se ha evaluado la administración de clopidogrel, dipiridamol o combinaciones de fármacos antiagregantes en el ictus agudo.

En un estudio doble ciego, fase II, con el inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa abciximab, se observó una tendencia no significativa a un mejor pronóstico medido por la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS) a los 3 meses, comparado con placebo (OR 1.20; IC 95% 0.84-1.70) [417]. Sin embargo, un estudio fase III que evaluaba la seguridad y la eficacia de abciximab tuvo que interrumpirse prematuramente tras la inclusión de 808 pacientes debido a un incremento del riesgo de hemorragias intracraneales sintomáticas y mortales con abciximab comparado con placebo (5.5% vs. 0.5%; P = 0.002). Este ensayo tampoco demostró mejoría en el pronóstico con abciximab [418].

Anticoagulación precoz

La heparina no fraccionada (HNF) subcutánea a dosis bajas y medias [414], la nadroparina [419, 420], la certoparina [421], la tinzaparina [422], la dalteparina [423] y el danaparoide intravenoso [424] no han demostrado efectos beneficiosos generales tras iniciar la anticoagulación en las primeras 24 a 48 horas tras el ictus. Las mejorías en el resultado clínico y la reducción de las recurrencias isquémicas quedaron anuladas por el incremento de complicaciones hemorrágicas. En un meta-análisis de 22 ensayos, el tratamiento anticoagulante se asoció con aproximadamente 9 recurrencias isquémicas menos por 1000 pacientes tratados (OR 0.76; IC 95% 0.65-0.88), y con aproximadamente 9 hemorragias intracraneales sintomáticas más por 1000 pacientes tratados (OR 2.52; IC 95% 1.92-3.30) [425]. Sin embargo, la calidad de los estudios era muy variable. Los anticoagulantes estudiados eran la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, anticoagulantes orales e inhibidores de la trombina. Pocos ensayos clínicos han estudiado el riesgo-beneficio de la administración precoz de HNF en el ictus agudo. En un estudio, los pacientes con ictus no lacunar anticoagulados en las 3 primeras horas tuvieron una frecuencia mayor de independencia (38.9% vs. 28.6%; $P = 0.025$), menor mortalidad (16.8% vs. 21.9%; $P = 0.189$) y más hemorragias intracraneales sintomáticas (6.2% vs. 1.4%; $P = 0.008$) [426]. En el estudio RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) los pacientes tratados con HNF tuvieron menos ictus recurrentes con una incidencia similar de eventos hemorrágicos graves comparado con los pacientes que recibieron aspirina [427]. En el grupo de HNF, la progresión isquémica o hemorrágica se asoció a niveles plasmáticos inadecuados de heparina. En vista de estos resultados, sigue discutiéndose el valor de la heparina no fraccionada en la fase aguda del ictus [428, 429]. Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un beneficio neto de la heparina para ningún subtipo de ictus. Un meta-análisis de pacientes con ictus cardioembólico demostró que los anticoagulantes administrados en las primeras 48 horas se asociaron a una reducción no significativa de ictus isquémicos recurrentes, sin una reducción sustancial en la mortalidad o en el grado de incapacidad [430]. A pesar de la falta de evidencias, algunos expertos recomiendan el tratamiento con

dosis plenas de heparina en pacientes seleccionados, como los que tienen una fuente embólica cardíaca con alto riesgo de re-embolismo, en casos de disección arterial o en estenosis arteriales de alto grado antes de la cirugía. Las contraindicaciones para el tratamiento con heparina incluyen infartos extensos (por ejemplo más del 50% del territorio de la ACM), la hipertensión arterial incontrolada y la patología de pequeño vaso extensa en el cerebro.

Neuroprotección

Ninguna estrategia neuroprotectora ha demostrado mejorar el pronóstico en su objetivo primario predefinido. Ensayos aleatorizados recientes con el fármaco neutralizador de radicales libres NXY-059 [431], y con sulfato de magnesio [432] han resultado negativos. Está en marcha un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, fase III de rtPA intravenoso seguido de tratamiento antioxidante con ácido úrico, después de completarse un estudio de seguridad fase II [433]. Un meta-análisis sugirió un discreto efecto beneficioso de la citicolina [434] y se está realizando un ensayo clínico con este fármaco.

Edema cerebral e hipertensión intracraneal

Recomendaciones

- Se recomienda la cirugía descompresiva en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas en pacientes de hasta 60 años con infarto maligno de la ACM **(Clase I, Nivel A)**
- Puede utilizarse la osmoterapia para tratar la hipertensión intracraneal antes de la cirugía **(Clase III, Nivel C)**
- No se puede dar ninguna recomendación en cuanto a la hipotermia en pacientes con infartos extensos ocupantes de espacio **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la ventriculostomía o descompresión quirúrgica para el tratamiento de infartos cerebelosos extensos que comprimen el tronco cerebral **(Clase III, Nivel C)**

El edema cerebral ocupante de espacio es una de las principales causas de deterioro precoz y muerte en pacientes con infartos supratentoriales extensos. El edema suele desarrollarse entre el 2º y el 5º día tras el ictus, pero hasta un tercio de los pacientes pueden presentar un deterioro neurológico en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas [435, 436].

Tratamiento médico

El tratamiento médico en pacientes con infartos extensos ocupantes de espacio y con edema cerebral se basa principalmente en datos observacionales. El manejo básico incluye la elevación de la cabeza hasta 30°, evitar estímulos dolorosos, analgesia, oxigenación adecuada y normalizar la temperatura corporal. Si se dispone de monitorización de la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral debería mantenerse por encima de 70 mmHg [437]. El glicerol (4 x 250 ml de glicerol al 10% durante 30–60 minutos) o manitol (25–50 g cada 3–6 horas) intravenoso son la primera línea terapéutica cuando hay signos clínicos o radiológicos de edema con efecto de masa [438, 439]. Es probable que el suero salino hipertónico intravenoso tenga una eficacia similar [440]. Se deberían evitar las soluciones hipotónicas o las que contienen glucosa como sueroterapia. La dexametasona y los corticoides no son útiles [441]. El tiopental administrado en bolus puede reducir rápidamente la PIC y puede utilizarse para tratar elevaciones agudas de ésta. El tratamiento barbitúrico requiere monitorización de la PIC y electroencefalográfica (EEG) así como monitorización hemodinámica estrecha, dado que puede provocar disminuciones bruscas de la presión arterial.

Hipotermia

La hipotermia moderada (temperatura cerebral entre 32-33°C) reduce la mortalidad en pacientes con infartos graves de ACM, pero puede causar efectos adversos graves incluidos incrementos de la PIC durante el recalentamiento [442, 443]. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado, la hipotermia moderada (35°C) añadida a la cirugía descompresiva se asoció a una tendencia a mejor evolución clínica que la cirugía descompresiva por sí sola (P=0.08) [444].

Cirugía descompresiva

Infarto maligno de ACM: El análisis conjunto de 93 pacientes incluidos en los ensayos DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery), y HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) demostró que, comparado con el grupo control, un año después había más pacientes con un mRS ≤ 4 ó mRS ≤ 3 en el grupo de la cirugía descompresiva, así como más pacientes vivos (NNTs 2, 4 y 2, respectivamente) [445, 446]. No hubo un incremento en la proporción de pacientes que sobrevivieron con una puntuación en la escala mRS de 5. Los criterios de inclusión para este análisis combinado fueron edad de 18-60 años, NIHSS >15 , disminución del nivel de conciencia puntuando 1 ó más en el ítem 1a de la NIHSS, signos de infarto en TC en el 50% o más del territorio de la ACM o $>145 \text{ cm}^3$ en secuencias de difusión e inclusión en las primeras 45 horas tras el ictus (cirugía en <48 horas). En estos momentos continúa el seguimiento de la supervivencia y del estado funcional más allá del año en los estudios DECIMAL y DESTINY [446].

En una revisión sistemática de 12 estudios observacionales retrospectivos se observó que la edad mayor de 50 años predice un mal resultado. El momento de la cirugía, el lado del infarto, los signos clínicos de herniación antes de la cirugía y la afectación de otros territorios vasculares no alteraron significativamente el resultado [447].

Infarto cerebeloso: La ventriculostomía y la cirugía descompresiva se consideran el tratamiento de elección en infartos cerebelosos con efecto de masa, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados. Al igual que en los casos de infarto con efecto de masa supratentorial, la cirugía debería realizarse antes de que existan signos de herniación. El pronóstico entre los supervivientes puede ser muy bueno, incluso en pacientes que estaban comatosos antes de la cirugía.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Recomendaciones

- Se recomienda el tratamiento de las infecciones tras el ictus con los antibióticos adecuados **(Clase IV, BPC)**
- No se recomienda la administración profiláctica de antibióticos y el levofloxacino puede ser perjudicial en pacientes con ictus agudo **(Class II, Level B)**
- Se recomiendan la rehidratación precoz y medias de compresión graduada para reducir la incidencia de tromboembolismo venoso **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la movilización precoz para evitar complicaciones como la neumonía por aspiración, la TVP y las úlceras por presión **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda considerar dosis bajas de heparina subcutánea o de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con alto riesgo de TVP o tromboembolismo pulmonar **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda la administración de fármacos antiepilépticos para evitar crisis recurrentes tras el ictus **(Clase I, Nivel A)**
- No se recomienda la administración profiláctica de antiepilépticos en pacientes con ictus reciente que no hayan tenido crisis **(Clase IV, BPC)**
- Se recomienda la evaluación del riesgo de caídas en todo paciente con ictus **(Clase IV, BPC)**
- Se recomiendan suplementos de Calcio y vitamina D en pacientes con ictus y riesgo de caídas **(Clase II, Nivel B)**
- Se recomiendan los bifosfonatos (alendronato, etidronato y risedronato) en mujeres con fracturas previas **(Clase II, Nivel B)**
- En pacientes con ictus e incontinencia urinaria se recomiendan una evaluación y tratamiento especializados **(Clase III, Nivel C)**
- Se recomienda la evaluación de la deglución pero no existen datos suficientes para recomendar un tratamiento específico **(Clase III, BPC)**
- Los suplementos dietéticos orales se recomiendan solo en pacientes sin disfagia que estén desnutridos **(Clase II, Nivel B)**

- Se recomienda el inicio precoz de la alimentación enteral por sonda nasogástrica (en las primeras 48 horas) en pacientes con disfagia (**Clase II, Nivel B**)
- No se recomienda la alimentación por gastrostomía enteral percutánea (PEG) en las primeras 2 semanas tras el ictus (**Clase II, Nivel B**)

Aspiración y neumonía

La neumonía bacteriana es una de las complicaciones más importantes de los pacientes con ictus [448], y está causada principalmente por aspiración [449]. La aspiración es frecuente en pacientes con reducción del nivel de consciencia y en aquellos con problemas deglutorios. La alimentación oral debería postponerse hasta que el paciente tenga la capacidad de tragar pequeñas cantidades de agua y una capacidad intacta de toser cuando se le pide que lo haga. La alimentación por sonda nasogástrica o por gastrostomía percutánea (PEG) puede evitar la neumonía por aspiración, aunque el reflujo de la alimentación, la postura en decúbito, la tos insuficiente y la inmovilización también incrementan el riesgo. Los cambios posicionales frecuentes y la fisioterapia pulmonar pueden prevenir las neumonías por aspiración. También contribuye a la infección post-ictus un estado de inmunodepresión mediada por el cerebro [450, 451]. La administración profiláctica de levofloxacino (500mg/100 ml/ día durante 3 días) no es superior al cuidado óptimo habitual en la prevención de infecciones en pacientes con ictus agudo no infectados previamente y se asoció de forma inversa al pronóstico al día 90 (OR 0.19; IC 95% 0.04 to 0.87; P=0.03) [452].

Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar

Se acepta generalmente que el riesgo de TVP y tromboembolismo pulmonar (TEP) puede reducirse mediante una hidratación y movilización precoces. Aunque las medias de compresión graduada son efectivas en la prevención de tromboembolismo en pacientes quirúrgicos, no se ha probado su eficacia tras el ictus [453]. En pacientes con ictus, dosis bajas de HBPM redujeron la incidencia tanto de TVP (OR 0.34; IC 95% 0.19-0.59) como de embolia pulmonar (OR 0.36; IC 95% 0.15-0.87), sin incrementar el riesgo de hemorragia intracraneal (OR 1.39; IC 95% 0.53-3.67) ni extracraneal (OR 1.44; IC 95% 0.13-16), con NNT de 7 y 38 para la TVP y TEP, respectivamente. Dosis bajas de heparina no fraccionada redujeron el

riesgo de trombosis (OR 0.17; IC 95% 0.11-0.26) pero no el de TEP (OR 0.83, IC 95% 0.53-1.31). El riesgo de hemorragia intracraneal aumentó de forma no significativa (OR 1.67; IC 95% 0.97-2.87) [454]. No obstante, la profilaxis con dosis bajas de heparina subcutánea (5000 UI dos veces diarias) o heparinas de bajo peso molecular están indicadas en pacientes con riesgo alto de TVP o TEP (por inmovilización, obesidad, diabetes, ictus previo...) [455, 456].

Úlceras por presión

En pacientes con alto riesgo de desarrollar úlceras por presión, la utilización de superficies de apoyo, los cambios posturales frecuentes, la optimización del estado nutricional y la hidratación de la piel sacra son estrategias preventivas adecuadas [457]. La piel de los pacientes incontinentes debe mantenerse seca. En pacientes con un riesgo especialmente alto, se deberían utilizar colchones rellenos de aire o líquido.

Crisis epilépticas

En la fase aguda del ictus puede haber crisis parciales y secundariamente generalizadas. El tratamiento antiepiléptico debería realizarse según los principios generales del tratamiento de las crisis epilépticas. No hay evidencia de que la administración profiláctica de antiepilépticos sea beneficiosa.

Agitación

La agitación y la confusión pueden ocurrir como consecuencia del ictus agudo pero pueden ocurrir también por complicaciones como la fiebre, la deshidratación o la infección. El tratamiento de la causa subyacente debe preceder cualquier tipo de sedación o de tratamiento antipsicótico.

Caídas

Las caídas son frecuentes (hasta el 25%) tras el ictus en la fase aguda [458], durante la rehabilitación [459] y a largo plazo [460]. Los factores de riesgo para caídas en los pacientes que sobreviven a un ictus [461] incluyen el deterioro cognitivo, la depresión, la polimedicación y las alteraciones sensoriales [462, 463]. Se ha observado que una estrategia preventiva multidisciplinar que tenga en cuenta tanto factores personales como factores ambientales es satisfactoria en el contexto

de la rehabilitación [464, 465]. Hay una incidencia del 5% de heridas graves [458], incluidas fracturas de cadera (cuatro veces más frecuentes que en controles ajustados por edad [466]), que están asociadas con mal pronóstico [467]. El ejercicio [468], los suplementos de calcio [469] y los bifosfonatos [470] mejoran la fortaleza ósea y disminuyen las fracturas en pacientes con ictus. Los protectores de cadera pueden reducir la incidencia de fractura de pacientes de alto riesgo institucionalizados, pero existe menos evidencia de su eficacia en pacientes no ingresados [471].

Infecciones urinarias e incontinencia

La mayoría de las infecciones urinarias adquiridas en el hospital están asociadas con la utilización de sondas vesicales [472, 473]. No se ha observado que el sondaje intermitente reduzca el riesgo de infección. Una vez diagnosticada la infección urinaria, deben escogerse los antibióticos adecuados: para evitar el desarrollo de resistencias, es mejor evitar la administración profiláctica de antibióticos.

La incontinencia urinaria es frecuente tras el ictus, especialmente en pacientes mayores, incapacitados y con deterioro cognitivo [474]. Estimaciones recientes sugieren una prevalencia del 40-60% en pacientes con ictus, de los cuales un 25% siguen siendo incontinentes al alta y un 15% lo son un año después [475]. La incontinencia urinaria es altamente predictora de mal pronóstico funcional, incluso ajustando por edad y por estado funcional [476]. Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes para guiar el cuidado de la continencia en adultos tras el ictus [473, 477]. Sin embargo, existen evidencias que sugieren que la intervención profesional con una evaluación y tratamiento protocolizado de la continencia y los cuidados de enfermería especializada pueden reducir la incontinencia urinaria y los síntomas relacionados con ésta tras el ictus. La evaluación protocolizada y las medidas físicas mejoran los niveles de continencia tanto en pacientes ingresados como en los ambulatorios [473, 475]. Sin embargo, los ensayos de estas intervenciones son insuficientes en número y en calidad como para hacer ninguna recomendación al respecto [477].

Disfagia y nutrición

La disfagia orofaríngea ocurre en hasta el 50% de los pacientes con ictus hemipléjico unilateral [478]. La prevalencia de disfagia es más alta en la fase aguda del ictus y disminuye a alrededor del 15% a los 3 meses [479]. La disfagia se asocia a mayor incidencia de complicaciones médicas y a mayor mortalidad global [478]. La interrupción o la limitación de la nutrición oral puede empeorar el estado catabólico asociado a una enfermedad aguda como el ictus. Las estimaciones de la incidencia de malnutrición varían entre un 7-15% al ingreso [480, 481] y un 22-35% a las 2 semanas [482]. Entre los pacientes que requieren rehabilitación prolongada, la prevalencia de malnutrición puede llegar al 50% [483]. La malnutrición es predictora de mal pronóstico funcional [484] y mayor mortalidad [485, 486]. Sin embargo, la administración rutinaria de suplementos a todos los pacientes con ictus no mejoró el pronóstico ni redujo las complicaciones [487]. No existen ensayos suficientemente extensos que evalúen la suplementación en pacientes con ictus con alto riesgo de malnutrición.

En pacientes con disfagia persistente, las medidas para la nutrición enteral incluyen la SNG y la PEG. Un ensayo de alimentación por SNG precoz (mediana 48 horas tras el ictus) versus retardada (1 semana) no demostró un beneficio significativo de la alimentación precoz, aunque había una tendencia a menor mortalidad en el grupo de SNG precoz [487]. En un ensayo relacionado con el anterior que examinó la SNG y la PEG en los primeros 30 días tras el ictus, la alimentación por PEG no era superior a la alimentación por SNG y de hecho era potencialmente perjudicial [487]. La nutrición por PEG se ha estudiado también en la disfagia persistente. Dos ensayos que compararon PEG y SNG encontraron una tendencia a mejor nutrición con la PEG aunque ninguno alcanzó la significación estadística [488, 489]. En los estudios que han evaluado la calidad de vida no se observó mejoría con la alimentación por PEG [490, 491].

Rehabilitación

Incluso con los cuidados óptimos de una unidad de ictus, incluida la trombólisis, menos de un tercio de los pacientes se recuperan plenamente tras un ictus [386]. La rehabilitación intenta permitir a las personas con discapacidad alcanzar y mantener una función física, intelectual, psicológica y/o social óptimas [492]. Los objetivos de la rehabilitación pueden ir desde el inicial de minimizar la incapacidad hasta intervenciones más complejas en las que se fomenta la participación activa.

Organización de la rehabilitación

Recomendaciones

- Se recomienda el ingreso de los pacientes con ictus agudo en una unidad de ictus para recibir rehabilitación multidisciplinar coordinada **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda el inicio precoz de la rehabilitación **(Clase III, Nivel C)**
- Es posible dar de alta precozmente de la unidad de ictus a pacientes médicamente estables con discapacidad leve o moderada si se les ofrece una rehabilitación ambulatoria por parte de un equipo multidisciplinar con experiencia en ictus **(Clase I, Nivel A)**
- Se recomienda continuar la rehabilitación tras el alta durante el primer año después del ictus **(Clase II, Nivel A)**
- Se recomienda incrementar la duración y la intensidad de la rehabilitación **(Clase II, Nivel B)**

Una de las características clave de las unidades de ictus es la rehabilitación por parte de un equipo multidisciplinar especializado [493]. La *Stroke Unit Trialists' Collaboration* [61] ha demostrado mejor supervivencia y pronóstico funcional en pacientes tratados en una planta especializada en ictus y también existen beneficios funcionales a largo plazo de los cuidados que se dan en una unidad de ictus. El seguimiento a 5 y a 10 años mostró que la eficacia se mantenía en comparación con los controles [494] [495]. Las consecuencias económicas y sociales de una hospitalización prolongada han despertado el interés por servicios que faciliten un retorno precoz a la comunidad. Un equipo multidisciplinar de asistencia precoz tras

el alta con experiencia en ictus y formado por (al menos) enfermeras, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales puede reducir significativamente la estancia hospitalaria de algunos pacientes con ictus [496] con discapacidad basal leve a moderada [497]. Sin embargo, son necesarios servicios post-alta especializados: la mortalidad aumentó sustancialmente cuando se dio de alta precozmente a pacientes que recibieron posteriormente el soporte habitual [498].

Un meta-análisis demostró que la rehabilitación continuada tras el alta durante el primer año después del ictus reduce el riesgo de deterioro funcional y mejora las actividades de la vida diaria [499]. Las intervenciones estudiadas incluyeron terapia ocupacional, fisioterapia y equipos multidisciplinares, y por tanto no se puede establecer cuál es el mejor método para ofrecer este servicio.

Inicio, duración e intensidad de la rehabilitación

No está claro cuál es el momento óptimo para iniciar la rehabilitación. Los defensores del inicio precoz ofrecen evidencias de neuroimagen funcional [500] y de estudios en animales [501, 502] que definen el periodo peri-ictus como el momento crucial para iniciar la rehabilitación. El inicio precoz de la rehabilitación es un componente clave de los cuidados ofrecidos en una unidad de ictus [61] pero no hay consenso en cuanto a la definición de “rehabilitación precoz”. Los ensayos que comparan el inicio “precoz” o “tardío” de la rehabilitación han demostrado mejor pronóstico cuando se inicia el tratamiento en 20-30 días [503, 504]. Muchas de las complicaciones inmediatas del ictus (TVP, heridas cutáneas, contracturas, estreñimiento y neumonía) están relacionadas con la inmovilidad [505] y por tanto la movilización es un componente fundamental de la rehabilitación precoz. No se conoce cuál es el momento ideal para iniciar la movilización, pero la movilización en los primeros días parece tolerarse bien [506]. Los resultados preliminares del estudio AVERT que examina la rehabilitación en las primeras 24 horas sugieren que la fisioterapia inmediata es bien tolerada y no aumenta los eventos adversos [507].

Existen pocos estudios que analicen la rehabilitación más allá del año tras el evento agudo y los datos no son concluyentes por lo que no se pueden hacer recomendaciones sobre la rehabilitación en esta fase [508].

Una mayor intensidad de la rehabilitación, especialmente el tiempo dedicado a trabajar las actividades de la vida diaria (AVD), se asocia a mejores resultados funcionales [509, 510]. Una revisión sistemática de terapias rehabilitadoras para mejorar la función del brazo sugiere igualmente una relación dosis-respuesta, aunque la heterogeneidad de los estudios incluidos no permite una medición formal de la intensidad del efecto [511]. Los mayores beneficios se observaron en estudios que emplearon ejercicios de la extremidad inferior y entrenamiento general en AVD.

La organización y la “calidad” del cuidado pueden ser más importantes que el tiempo total del tratamiento [512]. En una comparación entre un equipo multidisciplinar dedicado al ictus y la rehabilitación en una sala de hospitalización convencional, el equipo especializado obtuvo mejores resultados con significativamente menos horas de tratamiento [513].

Elementos de la rehabilitación

Recomendaciones

- La fisioterapia está recomendada, pero el método óptimo de realizarla no está claro **(Clase I, Nivel A)**
- La terapia ocupacional está recomendada, pero no se conoce el método óptimo de realizarla **(Clase I, Nivel A)**
- Aunque se recomienda la evaluación de los déficits de comunicación, existen datos insuficientes para recomendar un tratamiento determinado **(Clase III, BPC)**
- Se recomienda dar información al paciente y a los cuidadores pero no hay evidencias que apoyen la utilización de un servicio de coordinación especializado en ictus en todos los pacientes **(Clase II, Nivel B)**
- Se recomienda la rehabilitación en todos los pacientes con ictus, pero las evidencias para guiar el tratamiento más adecuado en los casos con mayor discapacidad son limitadas **(Clase II, Nivel B)**
- Aunque es deseable la evaluación de las alteraciones cognitivas, los datos son insuficientes para recomendar un tratamiento determinado **(Clase I, Nivel A)**

- Se recomienda que se monitorice la depresión durante la estancia hospitalaria y a lo largo del seguimiento **(Clase IV, Nivel B)**
- Para mejorar el humor se recomiendan tratamientos farmacológicos e intervenciones no farmacológicas **(Clase I, Nivel A)**
- Se debería considerar el tratamiento farmacológico de la incontinencia emocional post-ictus **(Clase II, Nivel B)**
- En algunos pacientes se recomienda el tratamiento con tricíclicos o con antiepilépticos para tratar el dolor neuropático post-ictus **(Clase III, Nivel B)**
- Se recomienda considerar la toxina botulínica para tratar la espasticidad post-ictus, aunque no está claro que este tratamiento conlleve una mejoría funcional **(Clase III, Nivel B)**

Los resultados de los ensayos con unidades de ictus apoyan los equipos multidisciplinares de profesionales experimentados en la atención del ictus [514]. La composición de estos equipos no está establecida formalmente, pero habitualmente incluye médicos especializados en ictus, enfermeras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas.

Fisioterapia

No hay un modelo de fisioterapia claramente superior para la rehabilitación del ictus [515, 516], pero existen algunas evidencias que apoyan determinadas intervenciones. Varios grupos han demostrado que la fuerza se puede mejorar de forma dosis-dependiente, sin incrementar la espasticidad [511]. La estimulación eléctrica funcional puede incrementar la fuerza, pero no se conoce su efecto sobre aspectos clínicamente relevantes [517].

En una revisión sistemática no se demostró eficacia del entrenamiento en cinta rodante para mejorar la marcha [518]. El entrenamiento electromecánico de la marcha en combinación con la fisioterapia podría ser más eficaz que la fisioterapia sola [519]. Hay pocos datos que apoyen el uso generalizado de ortesis y dispositivos de apoyo [520].

La buena forma cardiovascular puede deteriorarse en la fase de recuperación del ictus. Este empeoramiento físico dificulta la rehabilitación activa y es un marcador de riesgo de nuevos eventos [521]. Un meta-análisis ha mostrado que el entrenamiento

aeróbico puede mejorar la capacidad de ejercicio en individuos con déficit motores leves a moderados después del ictus [468].

La terapia de movimiento inducido por restricción consiste en ejercicios intensivos orientados a tareas con el miembro parético, inmovilizando el miembro no parético. El estudio EXCITE mostró resultados positivos con este método a 3-9 meses después del ictus en un grupo de supervivientes médicamente estables, persistiendo cierto beneficio en la movilidad del brazo 1 año después [522].

Terapia ocupacional

Una revisión sistemática de nueve ensayos que comparaban la terapia ocupacional (TO) con los cuidados habituales mostró mejoría funcional en el grupo de intervención activa [523]. Los datos no permiten extraer conclusiones sobre el modo óptimo de administrar la TO.

En un meta-análisis de ensayos comunitarios de OT se observó mejoría en la realización de AVD. Los mayores efectos se observaron en pacientes mayores y utilizando intervenciones dirigidas [524]. Las terapias de TO basadas en actividades de ocio específicas no mejoraron las AVD. En un ensayo que evaluó la TO en pacientes residentes en domicilio después del ictus se observó menor deterioro funcional en el grupo de intervención activa [525]. No existen datos de ensayos controlados que describan la eficacia de la TO más allá del año tras el ictus.

Logopedia

La logopedia puede optimizar una deglución segura y puede mejorar la comunicación. En dos ensayos de logopedia en disfagia no se observaron diferencias significativas con los cuidados habituales [526]. Un ensayo que comparó instrucciones escritas sencillas con diferentes grados de instrucciones verbales sobre la disfagia no demostró diferencias en los resultados de ambos grupos [527]. La afasia y la disartria son frecuentes tras el ictus y afectan la calidad de vida [528]. En una revisión sistemática de logopedia para mejorar la disartria después de daño cerebral no progresivo (ictus y trauma craneal) no se observó evidencia alguna de beneficio con el tratamiento [529]. De forma similar, en una revisión sistemática de logopedia en afasia [530] se reportaron evidencias insuficientes como para recomendar intervenciones formales o no formales. Los estudios incluidos en esta revisión estaban basados en la comunidad y tenían un retraso medio hasta la terapia

de 3 meses: ofrecen poca información sobre la rehabilitación de pacientes ingresados. Dos meta-análisis relacionados de estudios con un diseño menos estricto concluyeron que el beneficio en el habla es mayor si la logopedia se inicia de forma precoz [531, 532]. Existen pocas evidencias que apoyen la utilización de modificaciones de la terapia de movimiento inducido por restricción en pacientes con afasia [533, 534].

Asociaciones de ictus y difusión de información sobre el ictus

Una revisión sistemática reciente que comparó la intervención de asociaciones de ictus especializadas con los cuidados habituales no demostró mejoría en las AVD, en la apreciación subjetiva de salud o en la salud de los cuidadores [535]. En el análisis de subgrupos la edad menor, déficit menor y el énfasis sobre la educación en el seno de la asociación predijeron el éxito de la intervención de asociaciones de ictus.

Una información inadecuada predice mala calidad de vida en pacientes con ictus y en sus familias [536]. Existen algunas evidencias de que la combinación de información con sesiones educativas mejora el conocimiento y es más eficaz que la información por sí sola [537]. A medida que el paciente pasa de la rehabilitación hospitalaria a la ambulatoria, la implicación de los cuidadores en la rehabilitación se hace más importante. La educación formal de los cuidadores reduce los costes de personal y mejora la calidad de vida [538].

Otros grupos

Dependiendo de los objetivos de cada paciente, puede ser necesaria la participación de diversos profesionales, incluidos dietistas, ortopedas o asistentes sociales.

Aunque la investigación en este área es escasa, algunos autores han argumentado que los profesionales dedicados crean un “entorno enriquecido” que promueve las actividades en rehabilitación fuera de los periodos normales de terapia formal [539].

Déficits cognitivos

Los déficits cognitivos son frecuentes tras el ictus y alteran la calidad de vida. Hoy día no hay evidencias de que la rehabilitación específica de la memoria sea eficaz

[540]. La terapia cognitiva del déficit de atención no ha conseguido mejorías clínicamente significativas de las medidas de AVD [541]. La terapia de la negligencia espacial puede mejorar medidas de discapacidad pero no se ha demostrado eficacia en la realización de AVD [542]. Pocos estudios han analizado estrategias rehabilitadoras en la inatención visual y en la apraxia: no se pueden extraer conclusiones sobre estos aspectos [543].

Sexualidad

La sexualidad puede alterarse después del ictus. Las limitaciones físicas y las comorbilidades vasculares pueden verse agravadas por los efectos adversos de los fármacos [544]. Podría ser necesario discutir con los pacientes cuestiones sobre la sexualidad en la intimidad [545]. Es importante el apoyo y la información: muchos pacientes temen erróneamente que retomar la actividad sexual puede provocar un nuevo ictus [546].

Complicaciones que afectan a la rehabilitación

La rehabilitación puede verse comprometida por complicaciones que pueden ser importantes predictores de mal resultado funcional y de mortalidad. Son complicaciones frecuentes en pacientes ingresados la depresión, el dolor de hombro, las caídas, las alteraciones urinarias y la neumonía por aspiración [547]. Algunas de ellas se tratan en el apartado “Prevención de complicaciones”.

Depresión post-ictus

La depresión post-ictus se asocia a malos resultados en la rehabilitación y, en consecuencia, a mal pronóstico [548, 549]. En la práctica clínica solo una minoría de pacientes deprimidos se diagnostican y son menos todavía los que se tratan [550]. La depresión se ha descrito en hasta el 33% de los supervivientes de un ictus, en comparación a un 13% de controles apareados por edad y sexo [551], pero las estimaciones sobre la incidencia y la prevalencia de depresión en una cohorte de ictus son escasas [549]. No hay consenso sobre el método óptimo para el cribado o el diagnóstico de la depresión post-ictus. Las herramientas estándar de cribado de la depresión pueden ser inadecuadas en pacientes con afasia o deterioro cognitivo [552, 553].

Los fármacos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los heterocíclicos pueden mejorar el humor después del ictus [554, 555], pero existen menos evidencias de que estos fármacos puedan inducir la remisión completa de un episodio de depresión mayor o prevenir la depresión. Los ISRSs se toleran mejor que los heterocíclicos [556]. No hay buenas evidencias que permitan recomendar la psicoterapia para el tratamiento o la prevención de la depresión post-ictus [557], aunque dicho tratamiento puede mejorar el humor. No hay evidencias robustas sobre el efecto del tratamiento de la depresión post-ictus sobre la rehabilitación o sobre los resultados funcionales.

La incontinencia emocional es un síntoma desagradable para los pacientes y los cuidadores. Los ISRSs podrían reducir los episodios de incontinencia emocional pero no está claro que ejerzan un efecto sobre la calidad de vida [558].

Dolor y espasticidad

La omalgia post-ictus es frecuente [559], especialmente en pacientes con alteración de la función del brazo y con mal estado funcional, y se asocia a peor pronóstico. Puede prevenirse mediante el movimiento pasivo del miembro parético [560]. En su tratamiento se utiliza frecuentemente la estimulación eléctrica, pero su eficacia no está demostrada [561]. Una revisión sistemática de la Cochrane no encontró datos suficientes para recomendar la utilización de ortesis en la subluxación del hombro, aunque existía una tendencia hacia la eficacia de la fijación del miembro afecto [562].

En casos de dolor neuropático pueden utilizarse lamotrigina o gabapentina [563]. Parecen tolerarse bien, aunque deberían tenerse en cuenta los efectos adversos cognitivos.

La espasticidad puede afectar negativamente las AVD y la calidad de vida en la fase crónica [564]. Habitualmente se utilizan la terapia postural y del movimiento, la terapia de relajación, las tablillas y los soportes, pero hay pocas evidencias sólidas sobre su eficacia [565]. El tratamiento con toxina botulínica tiene efectos claros sobre el tono muscular en brazos y en piernas, pero los beneficios funcionales se han estudiado menos [566-568]. La utilidad de los fármacos orales está limitada por sus efectos adversos [569].

Indicación de la rehabilitación

Un predictor importante del resultado de la rehabilitación es la gravedad inicial del ictus [548]. Igualmente, la incapacidad previa al ictus es sin duda determinante del resultado final [570]. Otros factores como el sexo [571], la etiología del ictus [572], la edad [573] y la topografía de la lesión [574], se han estudiado como potenciales predictores del resultado de la rehabilitación. Sin embargo, no hay evidencias de que estos factores no modificables deban influenciar las decisiones sobre rehabilitación [575]. El ingreso en una unidad de ictus especializada mejora el resultado en todos los ictus, independientemente de la edad, el sexo y la gravedad [61].

Sigue siendo un asunto de debate si debe excluirse la rehabilitación en base al grado de dependencia previo al ictus [576, 577]. Los pacientes con las discapacidades cognitivas o físicas más graves se han excluido de la mayoría de los ensayos de rehabilitación, y por tanto se debe ser prudente a la hora de extrapolar resultados respecto a este grupo [578]. Los escasos datos disponibles sugieren que la rehabilitación activa permite volver a casa a pacientes con discapacidades graves [579, 580]. En los pacientes incapaces de participar de forma activa, se ha recomendado la movilización pasiva para evitar contracturas o úlceras por presión [2].

Apéndice

Comité de Redacción de las Recomendaciones de la ESO (EUSI)

Director: Werner Hacke, Heidelberg, Alemania

Co-Directores: Marie-Germaine Bousser, Paris, Francia; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido

Educación, traslado y urgencias

Co-Directores: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisboa, Portugal

Miembros: Charlotte Cordonnier, Lille, Francia; Heinrich P. Mattle, Berna, Suiza; Keith Muir, Glasgow, Reino Unido; Peter D. Schellinger, Erlangen, Alemania

Con la colaboración de: Isabel Henriques, Lisboa, Portugal

Unidades de Ictus

Co-Directores: Hans-Christoph Diener, Essen, Alemania; Peter Langhorne, Glasgow, Reino Unido

Miembros: Antoni Dávalos, Barcelona, España; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido; Veronika Skvortsova, Moscú, Rusia

Imagen y diagnóstico

Co-Directores: Michael Hennerici, Mannheim, Alemania; Markku Kaste, Helsinki, Finlandia

Miembros: Hugh S. Markus, Londres, Reino Unido; E. Bernd Ringelstein, Münster, Alemania; Rüdiger von Kummer, Dresden, Alemania; Joanna Wardlaw, Edimburgo, Reino Unido

Con la colaboración de: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Alemania

Prevención

Co-Directores: Philip Bath, Nottingham, Reino Unido; Didier Leys, Lille, Francia

Miembros: Álvaro Cervera, Barcelona, España; László Csiba, Debrecen, Hungría; Jan Lodder, Maastricht, Países Bajos; Nils Gunnar Wahlgren, Estocolmo, Suecia

Tratamiento general

Co-Directores: Christoph Diener, Essen, Alemania; Peter Langhorne, Glasgow, Reino Unido

Miembros: Antoni Dávalos, Barcelona, España; Gary Ford, Newcastle, Reino Unido; Veronika Skvortsova, Moscú, Rusia

Tratamiento Agudo y Tratamiento de las Complicaciones

Co-Directores: Ángel Chamorro, Barcelona, España; Bo Norrving, Lund, Suecia

Miembros: Valerica Caso, Perugia, Italia; Jean-Louis Mas, Paris, Francia; Víctor Obach, Barcelona, España; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Alemania; Lars Thomassen, Bergen, Noruega

Rehabilitación

Co-Directores: Kennedy Lees, Glasgow, Reino Unido; Danilo Toni, Roma, Italia

Miembros: Stefano Paolucci, Roma, Italia; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlandia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suecia; Marion F. Walker, Nottingham, Reino Unido

Con la colaboración de: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Queremos agradecer al Dr Michael Shaw su ayuda en la preparación de estas guías.

Tablas

Tabla 1: Clasificación de la evidencia de medidas diagnósticas y terapéuticas (de [581])

	Esquema de clasificación de las evidencias para una medida diagnóstica	Esquema de clasificación de las evidencias para una intervención terapéutica
Clase I	Un estudio prospectivo en un espectro amplio de personas con la enfermedad, utilizando un “gold standard” para la definición de los casos, en el que la medida se aplica de forma ciega permitiendo la evaluación de los tests adecuados de exactitud diagnóstica	Un ensayo clínico con la potencia suficiente, prospectivo, aleatorizado, controlado, con evaluación ciega del resultado, en una población representativa o bien una revisión sistemática, de potencia suficiente, de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados con evaluación ciega de los resultados en poblaciones representativas. Se requiere lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> a. Randomización oculta b. Definición clara del objetivo primario/s c. Definición clara de los criterios de exclusión/inclusión d. Cuantificación de las pérdidas y de seguimiento y de cambios de tratamiento con números lo suficientemente bajos como para condicionar un sesgo; y e. Presentación de las características basales más importantes, que son globalmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o con ajuste estadístico adecuado de las diferencias
Clase II	Estudio prospectivo de un espectro reducido de personas con la patología a estudio, o un estudio retrospectivo bien diseñado de personas con la enfermedad a estudio (por “gold standard”) comparado con un amplio espectro de controles, en el que el test se aplica con una evaluación ciega y utilizando los test apropiados de precisión diagnóstica	Estudio de cohortes prospectivo en una población representativa con evaluación ciega del resultado que cumple los requisitos a-e del punto previo o un ensayo aleatorizado controlado en una población representativa que no cumple uno de los criterios a-e

Clase III	Evidencia de un estudio retrospectivo en el que las personas con la enfermedad o los controles son de un espectro reducido, y en el que el test se aplica con una evaluación ciega	El resto de ensayos controlados (incluidos controles históricos bien definidos o pacientes que sirven de controles propios) en una población representativa, en los que la evaluación del resultado se realiza de forma independiente del tratamiento del paciente
Clase IV	Evidencia de estudios no controlados, series de casos, comunicaciones de casos u opinión de expertos	Evidencia de estudios no controlados, series de casos, comunicaciones de casos u opinión de expertos

Tabla 2: Definiciones de los niveles de recomendación (de [581])

Nivel A	Establecida como útil/predictiva o no útil/predictiva para una medida diagnóstica o establecida como eficaz, ineficaz o dañina para una intervención terapéutica. Requiere al menos un estudio Clase I convincente o dos estudios Clase II consistentes y convincentes
Nivel B	Establecida como útil/predictiva para una medida diagnóstica o establecida como eficaz, ineficaz o dañina para una intervención terapéutica. Requiere al menos de un estudio Clase II convincente o evidencia Clase III abrumadora
Nivel C	Establecida como útil/predictiva o no útil/predictiva para una medida diagnóstica o establecida como eficaz, ineficaz o dañina para una intervención terapéutica. Requiere al menos dos estudios Clase III.
Puntos de Buena Práctica Clínica (BPC)	Práctica recomendada en base a la experiencia del grupo de redacción de las guías. Habitualmente basada en evidencia de Clase IV que indica una importante incerteza clínica, los puntos de BPC pueden resultar útiles para profesionales sanitarios

Tabla 3: Tests diagnósticos de urgencias en pacientes con ictus agudo

En todos los pacientes	
1	Neuroimagen: TC o RM
2	ECG
3	<i>Analíticas</i> Hemograma completo, tiempo de protrombina o INR, aPTT Electrolitos, glucemia PCR o VSG Perfil hepático y renal
Según indicación	
4	Doppler / Duplex extracraneal y transcraneal
5	Angio-TC o angio-RM
6	RM con difusión y perfusión o TC con perfusión
7	Ecocardiograma (transtorácico y/o transesofágico)
8	Radiografía de tórax
9	Pulsioximetría y gasometría
10	Punción lumbar
11	EEG
12	Cribado de tóxicos

Tabla Fehler! Unbekanntes Schalterargument.: Requerimientos recomendados para los centros que tratan pacientes con ictus agudo

Centro primario de atención al ictus	Centro de atención integral del ictus
Disponibilidad de TC las 24 horas	RM / angio-RM / angio-TC
Guías de tratamiento del ictus y procedimientos operativos, incluido el protocolo de rtPA intravenoso las 24 horas	Ecocardiografía transesofágica
Cooperación estrecha de neurólogos, internistas y expertos en rehabilitación	Angiografía cerebral
Personal de enfermería especialmente entrenado	Doppler transcraneal
Rehabilitación precoz multidisciplinar en la unidad de ictus, incluida logopedia, terapia ocupacional y fisioterapia	Sonografía duplex color extracraneal e intracraneal
Estudios neurosonológicos en las primeras 24 horas (sonografía doppler extracraneal)	Disponibilidad de consulta especializada a neurorradiología, neurocirugía y a cirugía vascular (incluyendo las redes de telemedicina)
Ecocardiografía transtorácica	Cirugía carotídea
Estudios de laboratorio (incluidos parámetros de coagulación)	Angioplastia y stenting
Monitorización de la presión arterial, ECG, saturación de oxígeno, glucemia, temperatura corporal	Monitorización automatizada de pulsioximetría y presión arterial
Monitorización ECG automatizada	Red establecida de recursos de rehabilitación para proveer un cuidado continuado, incluyendo la colaboración con un centro de rehabilitación externo

Tabla 5: Analíticas posteriores, según el tipo de ictus y la etiología sospechada

Todos los pacientes	Hemograma, electrolitos, glucosa, perfil lipídico, creatinina, PCR o VSG
Trombosis senos cerebrales, hipercoagulabilidad	Cribado de trombofilia, antitrombina-III, mutaciones de los factores 2 y 5, factor 8, proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípido, dímero D, homocisteína
Alteración de la coagulación	INR, aPTT, fibrinógeno, etc.
Vasculitis o enfermedad sistémica	Líquido cefalorraquídeo, cribado de autoanticuerpos, anticuerpos específicos o PCR de HIV, sífilis, borreliosis, tuberculosis, hongos, cribado de drogas, hemocultivos
Sospecha de enfermedades genéticas: enfermedades mitocondriales (MELAS), CADASIL, drepanocitosis, enfermedad de Fabry, cavernomatosis, etc.	Pruebas genéticas

Tabla 6: Número necesario a tratar (NNT) para prevenir un ictus por año en pacientes en los que se realiza cirugía por estenosis de la ACI. Todos los porcentajes se refieren al método NASCET (modificado de [582] y [338])

Patología	NNT para evitar un ictus/año
Asintomática (60–99%)	85
Sintomática (70–99%)	27
Sintomática (50–69%)	75
Sintomática (>50%) en varones	45
Sintomática (>50%) en mujeres	180
Sintomática (>50%) > 75 años	25
Sintomática (>50%) < 65 años	90
Sintomática (>50%) < 2 semanas tras el evento	25
Sintomática (>50%) > 12 semanas tras el evento	625
Sintomática (≤50%)	No beneficio

Tabla 7: Reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento vascular mayor por año en pacientes con tratamiento antitrombótico (modificado de [318, 321, 582])

Patología	Tratamiento	RRR %	RRA % por año	NNT para evitar 1 evento por año
Ictus isquémico no cardioembólico o AIT	aspirina / PCB	13	1.0	100
	aspirina + DIP / PCB	15	1.9	53
	aspirina + DIP / aspirina	19	1.0	104
	Clop / PCB	10	1.6	63
	Clop / aspirina	13	0.6	166
Fibrilación auricular (prevención primaria)	warfarina / PCB	62	2.7	37
	aspirina / PCB	22	1.5	67
Fibrilación auricular (prevención secundaria)	warfarina / PCB	67	8	13
	aspirina / PCB	21	2.5	40

PCB: placebo. Clop: clopidogrel. DIP: dipyridamol

Tabla 8: Reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento vascular mayor por año en pacientes con modificaciones de los factores de riesgo (modificado de [287, 289, 293, 582])

Patología	Tratamiento	RRR %	RRA % por año	NNT para evitar 1 evento por año
Población general con hipertensión arterial	Hipotensor	42	0.4	250
Población general con alto riesgo vascular	Inhibidor de la ECA	22	0.65	154
Post-ictus / AIT con hipertensión	Hipotensor	31	2.2	45
Post-ictus / AIT en normotensos	Inhibidor de la ECA ± diurético	24	0.85	118
Post-ictus / AIT	Estatinas	16	0.44	230
	Cese de hábito tabáquico	33	2.3	43

Tabla 9: Riesgo de ictus o muerte en grandes ensayos aleatorizados que compararon el tratamiento quirúrgico y el endovascular en pacientes con estenosis carotídea severa. (datos por intención de tratar; NC: no conocido)

Resultado	Cualquier ictus o muerte a los 30 días		Ictus invalidante o muerte a los 30 días		Ictus ipsilateral después de 30 días	
	SAC n (%)	EC n (%)	SAC n (%)	EC n (%)	SAC n (%)	EC n (%)
CAVATAS [346]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 ⁺	10 ⁺
SAPPHIRE [345]	8 (4.8)	9 (5.4)	NC	NC	NC	NC
SPACE [344, 583]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [343]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

⁺: Duración del seguimiento de 1,95 años como media; *: tras 6 meses

Referencias

Las referencias más importantes de cada apartado están indicadas con viñetas.

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD:

Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.

13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.

14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.

16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.

17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. 2000:Article number: 2002-2102-2001.

19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.

20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.

21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.

22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
23. Moser D, Kimble L, Alberts M, Alonzo A, Croft J, Dracup K, Evenson K, Go A, Hand M, Kothari R, Mensah G, Morris D, Pancioli A, Riegel B, Zerwic J: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke (a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
27. Yu R, San Jose M, Manzanilla B, Oris M, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
30. Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle H: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
37. Schneider A, Pancioli A, Khoury J, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick J: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.

39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci E, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
43. Pandian J, Jaison A, Deepak S, Kalra G, Shamsher S, Lincoln D, Abraham G: Public awareness of warning symptoms//risk factors//and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard C, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt N, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit.Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts M, Perry A, Dawson D, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.

56. Wang M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency : a survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician –recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;22:22.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatrmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: The cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson J, O'Connor J, Lindsay M: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med, J* 2006;25:170-172.
68. Silliman S, Quinn B, Huggert V, Merino J: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1999;30:2141–2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.

74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria, Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;[early online]
84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
85. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
86. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: 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;370:1432-1442.
87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.

88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
89. Mehdiratta M, Woolfenden A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
91. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
92. Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
93. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
94. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
95. Lindsberg P, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
96. Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
97. Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
98. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
99. Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-775.
100. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
101. Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
102. Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
103. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of

acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;30:676-682.

104. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.

105. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.

106. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.

107. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.

108. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.

109. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.

110. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.

111. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.

112. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.

113. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.

114. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.

115. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.

116. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.

117. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.

118. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.

119. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.

120. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.

121. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
122. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
123. Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
124. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528-1533
125. Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
126. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
127. ••• Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
128. ••• Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-1830.
129. ••• Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
130. ••• Wardlaw J, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P: Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.
131. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
132. von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
133. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
134. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
135. ••• Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
136. Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent

predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-458.

137. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology*. 1998;51 (Suppl 3):S50-S52

138. Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.

139. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.

140. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.

141. Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Göricke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: CT Monitoring of Ischemic Brain Tissue Water Content During Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.

142. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intraarterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.

143. Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.

144. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.

145. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.

146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.

147. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.

148. Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.

149. Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.

150. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion desacoplamiento, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.

151. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.

152. Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
153. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion desacoplamiento and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-490.
154. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
155. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
156. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
158. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
159. Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion desacoplamiento. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
160. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
161. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
162. Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: DSC Perfusion MRI – Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
163. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorovic V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*. 2006;37:98-104
164. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI desacoplamiento: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
165. Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: „Clinical-CT desacoplamiento“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.

166. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
167. Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. ftMS: Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before ThromboLysis (BRASIL). Pooled Analysis of T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
169. Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K, Farb R, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
170. ••• Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intraarterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
171. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
172. Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
173. Khan S, Cloud G, Kerry S, Markus H: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
174. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
175. Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
176. Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
177. Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
178. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
179. ••• Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
180. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
181. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.

182. Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International Consensus Group on Microembolus Detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-729.
183. Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
184. Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
185. Klötzsch C, Janssen G, Berlitz P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
186. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
187. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
188. Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
189. Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
190. Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
191. Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
192. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
193. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
194. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
195. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
196. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
197. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.

198. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
199. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
200. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
201. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
202. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
203. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
204. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
205. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
206. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
207. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in europe (syst-eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
208. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
209. •• Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waerber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.

210. *** Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
211. Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
212. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
213. Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
214. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
215. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
216. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
217. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
218. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
219. *** Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
220. *** Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
221. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
222. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.

223. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
224. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
225. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
226. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
227. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The Jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
228. Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
229. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
230. Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
231. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
232. Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
233. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
234. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
235. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
236. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
237. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
238. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
239. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006;37:20-26.
240. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.

241. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
242. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
243. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
244. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
245. Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
246. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
247. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
248. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
249. Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: A 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
250. ••• Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
251. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
252. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
253. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
254. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
255. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.

256. ••• Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002229.
257. Brunner R, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
258. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
259. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
260. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
261. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
262. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
263. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
264. Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
265. Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
266. ••• Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
267. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
268. ••• Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
269. Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263.

270. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003
271. *** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
272. *** Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
273. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
274. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
275. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
276. *** Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
277. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
278. *** Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
279. *** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
280. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). *ACAS Investigators. Stroke* 2000;31:2330-2334.
281. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
282. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
283. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
284. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial, it. *Stroke* 2007;38:715-720.
285. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
286. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.

287. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: 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;342:145-153.
288. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
289. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
290. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
291. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
292. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
293. •• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
294. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
295. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
296. Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
297. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
298. Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
299. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
300. Bonna K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

301. Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
302. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
303. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
304. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
305. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
306. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
307. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
308. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
309. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
310. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
311. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
312. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
313. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
314. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
315. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
316. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
317. ••• Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.

318. *** CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
319. *** Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, 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.
320. ** Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
321. *** Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
322. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
323. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
324. *** Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
325. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
326. *** Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
327. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
328. *** Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
329. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
330. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
331. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
332. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
333. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.

334. Engelter ST, Brandt T, Dabette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Ditttrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
335. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
336. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
337. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
338. •• Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
339. Bond R, AbuRahma A, Naylor A, Rothwell P: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004
340. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
341. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-666.
342. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
343. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
344. ••• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
345. Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip.D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
346. ••• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
347. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.

348. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
349. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
350. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
351. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
352. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
353. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
354. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
355. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
356. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
357. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
358. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
359. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
360. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
361. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
362. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
363. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.

364. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
365. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
366. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
367. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
368. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
369. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
370. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
371. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
372. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
373. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
374. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
375. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
376. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
377. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
378. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
379. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
380. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
381. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.

382. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
383. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
384. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
385. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
386. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
387. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
388. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
389. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
390. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
391. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
392. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
393. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
394. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kulkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
395. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
396. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.

397. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
398. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.
399. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
400. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
401. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
402. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 1996;335:145-150.
403. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. Lancet* 1995;346:1509-1514.
404. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
405. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
406. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
407. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intraarterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
408. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
409. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intraarterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
410. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.

411. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
412. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intraarterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
413. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
414. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
415. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
416. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
417. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
418. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
419. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
420. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
421. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke* 2001;32:22-29.
422. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
423. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
424. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
425. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.

426. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
427. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
428. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
429. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
430. ••• Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
431. •• Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
432. ••• Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.
433. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
434. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
435. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
436. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
437. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
438. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
439. Berezki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1
440. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
441. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2
442. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
443. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.

444. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
445. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
446. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
447. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
448. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
449. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
450. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
451. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
452. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
453. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
454. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
455. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
456. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
457. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
458. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
459. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.

460. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
461. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
462. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
463. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
464. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
465. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
466. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
467. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
468. ••• Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
469. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
470. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
471. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
472. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
473. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
474. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
475. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
476. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.

477. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
478. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
479. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
480. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
481. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
483. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
484. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
485. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
486. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
487. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
488. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
489. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
490. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
491. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
492. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
493. Langhorne P, Dennis MS. *Stroke units, an evidence based approach*. London: BMJ Publishing group; 1998.
494. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.

495. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
496. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
497. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
498. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
499. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
500. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
501. Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
502. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
503. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
504. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
505. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
506. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
507. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
508. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
509. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.
510. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
511. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.

512. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
513. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
514. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. *Stroke* 1997;28:2139-2144.
515. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
516. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
517. ••• Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
518. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
519. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
520. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
521. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
522. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
523. ••• Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
524. ••• Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
525. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
526. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
527. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.

528. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
529. ••• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
530. ••• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
531. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
532. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
533. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
534. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
535. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
536. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
537. ••• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
538. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
539. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
540. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
541. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
542. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
543. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
544. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
545. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
546. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
547. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.

548. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
549. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
550. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
551. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
552. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
553. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
554. *** van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
555. *** Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
556. *** Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
557. *** Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
558. *** House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
559. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
560. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
561. *** Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
562. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
563. *** Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
564. *** Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
565. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
566. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.

567. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
568. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
569. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
570. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
571. Wyller TB, Soding KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
572. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
573. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
574. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
575. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
576. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
577. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
578. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
579. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
580. Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
581. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
582. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
583. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.