



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA PREVIA EN
EL PRONÓSTICO Y LA NEURORREPARACIÓN DEL
ICTUS ISQUÉMICO AGUDO POR OCLUSIÓN DE
LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA O DE LA ARTERIA
CARÓTIDA INTERNA INTRACRANEAL

FACTORES DE CRECIMIENTO
NEURONAL Y ENDOTELIAL



Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Ana Clara Ricciardi Ciocchini

Directores:

Dr. Antoni Dávalos Errando

Dra. Elena López-Cancio Martínez

Tutor:

Dr. Celestino Rey-Joly Barroso



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

BARCELONA 2017

“

...

*No te rindas por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se ponga y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños,
porque cada día es un comienzo,
porque esta es la hora y el mejor momento,
porque no estás sola,
porque yo te quiero*

”

Autor desconocido

*Dedicado a mi madre.
Vivís en mí para siempre.*

La escritura de una tesis es siempre un trabajo que requiere de gran esfuerzo y dedicación. Conforme la vas desarrollando aparecen dificultades y contratiempos a veces relacionados con el mismo proyecto y otras veces personales. Desde luego, para mí, la muerte de mi querida madre y mi enfermedad han supuesto motivos de sufrimiento pero también de superación. A pesar de ello me siento afortunada porque no he estado sola. Tengo la suerte de contar con una familia, unos amigos y unos colegas que me han apoyado y animado a seguir adelante. Me han ayudado a levantarme cuando estaba hundida, me han transmitido cariño y fortaleza siempre que lo he necesitado, me han perdonado y enseñado cuando he cometido errores y también han compartido conmigo momentos de gran felicidad. De lo que estoy segura es que la ayuda desinteresada de cada una de las personas que citaré a continuación ha sido clave para que pudiera finalizar esta tesis. A todos vosotros os dedico estos agradecimientos.

Gracias a mis directores de tesis. Dr. Antoni Dávalos, gracias por transmitirme parte de su valiosa sabiduría, por tenerme una enorme paciencia y sobre todo por no perder la confianza en mí. Dra. Elena López-Cancio, gracias por tu inestimable amistad, apoyo y ayuda. Has pasado de ser mi *co-erre* incapaz de pronunciar mi apellido a una de mis mejores amigas con la que he establecido un vínculo de hermana.

Gracias a mi tutor de tesis, Dr. Celestino Rey-Joly, por su amabilidad y disponibilidad a colaborar en lo que hiciera falta.

Gracias al promotor del tema de esta tesis, Dr. Juan Francisco Arenillas, por depositar su confianza en mí para investigar y desarrollar su brillante idea y por su certeza de que haría un gran trabajo.

Gracias al Dr. Tomás Sobrino por su valiosa e indispensable colaboración acompañada de total predisposición. Gracias al equipo de neurovascular del Laboratorio de Investigación en Neurociencias de Santiago de Compostela por haber colaborado en este proyecto y haber hecho posible el análisis molecular.

Gracias a Silvia Reverté por tu amistad y tu profesionalidad con ilimitada perseverancia, eficiencia y responsabilidad.

▀ ▀ AGRADECIMIENTOS

Gracias a “las chicas de vascular”, Laura, Mónica, Natalia y Meri, por vuestras enseñanzas, ánimos y buen humor. Laura, gracias por ser tan buena amiga y adjunta cuando aún era residente.

Gracias al Dr. Juan Luis Becerra por ser mi mentor y por motivarme a ser mejor con tus buenos consejos y tu buen humor.

Gracias a mis otras dos amigas del alma, Irina y Alicia, por vuestro cariño y ánimos fundamentales para superar los momentos más duros y por hacerme pasar otros momentos muy felices.

Gracias a Julia, por tu preciada amistad y dulzura y por enseñarme a ser más positiva y práctica.

Gracias a la Dra. Pilar Latorre por compartir conmigo su gran sabiduría como profesional y persona excepcional, su cariño y plena confianza me han dado mucha fuerza.

Gracias al Dr. Escudero y al Dr. Lozano por haberme enseñado con cariño y humor a ser mejor médico.

Gracias a las “chicas de Granollers”, Pilar, Anuncia, Lola y Conchita, vuestro apoyo, amistad y confianza en mí, me han dado ánimos para seguir adelante en los momentos más duros.

Gracias a todos mis compañeros de residencia, ahora adjuntos brillantes, Salvador, María, Marta, Miriam y Luís, por colaborar tan eficientemente en el proyecto de forma totalmente desinteresada.

Gracias a enfermería del servicio de neurología, por vuestra valiosa contribución y gran profesionalidad.

Y por supuesto, gracias a todos los pacientes que han accedido a participar en este estudio, sin los cuales no se podría haber desarrollado este proyecto y para los cuales esperemos se beneficien.

A título personal, en primer lugar agradecer a mi madre por su amor incondicional y confianza inquebrantable en mí y por ser un ejemplo a seguir de mujer y madre excepcional. Su genialidad e ilimitada fortaleza, generosidad y ternura no sólo ha dejado huella en mí, si no también en todos aquellos que han tenido la suerte de conocerla. Su recuerdo perdura en todos nosotros.

Gracias al amor de mi vida, Salva, por haberme devuelto la felicidad y la esperanza de un futuro mejor a tu lado.

Gracias a mi padre por su amor incondicional, por estar siempre a mi lado y por su confianza ciega a que podría seguir adelante con éxito. Estoy muy orgullosa de tenerte como padre.

Gracias a mi tía Ana Inés por su amor maternal, por sus sabios consejos y por ser un ejemplo de fortaleza. Estuviste a mi lado acompañándome, apoyándome y animándome en los momentos más duros y más felices de mi vida, gracias.

Gracias a mi abuelita, por su desbordante cariño, genialidad y buen humor que tanto me han acompañado y motivado. Espero que esté disfrutando del cielo junto a mi madre como ella quería y como me prometió que sería.

En general gracias a todos los que estáis en mi corazón y en mis pensamientos por haberme ayudado a ser mejor persona y médico.

▶▶ ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- A**
- AcF:** Actividad Física
 - ACM:** Arteria Cerebral Media
 - AIT:** Accidente Isquémico Transitorio
 - AngioRM:** Angiografía por Resonancia Magnética
 - AngioTC:** Angiografía por Tomografía Computerizada
 - ASPECTS:** *Alberta Stroke Program Early CT Scores*
- B**
- BDNF:** Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
 - BHE:** Barrera Hematoencefálica
- C**
- CFU-EC:** Unidades Formadoras de Colonias de EPCs
 - CI:** Cardiopatía Isquémica
- D**
- DLP:** Dislipemia
 - DM:** Diabetes Mellitus
 - DTC:** Dúplex Transcraneal
- E**
- eNOS:** Sintetasa de Óxido Nítrico Endotelial
 - EPC:** Célula Progenitora Endotelial
- F**
- FA:** Fibrilación Auricular
 - FC:** Factores de crecimiento
 - FRV:** Factores de Riesgo Vascular
- G**
- G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos
- H**
- HTA:** Hipertensión Arterial
 - HP:** Hemorragia Parenquimatosa
- I**
- IB:** Índice de Barthel
 - IPAQ:** *The International Physical Activity Questionnaire*
- M**
- M1:** Segmento proximal de la ACM
 - M2:** Segmento distal de la ACM
 - MET:** Unidad de Medida del Índice Metabólico (equivalente metabólico)
 - METS:** *Metabolic Equivalent Task Scale*
 - MMP-9:** Metaloproteinasa-9
 - mRS:** Escala de Rankin modificada
- N**
- NIHSS:** *National institute of Health Stroke Scale*
 - NO:** Óxido Nítrico

- P** **PAI-1:** Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1
PASE: *The Physical Activity Scale for Eldery*
- T** **T_a:** Temperatura Axilar
TAD: Tensión Arterial Diastólica
TAS: Tensión Arterial Sistólica
TC: Tomografía Computerizada
TH: Transformación Hemorrágica
TIBI: *Thrombolysis in brain ischemia*
TICA: Arteria Carótida Intracraneal Terminal
TICI: *Thrombolysis in cerebral ischemia*
TIMP: Inhibidor Tisular de la Metaloproteinasa-9
TOAST: *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*
tPA ev: Activador Tisular del Plasminógeno endovenoso
- V** **VEGF:** Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. <i>BENEFICIO GLOBAL DE LA ACTIVIDAD FÍSICA (AcF) EN LA SALUD</i>	15
1.1.1. AcF en la prevención primaria y secundaria de enfermedades crónicas	15
1.1.2. AcF y mortalidad por cualquier causa	17
1.1.3. Efecto dosis dependiente de la AcF en la reducción de morbimortalidad	18
1.2. <i>LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL ICTUS</i>	18
1.2.1. Relación de la AcF con la prevención del ictus	18
1.2.1.1. <i>Resumen de los principales estudios sobre AcF y riesgo de ictus</i>	19
1.2.1.2. <i>Efecto dosis dependiente</i>	21
1.2.1.3. <i>Conclusión sobre la relación de la AcF con la prevención del ictus</i>	22
1.2.2. Relación de la AcF previa al ictus con la gravedad inicial y el pronóstico del ictus isquémico	22
1.2.2.1. <i>Estudios experimentales (modelos animales)</i>	22
1.2.2.2. <i>Estudios clínicos en pacientes</i>	23
1.3. <i>MECANISMOS BIOLÓGICOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA ACF EN EL ICTUS</i>	27
1.3.1. Acción sobre el control de los factores de riesgo vascular	27
1.3.2. Efecto neuroprotector (precondicionamiento y tolerancia a la isquemia) y neuroreparador	28
1.3.2.1. <i>Mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE)</i>	29
1.3.2.2. <i>Efecto antiinflamatorio y antitrombótico</i>	30
1.3.2.3. <i>Neovascularización y optimización de la función endotelial</i>	31
1.3.2.4. <i>Neurogénesis y optimización de la función neuronal</i>	33
1.3.3. Conclusión de los mecanismos biológicos implicados en el efecto beneficioso de la AcF en el ictus	35
1.4. <i>MARCADORES BIOLÓGICOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA ACF EN EL ICTUS</i>	35
1.4.1. Células Progenitoras Endoteliales (EPCs)	35
1.4.1.1. <i>Relación entre la AcF y las EPCs</i>	37
1.4.1.2. <i>Relación entre el ictus y las EPCs</i>	38
1.4.2. Factores de crecimiento (FC) neuronal y vascular	39
1.4.2.1. <i>Relación entre la AcF y los FC</i>	40
1.4.2.2. <i>Relación entre el ictus y los FC</i>	41
1.5. <i>CONCLUSIÓN DE LA INTRODUCCIÓN</i>	44
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
3. METODOLOGÍA	53
3.1. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA</i>	55
3.2. <i>DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO CLÍNICO</i>	55
3.3. <i>REGISTRO DEL GRADO Y TIPO ACF PREVIO AL ICTUS</i>	57
3.3.1. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	58
3.3.2. The Physical Activity Scale For The Eldery (PASE)	59
3.3.3. The Metabolic Equivalent Task Scale (METS). The Compendium Of Physical Activities	60

3.4. VARIABLES PRONÓSTICAS	60
3.4.1. Gravedad inicial del ictus	60
3.4.2. Recanalización arterial	60
3.4.3. Mejoría dramática precoz	61
3.4.4. Volumen del infarto	61
3.4.5. Pronóstico funcional a los 3 meses	61
3.5. DETERMINACIÓN DE MARCADORES BIOLÓGICOS	62
3.5.1. Células Progenitoras Endoteliales (EPCs)	62
3.5.2. Factores de Crecimiento (FC)	63
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
4. RESULTADOS	67
ARTÍCULO 1: PRESTROKE PHYSICAL ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH GOOD FUNCTIONAL OUTCOME AND ARTERIAL RECANALIZATION AFTER STROKE DUE TO A LARGE VESSEL OCCLUSION	69
ARTÍCULO 2: REPORTED PRESTROKE PHYSICAL ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION AND GOOD OUTCOMES AFTER STROKE	69
5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	71
5.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO PRESENTADO: PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES	73
5.2. LA ACF PREVIA AL ICTUS COMO PREDICTOR DE VARIABLES DE BUEN PRONÓSTICO TRAS EL ICTUS	76
5.2.1. Influencia de la ACF previa en la gravedad inicial del ictus	76
5.2.2. Influencia de la ACF previa en la recanalización arterial precoz	77
5.2.3. Influencia de la ACF previa en la mejoría dramática precoz	77
5.2.4. Influencia de la ACF previa en el volumen del infarto	78
5.2.5. Influencia de la ACF previa en el pronóstico funcional a los 3 meses	79
5.3. POTENCIAL PAPEL DEL VEGF EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA ACF PREVIA AL ICTUS	81
5.4. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS PRESENTADOS Y DIRECCIONES FUTURAS	84
6. CONCLUSIONES	89
7. BIBLIOGRAFÍA	93
8. ANEXOS	107
ANEXO 1: CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)	109
ANEXO 2: ESCALA NIHSS (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE)	116
ANEXO 3: PATRONES TIBI (THROMBOLYSIS IN BRAIN ISCHEMIA)	117
ANEXO 4: PATRONES TICI (THROMBOLYSIS IN CEREBRAL ISCHEMIA)	117
ANEXO 5: ESCALA RANKIN MODIFICADA (mRS)	117

Introducción

1

1.1. BENEFICIO GLOBAL DE LA ACTIVIDAD FÍSICA (AcF) EN LA SALUD

1.1.1. AcF en la prevención primaria y secundaria de enfermedades crónicas

Es un hecho ya demostrado que la práctica habitual de actividad física (AcF) aporta beneficios para la salud^{1,2}. La AcF juega un papel importante en la prevención primaria y secundaria de un gran número de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, el cáncer, enfermedades osteoarticulares y mentales, entre otras, como se resumirá a continuación.

Las enfermedades cardiovasculares (incluyendo cardiopatía isquémica e ictus) constituyen la principal causa de morbimortalidad en nuestro medio. En la literatura existe un amplio número de revisiones sistemáticas y metaanálisis que han analizado el impacto beneficioso de la AcF en la patología cardiovascular³⁻⁵. Múltiples estudios prospectivos han evidenciado que la práctica regular de AcF disminuye la incidencia y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares hasta el 67% tanto en mujeres como en hombres, independientemente de la edad y de la presencia de enfermedades y factores de riesgo cardiovascular⁶⁻⁹. Una vez establecida la enfermedad cardiovascular, incluso a baja intensidad y frecuencia, la AcF enlentece la progresión de dicha enfermedad^{10,11} y reduce el tamaño de las placas de ateroma¹². Parte de los efectos beneficiosos de la AcF en la salud cardiovascular se debe a la mejora que aporta en relación a la disminución de la incidencia y mejor control de los factores de riesgo vascular clásicos, como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. Asimismo, se ha observado que la reducción de peso a través de la dieta y el ejercicio físico disminuye la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con alto riesgo de padecerla en un 40-60% en 3-4 años¹³. Además, en pacientes ya diabéticos, el ejercicio físico asociado al tratamiento médico habitual mejora la homeostasis de la glucosa^{14,15}. En relación a la presión arterial, se ha descrito que los individuos inactivos o sedentarios tienen un riesgo 30-40% mayor de padecer hipertensión arterial a lo largo de 6-10 años, comparado con los individuos que practican AcF de forma regular^{16,17,18}. Un metaanálisis de 44 estudios randomizados demostró que el ejercicio reduce las cifras de tensión arterial sistólica (-3.4 mmHg; 95% CI [-4.5 a -2.3]) y diastólica (-2.4 mmHg; 95% CI [-3.2 a -1.6])¹⁹, siendo estos datos apoyados en un metaanálisis posterior²⁰.

1 INTRODUCCIÓN

La práctica habitual de AcF se asocia también a una disminución de la incidencia de ciertos cánceres como el de colon y mama. En una revisión sistemática se observó que los sujetos activos presentan una reducción del 30-40% del riesgo relativo de cáncer de colon respecto al grupo sedentario y en mujeres activas la reducción del riesgo relativo del cáncer de mama fue del 20-30% ²¹. Además, varios estudios demuestran que la práctica habitual de ejercicio físico en pacientes con cáncer de colon y mama se asocia a menor tasa de recurrencia y mortalidad ^{22,23}.

Beneficio global de la actividad física sobre la salud

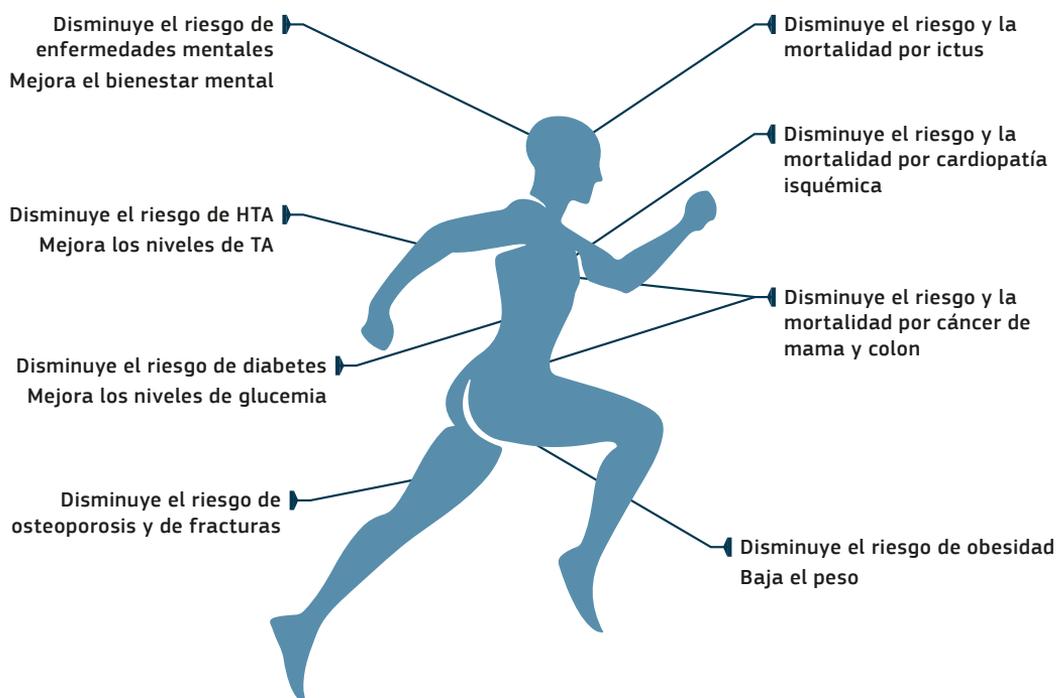


Figura 1: La actividad física juega un papel importante en la prevención primaria y secundaria de un gran número de enfermedades crónicas. **HTA:** Hipertensión Arterial; **TA:** Tensión Arterial.

Respecto a las enfermedades osteoarticulares se ha observado que la AcF se asocia a menor riesgo de osteoporosis, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, y a un mantenimiento de la correcta mineralización ósea a lo largo de los años ²⁴. En dos metaanálisis recientes se demostró que la implementación de un programa de ejercicio físico en mujeres

pre- y postmenopáusicas, consigue una reducción de la pérdida de masa ósea en la columna vertebral y en el cuello del fémur y se asocia a una menor incidencia de fracturas ^{25,26}.

La práctica habitual de AcF se ha asociado también a un mejor bienestar mental, reduciendo el nivel de estrés, ansiedad y depresión y optimizando la capacidad de aprendizaje y memoria ^{27,28}. Se ha observado que la AcF se asocia a la disminución del riesgo de demencia vascular y previene el deterioro cognitivo ^{29,30}. Un estudio randomizado demostró que la implementación de un programa de AcF durante 6 meses en individuos de edad avanzada con elevado riesgo de enfermedad de Alzheimer mejora la función cognitiva a lo largo de 18 meses de seguimiento ³¹ (*Figura 1*).

1.1.2. AcF y mortalidad por cualquier causa

Múltiples estudios demuestran que la práctica regular de AcF comporta una reducción global del riesgo relativo de muerte prematura por cualquier causa en un 25-30% ¹. Myers y colaboradores observaron que hombres activos presentan una disminución del riesgo relativo de muerte de hasta un 50% respecto a los sedentarios ³². Mujeres de mediana edad inactivas experimentan un incremento de hasta un 52% de la mortalidad por cualquier causa, doblan el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares e incrementan hasta un 29% el riesgo de mortalidad por cáncer, comparado con mujeres físicamente activas ^{33,34}.

La capacidad máxima de ejercicio medida en METs (equivalentes metabólicos) en una prueba de esfuerzo estándar fue predictor de mortalidad por cualquier causa, incluso estratificando la muestra en función de la presencia de factores de riesgo (hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, tabaquismo, obesidad y dislipemia) ³⁵. Incluso se ha observado que el riesgo de mortalidad por cualquier causa en sujetos activos con algún factor de riesgo cardiovascular es menor que en sujetos sedentarios sin factores de riesgo cardiovascular ³⁶.

1.1.3. Efecto dosis dependiente de la AcF en la reducción de morbimortalidad

Según las diversas revisiones existe una relación lineal entre el nivel de AcF medido en equivalentes metabólicos (METs) y los beneficios que comportan en la salud. Así, a mayor grado de actividad mejor estado de salud global y menor riesgo relativo de muerte prematura por cualquier causa ³⁷⁻³⁹. Dicha asociación parece ser incluso exponencial, hasta el punto que pequeños incrementos en el grado de actividad se asocian a una reducción importante del riesgo de muerte por cualquier causa ⁴⁰.

1.2. LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL ICTUS

1.2.1. Relación de la AcF con la prevención del ictus

El ictus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial ⁴¹. Múltiples estudios observacionales han reportado que la práctica regular de AcF reduce el riesgo de sufrir un primer ictus así como el riesgo de recurrencia. Desde hace más de diez años, las guías Americanas sobre la prevención primaria y secundaria del ictus consideran el sedentarismo como un factor de riesgo modificable y recomiendan la actividad física regular como parte de las medidas preventivas generales, con una evidencia Clase I-nivel B para la prevención primaria del ictus y Clase IIa-nivel C para la prevención secundaria ^{42, 43}. La recomendación general en ambas guías es realizar una actividad física aeróbica moderada-vigorosa durante unos 40 minutos al menos 3-4 veces por semana. Hasta el momento no existen ensayos clínicos randomizados en prevención primaria y/o secundaria que valoren el efecto de la AcF (intervención) sobre la incidencia y/o recurrencia del ictus.

El principal problema al intentar estudiar el efecto protector de la AcF en el riesgo de ictus es la gran heterogeneidad que existe en el método de registro del ejercicio físico entre los diferentes estudios. La mayoría utilizan cuestionarios de AcF poco precisos y escuetos que son respondidos por los sujetos a estudio y en general se clasifica el grado de AcF en leve, moderado e intenso; sin embargo, los puntos de corte y unidades de medida son diferentes en función de las escalas utilizadas (las principales escalas validadas para el registro de AcF en este estudio se detallarán más adelante en el apartado de metodología de la

presente tesis). Además, la mayoría de los estudios publicados tienen en cuenta únicamente la actividad física recreativa (realizada fuera del domicilio o del trabajo) y sólo algunos analizan la actividad doméstica (actividad que se realiza dentro del domicilio), ocupacional (actividad realizada en la jornada laboral) o la realizada en los desplazamientos. Por otro lado, la mayoría de estudios publicados hacen referencia a ictus isquémicos, estando los ictus hemorrágicos menos estudiados en este ámbito. En el siguiente apartado se resumen los principales trabajos al respecto.

1.2.1.1. Resumen de los principales estudios sobre AcF y riesgo de ictus

Lee y colaboradores publicaron en 2003 el primer metaanálisis analizando la relación de la AcF con el riesgo de ictus, incluyendo 18 estudios de cohortes y 5 estudios caso-control ⁶. Concluyeron que tanto los sujetos que practicaban AcF en grado moderado como intenso tenían un menor riesgo de ictus y muerte por ictus, comparado con los sujetos que practicaban AcF en grado bajo o eran sedentarios. De forma global, aquellos que realizaban AcF moderada tenían un riesgo de ictus un 20% menor y los que realizaban AcF intensa un 27% menor, respecto a los sujetos con AcF leve y/o sedentarios. La reducción del riesgo se observó en ambos sexos y tanto para ictus isquémicos como hemorrágicos.

De los trabajos incluidos en el anterior metaanálisis cabe destacar el del grupo del Northern Manhattan Study (NOMAS) ⁴⁴. En este extenso estudio caso-control y multiétnico evidenciaron que leves incrementos de AcF recreativa se asocian a un decremento significativo del riesgo de ictus isquémico. Este estudio introduce además dos conceptos novedosos: el efector protector de la AcF se mantiene estratificando la muestra según la raza (blanca, hispana y negra), edad y género; y el beneficio es dosis-dependiente de forma que la reducción del riesgo de ictus isquémico es proporcional a la intensidad y duración del ejercicio independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Posteriormente el mismo grupo ha obtenido resultados similares en un estudio de cohortes prospectivo ⁴⁵.

1 ■ INTRODUCCIÓN

En un metaanálisis posterior ⁴⁶, Wendel-Vos y colaboradores incluyeron 31 estudios observacionales relevantes que analizaban el impacto de los diferentes tipos de AcF (recreativa y ocupacional) e intensidades de AcF sobre la incidencia de ictus global y de los dos subtipos de ictus (isquémico y hemorrágico). La práctica de AcF recreativa moderada e intensa se asoció a una reducción del riesgo de ictus global del 15% y del 22% respectivamente, en comparación con el grupo inactivo. En cuanto a los subtipos de ictus, la AcF recreativa se asoció tanto a un menor riesgo de ictus isquémico como hemorrágico (reducción del 21% y 26% respectivamente, respecto al grupo inactivo). La actividad ocupacional intensa disminuyó el riesgo de ictus isquémico en un 43% respecto al grupo de inactividad ocupacional y en un 23% en comparación al grupo moderadamente activo durante la jornada laboral. La actividad ocupacional moderada también se asoció a una disminución del 36% del riesgo de ictus global respecto al grupo inactivo. En este trabajo, los estudios europeos demostraron mayor efecto protector de la AcF que los estudios americanos.

Un estudio observacional prospectivo a destacar es el realizado en Finlandia por Hu y colaboradores en el que se incluyeron 47721 sujetos sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes de ictus o cardiopatía isquémica al inicio ⁴⁷. Se hizo un seguimiento durante 19 años y se calculó la incidencia de ictus global y de los diferentes tipos de ictus (ictus isquémico, hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea) según la modalidad de AcF (recreativa, ocupacional y en los desplazamientos) y la intensidad (leve, moderada e intensa). Se observó que la AcF recreativa intensa se asociaba a un menor riesgo de ictus global y de cada uno de los subtipos, mientras que la AcF recreativa moderada sólo se asociaba a un menor riesgo de ictus isquémico y hemorrágico intraparenquimatoso. Cuando la duración de los trayectos en los desplazamientos superaba los treinta minutos, se observó una disminución significativa del riesgo de ictus isquémico. Además se observó que realizar AcF de forma leve-moderada en dos o tres de las modalidades de AcF arriba mencionadas aporta más efecto protector que practicar de forma intensa sólo una de ellas.

La guía Americana sobre las recomendaciones poblacionales sobre la práctica de AcF del 2008 realiza una extensa revisión sobre el tema y concluye que los sujetos activos presentan un 25-30% menor riesgo de ictus global o muerte por ictus que los sedentarios ⁴⁸.

Recientemente, Autenrieth y colaboradores realizaron un análisis del estudio prospectivo de cohorte ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) en el que evaluaron la relación entre el nivel de actividad recreativa (cuantificado en baja-intermedia-ideal según el cuestionario Baecke) y el riesgo de ictus total y por subtipos etiológicos de ictus isquémico (lacunar, no lacunar y cardioembólico) ⁴⁹. En una muestra de 13069 hombres y mujeres de entre 45 y 65 años observaron que los que realizaban un nivel de AcF ideal presentaron un menor riesgo relativo de ictus total del 22%, de ictus isquémico total del 24% y de ictus no lacunar del 29%, comparado con los que realizaban un nivel bajo. Esta asociación sin embargo perdía la significación estadística al ajustarlo por todas las variables relacionadas.

Aunque en general se ha observado un efecto beneficioso de la AcF en ambos sexos algunos estudios han observado que la disminución del riesgo del ictus en hombres es más evidente, y que tal vez en las mujeres pueda ser necesario mayor nivel de AcF para obtener beneficios similares ^{45,49,50,51}. Sin embargo hay que tener en cuenta que puede existir un sesgo ya que la mayoría de los estudios han sido realizados con muestras masculinas.

1.2.1.2. Efecto dosis dependiente

Aunque parece que la realización de AcF disminuye la incidencia del ictus de forma exponencial a la intensidad y frecuencia de la misma, algunos estudios sugieren que pueda existir un límite en el efecto dosis-dependiente y que niveles muy elevados de AcF no se asocien de forma significativa a dicho beneficio ^{52,53}. Este hecho está reforzado por otros estudios que han observado que la AcF vigorosa parece incrementar ligeramente el riesgo de infarto de miocardio y de fibrilación auricular ^{54,55}. No obstante, esta interpretación podría estar influenciada por el diferente método de registro y punto de corte del nivel de AcF entre los estudios.

1.2.1.3. Conclusión sobre la relación de la AcF con la prevención del ictus

La práctica habitual de AcF disminuye la incidencia y recurrencia del ictus, tanto en hombres como en mujeres, e independientemente de la edad, raza y de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, el sedentarismo *per se* es considerado un importante factor de riesgo modificable en la prevención del ictus. Se ha observado que la actividad recreativa es el tipo de AcF que ofrece más beneficio y que la relación entre AcF y riesgo de ictus es dosis-dependiente, de manera que a mayor nivel de AcF menor riesgo de ictus, aunque algún estudio plantea que niveles muy elevados de ejercicio pueden no comportar dicho efecto.

1.2.2. Relación de la AcF previa al ictus con la gravedad inicial y el pronóstico del ictus isquémico

En el apartado previo se ha podido constatar que en la literatura existe un amplio número de estudios enfocados a analizar el papel que juega la AcF en la prevención primaria y secundaria del ictus. Sin embargo, la posible influencia de la práctica habitual de AcF previa al ictus sobre la gravedad inicial del ictus y la recuperación funcional de los pacientes apenas se ha investigado. Los estudios experimentales y clínicos a este respecto se resumirán en los apartados siguientes.

1.2.2.1. Estudios experimentales (modelos animales)

Modelos animales han permitido observar que la AcF previa al ictus se asocia a una menor gravedad inicial del ictus, a un menor volumen final del infarto y a un mejor pronóstico funcional a corto plazo⁵⁶⁻⁵⁸. Destaca el estudio experimental de Gertz y colaboradores⁵⁷, muy similar en metodología y resultados al de Endres et al.⁵⁶, que comparó un grupo de ratas activas respecto a otro grupo de ratas sedentarias a las que se sometió a una oclusión de la arteria cerebral media durante treinta minutos. Se calculó el volumen del infarto cerebral a las 4 semanas y se observó que en el grupo de ratas activas dicho volumen era un 38% menor que en las inactivas. Posteriormente se sometió a las ratas a una serie de pruebas que evaluaban su capacidad funcional y cognitiva y se observó que las ratas

activas obtenían mejores puntuaciones que las inactivas. Guo y colaboradores⁵⁸ evidenciaron que las ratas que eran activas previo al infarto cerebral presentaban un menor déficit neurológico a las 24 horas del debut isquémico y un volumen del infarto inferior que las sedentarias. Otros estudios experimentales han reportado que la AcF previa al ictus podría favorecer un efecto de acondicionamiento y tolerancia a la isquemia cerebral, disminuyendo el daño cerebral por isquemia y reperfusión⁵⁹⁻⁶⁴. En los apartados 3 y 4 de la introducción se detallarán los mecanismos biológicos y moleculares que podrían explicar los efectos beneficiosos que la AcF previa al ictus ejerce sobre el tejido cerebral isquémico.

1.2.2.2. Estudios clínicos en pacientes

A nivel clínico existe escasa evidencia de la posible influencia de la AcF previa al ictus sobre la gravedad inicial y el pronóstico del mismo. Sólo cinco publicaciones recientes hacen referencia a este tema⁶⁵⁻⁶⁹, cuyos principales resultados se resumirán a continuación y en la

Tabla 1.

En primer lugar, Deplanque y colaboradores publicaron en 2006 un estudio observacional en el que reclutaron durante dos años 362 sujetos consecutivos con ictus isquémico agudo de menos de 48 horas de evolución y registraron mediante una entrevista el grado de AcF recreativa previa al ictus según la frecuencia semanal (menos de 2h, entre 2 y 5h, y más de 5h a la semana) e intensidad (leve, moderada e intensa)⁶⁵. La edad media de los pacientes fue de 70 años y la gravedad media inicial del ictus según la escala NIHSS fue de 5. El pronóstico funcional se evaluó a los 8 días con las escalas Rankin modificada (mRS) y el Índice de Barthel (IB). Observaron que la AcF previa al ictus en general es un factor pronóstico independiente asociado a menor gravedad del ictus en fase aguda (definida como puntuación NIHSS 0-5 en el momento del ingreso) y a mejor pronóstico funcional a corto plazo (definido como mRS 0-1 y/o IB 95-100 a los 8 días). Los resultados fueron similares al estratificar la muestra en función de la edad (< 60 años, 60-75 años y > 75 años) y de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, arteriopatía periférica y abuso de alcohol). En cuanto a la frecuencia semanal de realización de la AcF,

1 INTRODUCCIÓN

realizar menos de 2h o más de 5h de AcF a la semana no se asoció a menor gravedad inicial ni mejor pronóstico funcional a corto plazo, y sí lo hizo la frecuencia regular de 2-5h a la semana. En cuanto al grado de intensidad de la AcF realizada, la AcF intensa tampoco se asoció a un efecto beneficioso, y sí lo hizo la AcF de grado moderado. En el 2012 el mismo grupo analizó el efecto de la frecuencia e intensidad de la AcF sobre la gravedad *minor* del ictus, entendida en este caso como una puntuación de NIHSS 0-3 en el momento de la admisión ⁶⁶, y de nuevo observaron que el mayor efecto protector lo confería la AcF moderada, no estando la AcF en grado intenso asociada a una menor gravedad inicial del ictus. En cuanto a la frecuencia semanal de la AcF, en este caso las OR aumentaban progresivamente desde una frecuencia de menos de 2h, 2-5h y más de 5h a la semana.

ARTÍCULO	DEPLANQUE et al. 2006 Y 2011 ^{65, 66}	KRARUP et al. 2008 ⁶⁷	STROUD et al. 2009 ⁶⁸	RIST et al. 2011 ⁶⁹
TIPO DE ESTUDIO	Cohorte de pacientes consecutivos con ictus isquémicos (unicéntrico)	Análisis retrospectivo del "Exstroke Pilot Trial" (ensayo clínico multicéntrico)	Análisis retrospectivo del "Ischemic Stroke Genetics Study" (cohorte multicéntrica)	Subanálisis de una cohorte longitudinal del "The Physician's Health Study"
PARTICIPANTES (n)	362	265	673	N total: 2128 - 1146 ictus isquémicos - 761 AITs - 221 Ictus hemorrágicos
TIPO DE ICTUS	Ictus isquémico supratentorial Reclutados: primeras 48h tras el ictus	Primer Ictus Isquémico Reclutados: primeros 90 días tras el ictus	Primer Ictus Isquémico	Primer AIT o Ictus
TIPO AcF PREVIA AL ICTUS REGISTRADA	Recreativa	Recreativa Doméstica Ocupacional	Recreativa	Recreativa
MÉTODO DE REGISTRO DE LA AcF PREVIA AL ICTUS	¿Con qué frecuencia semanal y a qué intensidad realiza AcF?	Escala PASE	¿Con qué frecuencia semanal practica AcF que le haga sudar y/o incrementa su frecuencia cardiaca?	¿Con qué frecuencia semanal practica AcF que le haga sudar?
EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD INICIAL DEL ICTUS	NIHSS basal (≤ 0 > 5) NIHSS ≤ 3 (ictus <i>minor</i>)	SSS basal	NIHSS basal (≤ 0 > 5) OHS basal (≤ 0 > 1) IB basal (≤ 0 > 95) GOS basal (≤ 0 > 1)	NA
EVALUACIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL	mRS 0-1 a los 8 días IB 95-100 a los 8 días	mRS 0-1 a los 2 años	OHS 0-1 a los 3 meses IB 95-100 a los 3 meses GOS 0-1 a los 3 meses	mRS 0-1 al alta
EVALUACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO	NA	NA	Volumen infarto al ingreso (diámetro longitudinal mayor dicotomizado en ≤ 0 > 1.5 cm)	NA
AcF PREVIA AL ICTUS SE ASOCIA A: (Análisis multivariable)	Menor gravedad Mejor Pronóstico funcional	Menor gravedad Mejor pronóstico funcional	Menor gravedad (OHS e IB basal) Mejor pronóstico funcional (IB 3m)	No resultados significativos

Tabla 1: Resumen de los estudios clínicos que evalúan la influencia de la actividad física (AcF) previa al ictus en la gravedad y el pronóstico del mismo.

SSS: Scandinavian Stroke Scale; OHS: Oxford Handicap Scale; GOS: Glasgow Outcome Scale..

El grupo Danés de Krarup y colaboradores ⁶⁷ realizó un análisis retrospectivo de 265 pacientes con un primer ictus isquémico reclutados prospectivamente en los primeros 90 días tras el ictus con un seguimiento de 2 años pertenecientes al estudio multicéntrico randomizado “*ExStroke Pilot Trial*” en el que se evaluaba si el estímulo verbal, repetido y enérgico, a realizar ejercicio después del ictus aumentaba el nivel de AcF. En este subanálisis se registró el nivel de AcF en la semana previa al ictus mediante la escala PASE (*Physical Activity Scale for Eldery*). La gravedad inicial del ictus se midió con la escala escandinava (SSS) y el pronóstico funcional a los dos años con la escala mRS. Los resultados mostraron que un nivel elevado de AcF previa al ictus es uno de los predictores más importantes de la menor gravedad inicial (OR 1.53, IC 95% 1.25-1.86) y del mejor pronóstico funcional a largo plazo (0.64, IC 95% 0.52-0.79) del ictus isquémico, observando además una relación lineal para ambos en función de los cuartiles de AcF según la escala PASE.

En 2009 Stroud y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo de una muestra de 673 sujetos con un primer evento cerebrovascular isquémico incluidos en el estudio multicéntrico “*Ischemic Stroke Genetics Study*”⁶⁸. La AcF previa al ictus se registró mediante una pregunta en que se medía el nivel de actividad aeróbica (definida como cualquier actividad que ocasionara sudor o incremento de la frecuencia cardiaca) en tres categorías según la frecuencia semanal en la que se practicaba (baja: menos de una vez por semana, moderada: de 1 a 3 veces por semana y alta: por encima de 4 veces). Como variables resultado se evaluaron: el tamaño del infarto en el momento del ingreso según el diámetro mayor (dicotomizado en ≤ 1.5 y > 1.5 cm); la gravedad inicial del ictus mediante las escalas NIHSS, *Oxford Handicap Scale* (OHS), *Barthel Index* (IB) y *Glasgow Outcome Scale* (GOS); y el pronóstico funcional a los 3 meses mediante las escalas OHS, IB y GOS. Los resultados mostraron que un nivel previo de AcF aeróbica moderada y alta se asociaba de forma significativa a una menor gravedad inicial del ictus evaluada mediante las escalas OHS y IB y a un mejor pronóstico funcional a los 3 meses evaluado mediante la escala IB. En este estudio no se observó asociación significativa entre el nivel de AcF previa y el tamaño del infarto en fase aguda ni con la gravedad inicial del ictus evaluada mediante la NIHSS basal.

1 ■ INTRODUCCIÓN

Rist y colaboradores⁶⁹ realizaron un subestudio en el que analizaban la influencia de la AcF previa al ictus en la incidencia y el pronóstico funcional en una muestra de 21794 participantes del estudio *“The Physician’s Health study”*, en el que se reclutaron varones sanos sin historia de ictus para determinar el efecto del ácido acetil salicílico y el betacaroteno sobre la prevención primaria de eventos cerebrovasculares y cáncer. El seguimiento medio fue de aproximadamente 20 años. El registro de la AcF previa al ictus se realizó mediante una pregunta en la que se les pedía que respondieran con qué frecuencia semanal practicaban alguna actividad que les hiciera sudar. Se los clasificó en varias categorías según la frecuencia semanal de AcF: inferior o igual a una vez por semana (baja), 2-4 veces/semana (moderada) o ≥ 5 veces por semana (elevada). Se tomó como referencia de nivel de AcF previo al ictus el del último registro realizado antes del ictus (ya fuera el del momento de inclusión en el estudio o a los 36 o 108 meses de seguimiento). Durante el seguimiento se registraron 761 accidentes isquémicos transitorios (AITs), 1146 ictus isquémicos y 221 ictus hemorrágicos. El pronóstico funcional del ictus se evaluó mediante la escala Rankin en el momento del alta hospitalaria. Tanto los datos del evento cerebrovascular como del pronóstico funcional se obtuvieron de forma retrospectiva revisando registros médicos de diversos centros. Los resultados mostraron que en la muestra total, un nivel de AcF aeróbica de al menos 2 veces por semana se asociaba a un menor riesgo de AIT y/o ictus en el seguimiento a largo plazo, confirmando hallazgos de estudios previos. Sin embargo, entre los que sufrieron un ictus, el pronóstico funcional al alta no se asoció al grado de AcF previa. Aunque se trata de un estudio prospectivo y los resultados no siguen la tendencia de los cuatro estudios previos hay que tener en cuenta ciertas limitaciones importantes que se analizarán en la discusión.

En conclusión, aunque existe escasa evidencia clínica y hay importantes diferencias metodológicas en los estudios publicados, la AcF previa al ictus parece tener un efecto que va más allá de la prevención del ictus y que influye de forma favorable sobre la gravedad y el pronóstico funcional del ictus. Estos datos sugieren que la AcF previa al ictus no sólo tiene un efecto neuroprotector sino también neurorreparador. En los siguientes apartados se resumirán los mecanismos biológicos y moleculares que podrían mediar en estos efectos.

1.3. MECANISMOS BIOLÓGICOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA ACF EN EL ICTUS

Los mecanismos biológicos a través de los cuales la AcF ejerce un efecto beneficioso en la prevención y recuperación del ictus han sido poco estudiados. Se cree que intervienen múltiples moléculas y vías metabólicas que se suceden y relacionan entre ellas de forma aún no del todo bien definida. A continuación se resumirá la evidencia científica a este respecto.

1.3.1. Acción sobre el control de los factores de riesgo vascular

La práctica habitual de AcF induce una serie de cambios fisiológicos en el organismo que modifica y ayuda a controlar los factores de riesgo vascular (FRV) ^{43,70} (*Figura 2*):

- ▶ Reduce el índice de masa corporal (IMC) y previene el sobrepeso
- ▶ Mejora la homeostasis de la glucosa incrementando la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos lo que disminuye el riesgo de diabetes mellitus (DM) y optimiza su manejo terapéutico una vez establecida.
- ▶ Mejora el perfil lipídico incrementando los niveles de HDL-colesterol y disminuyendo los triglicéridos (TG) y el LDL-colesterol
- ▶ Optimiza el control de las cifras de tensión arterial
- ▶ Mejora la función cardíaca mediante el incremento de la irrigación y la optimización de la contracción miocárdica
- ▶ Reduce la inflamación sistémica al disminuir los niveles de fibrinógeno (FNG)
- ▶ Favorece un estado antitrombótico y profibrinolítico disminuyendo la viscosidad de la sangre mediante la reducción de la agregación plaquetaria e incrementando la actividad del activador tisular del plasminógeno (TPA)

Por tanto, el control de los factores de riesgo vascular favorecido por la realización de AcF contribuirá a la prevención de eventos vasculares isquémicos, tanto ictus como cardiopatía isquémica. Sin embargo, el efecto beneficioso de la AcF en el ictus no sólo se limita a la modificación de los FRV ya que el beneficio se mantiene después de ajustarlo por dichos factores en los análisis multivariados ^{6,47}.



Figura 2: Efectos de la actividad física en los factores de riesgo vascular.
 Adaptación de Figura 8 de *Gallanagh et al. ISRN Neurology 2011* ⁷⁰.
HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda.

1.3.2. Efecto neuroprotector (precondicionamiento y tolerancia a la isquemia) y neuroreparador.

La neuroprotección hace referencia a cualquier fenómeno que previene y atenúa el daño que ejerce la isquemia sobre la estructura y la función del tejido neuronal, actuando antes y/o en el momento del insulto isquémico. El precodicionamiento sería un fenómeno neuroprotector previo al ictus que induce tolerancia a la isquemia del tejido neuronal, reduciendo su susceptibilidad al efecto nocivo de la misma ⁷¹. La neuroreparación se refiere a aquellos fenómenos que restauran la correcta estructura y/o función neuronal dañada tras la isquemia ⁷².

Recientemente diversos autores han realizado una exhaustiva revisión sobre el posible papel de la AcF en el precondicionamiento y tolerancia a la isquemia cerebral. Parece que este efecto es el resultado de múltiples procesos entre los cuales destacan los siguientes:

mantenimiento de la integridad de la Barrera Hematoencefálica (BHE), efecto antiinflamatorio y antitrombótico, neovascularización y optimización de la función endotelial y neurogénesis y optimización de la función neuronal. Todos estos procesos potenciados por la AcF son también claves en la neurorreparación tras la isquemia cerebral ^{59,64,73}.

1.3.2.1. Mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE)

La integridad de la barrera hematoencefálica se ve afectada tras el ictus, favoreciendo el paso de moléculas y sustancias que median el daño cerebral por isquemia y reperfusión (edema). La AcF promueve la integridad de la BHE a través de dos mecanismos. Por un lado, fortalece y mantiene el grosor de la BHE disminuyendo las enzimas proteolíticas activadas por la isquemia que destruyen la lámina basal. Guo et al. y Ding et al. ^{58,60} evidenciaron en un modelo animal de ictus que las ratas previamente activas, al compararlas con las sedentarias, presentaban una mayor expresión del inhibidor tisular de la metaloproteína-9 (TIMP), lo que condicionó una menor expresión de Metaloproteasa-9 (MMP-9), evitando así la pérdida de colágeno IV de la lámina basal de la BHE. Dicho fenómeno condicionó que las ratas activas presentaran un menor volumen final del infarto y un menor déficit neurológico a las 24 horas del ictus (**Figura 3**). Estudios experimentales posteriores han obtenido resultados similares analizando otras vías y moléculas alternativas que disminuyen la expresión de MMP-9 ⁷⁴. Por otro lado, la AcF potencia la regeneración de los astrocitos ofreciendo mayor estabilidad a la BHE ⁷⁵.

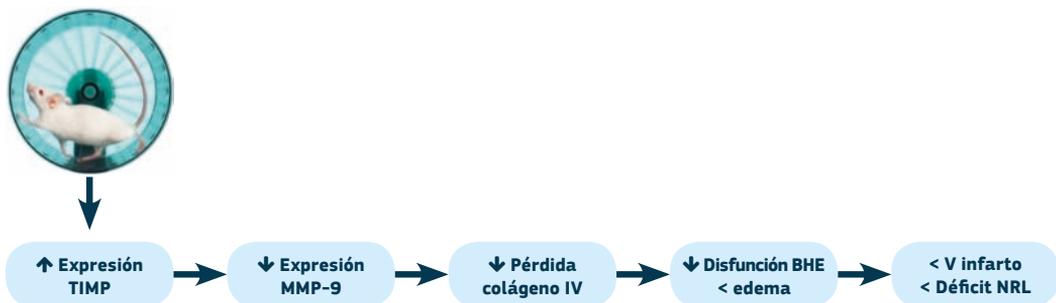


Figura 3: La actividad física previa al ictus disminuye la expresión de MMP-9 y atenúa la disfunción de la BHE tras el ictus

Adaptación de las figuras de *Guo et al. Neuroscience 2008* ⁵⁸.

1.3.2.2. Efecto antiinflamatorio y antitrombótico

Niveles bajos de AcF predisponen al sobrepeso, y ambos factores se asocian a una mayor resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. La resistencia a la insulina favorece un estado protrombótico, mediante el incremento de moléculas tales como el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), condicionando una situación de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis. Por otro lado, la resistencia a la insulina también favorece un estado proinflamatorio, mediante la disminución de moléculas tales como la adiponectina, alterando la función endotelial. Todos estos procesos condicionan una elevada resistencia a la lisis del coágulo y, por lo tanto, a la recanalización arterial ⁷⁶⁻⁷⁸ (Figura 4). De esta forma se puede deducir que la AcF, al disminuir la resistencia a la insulina, reduciría el estado protrombótico y proinflamatorio. Hasta el momento no existen estudios experimentales ni clínicos que hayan evaluado de forma específica la posible relación de la AcF previa al ictus sobre la recanalización arterial (lisis del coágulo).

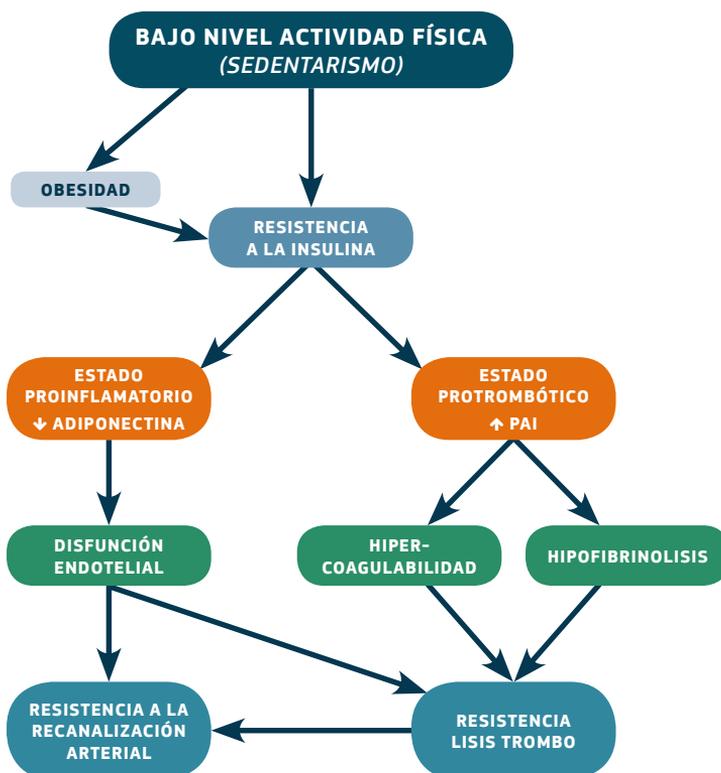


Figura 4: La actividad física tiene un efecto Antiinflamatorio, antitrombótico y profibrinolítico.

Asimismo, la AcF parece atenuar la respuesta inflamatoria secundaria a la reperfusión tras la isquemia mediante la disminución de la capacidad de migración, adhesión e infiltración de los leucocitos en el área reperfundida, lo que condiciona un menor daño neuronal ^{62, 78}.

1.3.2.3. Neovascularización y optimización de la función endotelial

La neovascularización hace referencia a los procesos implicados en la formación y remodelado de los vasos sanguíneos, englobando la vasculogénesis, la angiogénesis y la arteriogénesis. La vasculogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de la migración y diferenciación de las células progenitoras endoteliales (EPCs) que son atraídas e incorporadas en el endotelio dañado como respuesta a diferentes estímulos ⁷⁹. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos que brotan de los vasos preexistentes a partir de la multiplicación y migración de células endoteliales ya maduras ⁸⁰. Y por último la arteriogénesis es el aumento del diámetro de vasos preexistentes, es decir la formación de arterias de arteriolas y/o capilares, en respuesta a los cambios de presión arterial, fenómeno clave en la creación de la circulación colateral ⁸¹.

En 2013 Schmidt y colaboradores ⁶⁴ realizan una exhaustiva revisión de la literatura sobre el efecto de la AcF previa al ictus en la neovascularización (vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis) y la función endotelial. Reportan que la AcF previa a la isquemia aumenta la expresión y los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) favoreciendo no sólo la neovascularización sino también la vasodilatación en el área isquémica, de forma directa y a través del incremento de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOs) y las EPCs. La neovascularización permite que exista mayor densidad de vasos en el área de la isquemia y mayor circulación de colaterales, ambos facilitando la tolerancia a la isquemia e incrementando la probabilidad de reperfusión del área isquémica favoreciendo un menor volumen de infarto. Posteriormente Zhang y colaboradores evidenciaron a nivel experimental que la AcF disminuye la expresión del vasoconstrictor endotelina-1, favoreciendo así el aumento de flujo sanguíneo cerebral en el área isquémica ⁸². Ding y colaboradores han publicado una serie de trabajos experimentales en los que comparan grupos de ratas activas e inactivas sometidas a una oclusión de la ACM

y determinan los niveles y grado de expresión de ciertas moléculas además del déficit neurológico y el volumen del infarto. Observaron que las ratas que practicaban ejercicio previo al ictus isquémico presentaban una mayor expresión y unos niveles más elevados de ciertos mediadores angiogénicos como angiopoyetina 1 y 2, VEGF, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de crecimiento insulínico (IGF), lo que condicionó un menor déficit neurológico y menor volumen del infarto^{60,61,63}. Gertz y colaboradores postulan que la AcF aumenta la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) tanto a nivel vascular como en la superficie de las células endoteliales progenitoras (EPCs). La mayor biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) estimula la movilización de EPCs de la médula ósea, bazo y sangre, e incrementa la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Tanto de forma directa como a través de las EPCs y del VEGF, la eNOS estimula la neovascularización y la vasodilatación en el foco isquémico favoreciendo un incremento del flujo sanguíneo cerebral, lo que se asociaría a un menor volumen del infarto y a una mejor recuperación funcional y cognitiva⁵⁷. Enders y colaboradores ya habían obtenido resultados similares previamente⁵⁶.

Dimmeler et al., y posteriormente Schierling et al., apuntan a la siguiente hipótesis: el ejercicio físico incrementa el flujo sanguíneo ejerciendo una fricción paralela sobre el endotelio vascular y así estimula la Proteína Quinasa B (AKT). La AKT fosforila la eNOS activándola y estimulando dos vías de acción. Por un lado, la eNOS activada eleva los niveles de óxido nítrico (NO) intravascular que tiene una serie de efectos paracrinos (inhibición de la trombosis, vasodilatación, remodelado positivo, entre otros) y autocrinos (incremento de la supervivencia y funcionalidad del endotelio vascular, reducción de la inflamación, entre otros) beneficiosos en el ictus isquémico. Y por otro lado, a través de una serie de intermediarios como el VEGF y el BDNF, la AcF ejercería un efecto positivo sobre la angiogénesis, estimulando a las células endoteliales maduras, sobre la vasculogénesis, estimulando la migración y diferenciación de las EPCs y sobre la vasodilatación^{83,84}. De esta forma se puede deducir que la AcF parece que estimula la neovascularización y optimiza la función endotelial mediante el incremento de la expresión y de los niveles de la eNOs, de los factores de crecimiento vascular y neuronal y de las EPCs.

Por último mencionar que Laufs et al. observaron que tras lesionar el endotelio de la arteria carótida, la formación de neoíntima era menor en el grupo de ratas físicamente activas que en el de las sedentarias asegurando así una superficie endotelial lisa y antitrombótica. Además, evidenciaron que las ratas activas presentaban un área de neovascularización un 46% superior al de las inactivas en cultivos de sangre periférica ⁸⁵.

A nivel clínico destaca el estudio de Bullit y colaboradores en 2009 que evalúa las estructuras vasculares cerebrales (en número, diámetro y tortuosidad) mediante AngioResonancia (AngioRM) de 14 sujetos sanos de edad avanzada (7 hombres y 7 mujeres) y las relaciona con el nivel de AcF (codificada como alto vs bajo ejercicio aeróbico). Sus resultados muestran que el grupo de pacientes con alto nivel de actividad aeróbica presenta de forma significativa una mayor densidad y menor tortuosidad de la vasculatura cerebral ⁸⁶.

1.3.2.4. Neurogénesis y optimización de la función neuronal

La neurogénesis en el adulto consiste en la formación de nuevas neuronas, sinapsis y glía que tiene lugar mayoritariamente en ciertas áreas cerebrales a nivel subventricular y subgranular del giro dentado del hipocampo. La AcF parece estimular la neurogénesis mediante el incremento de la expresión y de los niveles de ciertos factores de crecimiento neurogénicos (BDNF, NGF) y vasculares (VEGF), proveyendo al cerebro de una red neuronal y de sinapsis más densa y con mayor capacidad de supervivencia y regeneración tras la isquemia. Todo ello colabora al menor daño neuronal y menor volumen final del infarto ^{63, 87, 88}.

La AcF también mejora la capacidad metabólica de las neuronas de forma directa y a través de la neovascularización al incrementar el flujo sanguíneo en el área adyacente de la isquemia, facilitando el transporte de la glucosa y oxígeno, y favoreciendo la glicolisis y la producción de ATP. De esta forma las neuronas son más resistentes a la isquemia y disminuye la probabilidad de su muerte ⁷⁸. Asimismo la AcF atenúa la apoptosis neuronal secundaria a la isquemia mediante la estimulación de factores

antiapoptóticos y disminución de factores proapoptóticos asegurando una mayor supervivencia neuronal ^{62,74}. A nivel experimental se ha evidenciado como la AcF previa a la isquemia reduce la expresión de los receptores de glutamato disminuyendo su efecto neurotóxico y aumenta la expresión de los receptores del factor de crecimiento nervioso (NGF) incrementando su efecto neuroprotector al neutralizar a sustancias citotóxicas como los radicales libres ^{88,89}.

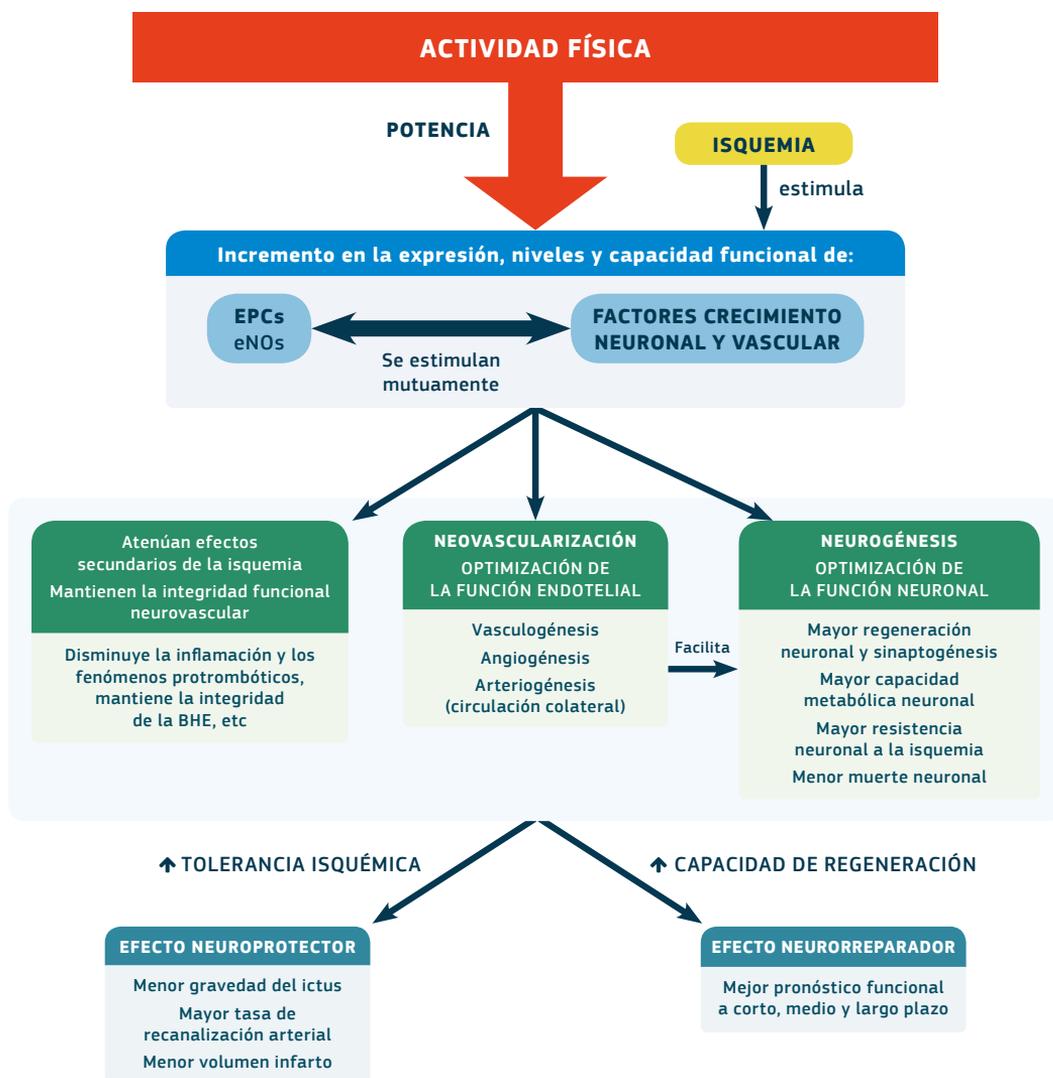


Figura 5: Mecanismos biológicos y celulares implicados en el beneficio de la AcF en el ictus.

1.3.3. Conclusión de los mecanismos biológicos implicados en el efecto beneficioso de la AcF en el ictus

Los mecanismos biológicos potencialmente implicados en el efecto beneficioso de la AcF sobre la prevención y recuperación funcional tras el ictus son múltiples e interrelacionados, y se resumen en la *Figura 5*. La AcF potencia la liberación y funcionalidad de las EPCs, eNOs y FC estimulados de forma limitada por la isquemia. Estas moléculas favorecen una serie de fenómenos que tienen como efecto beneficioso final la neuroprotección y neurorreparación ante el ictus.

1.4. MARCADORES BIOLÓGICOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA ACF EN EL ICTUS

En el apartado previo se han descrito diversos mecanismos biológicos que relacionan la AcF con la neuroprotección y neurorreparación en el ictus isquémico. En el presente apartado nos centraremos en el papel concreto que juegan las Células Progenitoras Endoteliales (EPCs) y una serie de factores de crecimiento neuronal y vascular en los mecanismos previamente descritos.

1.4.1. Células Progenitoras Endoteliales (EPCs)

Las Células Progenitoras Endoteliales (EPCs) se definen como células no endoteliales con capacidad de expansión clonal (proliferación) y de diferenciación en células endoteliales maduras (maduración)⁹⁰. Las EPCs son las precursoras de la formación de neovasos (vasculogénesis). Hasta hace pocos años se creía que la vasculogénesis solo tenía lugar en la fase embrionaria del desarrollo del SNC hasta que Asahara y colaboradores aislaron EPCs en sangre periférica del sujeto adulto concluyendo que podían jugar un papel importante en la neovascularización⁷⁹. Inicialmente se suponía que la única fuente de origen primaria de las EPCs era la médula ósea. Posteriormente, se ha postulado que la fuente podría ser las propias paredes vasculares presentes en todos los órganos⁹¹. La caracterización fenotípica de las EPCs se realiza principalmente mediante dos métodos. El primer método cuantifica las EPCs mediante citometría de flujo según los marcadores inmunológicos de superficie

1 INTRODUCCIÓN

de las células. El segundo método se basa en la funcionalidad de las EPCs determinando su capacidad para generar unidades formadoras de colonias como marcador indirecto del número de EPCs. Ambos métodos son ampliamente utilizados pero los resultados no son comparables^{92,93}.

En condiciones normales las EPCs circulantes en sangre son casi indetectables. Existen múltiples factores que inducen la liberación de EPCs al torrente sanguíneo^{80,90}. Entre los factores fisiológicos destacan la hipoxia y el ejercicio físico; entre los procesos patológicos, el ictus agudo y el infarto de miocardio agudo son los de mayor relevancia. Otras moléculas como los factores de crecimiento VEGF y BDNF también tienen este efecto estimulador. Cabe destacar el papel del VEGF estimulando tanto la liberación como la proliferación, migración y reclutamiento de las EPCs. En contraposición, la presencia de factores de riesgo vascular se asocian a niveles bajos de EPCs en sangre^{92,94} (**Tabla 2**).

ESTIMULAN LA LIBERACIÓN DE EPCs	INHIBEN LA LIBERACIÓN DE EPCs
<p>Ejercicio físico Hipoxia fisiológica</p> <p>Ictus isquémico Infarto agudo de miocardio</p> <p>VEGF BDNF HDL elevado</p> <p>Estatinas Eritropoyetina Estrógenos Ginkgo biloba Vino tinto Té verde Consumo verduras</p>	<p>Diabetes Hipertensión arterial Dislipemia Obesidad Hábito tabáquico Mayor edad Hiperhomocisteinemia</p> <p>Uremia Fallo renal Fallo cardiaco</p>

Tabla 2: Factores que estimulan e inhiben las Células Progenitoras Endoteliales (EPCs).

Las EPCs ejercen una función clave en la optimización de la función endotelial. Se ha observado que la presencia de EPCs en contexto de daño endotelial, además de favorecer la reendotelización, inhibe la hiperplasia de la neoíntima permitiendo obtener una superficie vascular

lisa antitrombótica ⁹⁵. Por otro lado estudios experimentales sugieren que las EPCs juegan un papel clave en la neovasculogénesis de tejidos sometidos a isquemia ^{96,97}. Yoshihara y colaboradores observaron que pacientes con estenosis de la arteria carótida o de la arteria cerebral media (ACM) con niveles elevados de EPCs en sangre periférica presentan mayor grado de neovasculogénesis que los que tienen niveles bajos o indetectables de EPCs ⁹⁸. De esta forma las EPCs generan un medio angiogénico imprescindible para que se lleve a cabo la neurogénesis principalmente estimulada por factores de crecimiento neuronal liberados tras el ictus ^{99,100}.

Por último, incidir en que las EPCs parecen ser biomarcadores de la integridad endotelial y predictores del riesgo vascular de un individuo. Hill et al. evidenciaron que el número de unidades formadoras de colonias de EPCs en cultivos de sangre periférica era inversamente proporcional a la puntuación en la escala de riesgo vascular de Framingham y se asociaba a mejor función endotelial medida en la arteria braquial ⁹⁴. Vasa et al. observaron no sólo que el número de EPCs circulantes en sangre era inversamente proporcional al número de factores de riesgo vascular (FRV), sino que la presencia de múltiples FRV mermaba la capacidad funcional de las EPCs ¹⁰¹. De esta forma, las EPCs circulantes podrían ser un marcador biológico del riesgo vascular acumulado y de la integridad de la función vascular global, por lo que es lógico pensar que sus niveles puedan estar relacionados con la gravedad y el pronóstico de enfermedades cardio y cerebrovasculares. De hecho, en el estudio observacional prospectivo de Werner et al. los niveles basales de EPCs en sangre periférica se comportaron como predictores independientes de mortalidad por causa vascular y de un primer evento vascular ¹⁰².

1.4.1.1. Relación entre la AcF y las EPCs

Se sabe que el ejercicio físico se asocia a niveles elevados de EPCs en sangre pero este hecho es un campo escasamente investigado a nivel experimental y aún en menor medida a nivel clínico. Es importante recordar que en sujetos sanos las EPCs circulantes en el torrente sanguíneo son casi indetectables. Los primeros en describir el efecto de la AcF sobre las

EPCs circulantes fueron Laufs y colaboradores en 2004 ¹⁰³. Su estudio experimental evidenció que la AcF incrementa los niveles de EPCs circulantes no sólo de forma puntual sino también mantenida en el tiempo (hasta 28 días después del inicio del entrenamiento) gracias al aumento de VEGF y de la expresión de eNOS, y consigue disminuir su grado de apoptosis. El mismo equipo publicó al año siguiente un estudio clínico en el que observó en una muestra de 25 jóvenes sanos sometidos a 30 minutos de ejercicio intenso (alcanzando un 80% de actividad anaeróbica) un incremento de los niveles de EPCs en sangre del $235 \pm 39\%$ ¹⁰⁴. Revisiones recientes de estudios experimentales y clínicos refuerzan los conceptos previamente comentados y aportan nuevos datos al respecto. La AcF a través de ciertas moléculas (principalmente la eNOS y el VEGF) no sólo induce una mayor expresión génica y liberación de EPCs al torrente sanguíneo sino que también parece optimizar su capacidad migratoria, de formar colonias y, por lo tanto, de neovascularización, además de disminuir su grado de apoptosis ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

1.4.1.2. Relación entre el ictus y las EPCs

A nivel experimental varios estudios han demostrado una relación positiva entre el nivel de EPCs y el área de neovascularización y grado de flujo sanguíneo local adyacente al área isquémica cerebral ^{100, 108}. A nivel clínico, Sobrino y colaboradores realizaron un estudio observacional prospectivo en pacientes con ictus isquémico en el que determinaron que los individuos con mayor incremento de unidades formadoras de colonias de EPCs (CFU-EC) en sangre periférica presentan menor volumen de infarto cerebral y mejor pronóstico funcional a corto y largo plazo (cuantificada por NIHSS a los 7 y 90 días; y escala de Rankin modificada a los 90 días) ¹⁰⁹. Estudios posteriores refuerzan estos resultados al demostrar que un nivel elevado de EPCs circulantes es un marcador independiente de menor volumen del infarto y de menor crecimiento del área de isquemia cerebral, así como de menor gravedad inicial (NIHSS) y de mejor pronóstico funcional al alta ¹¹⁰⁻¹¹². En 2010 el grupo de Navarro-Sobrino describió una primera fase aguda del ictus (<24h) en que existe una liberación de EPCs al torrente sanguíneo seguida de una segunda fase subaguda de inducción de la capacidad de neovascularización de las EPCs (capacidad de formar colonias) ¹¹³.

En resumen, datos experimentales y clínicos sugieren que diversos estímulos como la práctica de AcF y, de forma limitada el propio ictus isquémico agudo, condicionan un aumento en la liberación de EPCs al torrente sanguíneo y mejoran su funcionalidad, pudiendo favorecer procesos de vasculogénesis y neurogénesis.

1.4.2. Factores de crecimiento (FC) neuronal y vascular

Los factores de crecimiento (FC) son sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, presentes en el suero y secretadas por múltiples tipos de células en diferentes tejidos. Los FC activan una serie de vías que no sólo estimulan el crecimiento celular, sino que además intervienen en otros procesos como la inducción de migración y diferenciación celular, el mantenimiento de la supervivencia celular y la estimulación de otros factores de crecimiento y moléculas varias como hormonas y neurotransmisores entre otros. Todos ellos son procesos claves en la regeneración y creación *de novo* de tejidos ¹¹⁴. Así, los FC neuronal aseguran la supervivencia neuronal estimulando la proliferación y diferenciación de neuroblastos y disminuyendo la apoptosis neuronal. Además, intervienen en los procesos de sinaptogénesis. Los FC vascular estimulan los procesos de reparación vascular y de formación de nuevos vasos manteniendo la óptima funcionalidad endotelial. La mayoría de los FC neuronal y endotelial intervienen tanto en la neurogénesis como en la neovascularización, procesos íntimamente relacionados y codependientes ^{59,87}.

En los siguientes apartados nos centraremos en los FC que más se han estudiado en relación con la práctica de AcF y con los procesos de neurogénesis y neovascularización tras el ictus: **G-CSF** (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor* - Factor estimulante de colonias de granulocitos), **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor* - Factor de Crecimiento Vascular Endotelial), **BDNF** (*Brain Derived Neurothrophic Factor* - Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) e **IGF-1** (*Insuline Growth Factor* - Factor de Crecimiento Insulínico).

1.4.2.1. Relación entre la AcF y los FC

La AcF parece favorecer la plasticidad neuronal facilitando procesos de neuroprotección y neurorreparación, probablemente mediante la acción de ciertos FC neuronal y vascular ¹¹⁵. Así, estudios experimentales han evidenciado que ratas sometidas a un programa mantenido de ejercicio presentaban, respecto a las sedentarias, un incremento de la expresión génica y de niveles en sangre de ciertos FC, como el BDNF, VEGF e IGF-1 ^{88,103,116}. En la revisión de Cotman y colaboradores sobre el papel que juegan los FC en el beneficio de la AcF en el cerebro se resume cómo la AcF facilita la neovascularización y neurogénesis a través del incremento de los mencionados FC neuronal y endotelial ¹¹⁷. Posteriormente, Knaepen y colaboradores realizan una exhaustiva revisión bibliográfica de 24 estudios clínicos en humanos sanos o con alguna enfermedad o incapacidad crónica (lesión medular, depresión, deterioro cognitivo o esclerosis múltiple) y muestran cómo diferentes modalidades de AcF (aeróbica y de resistencia puntual y mantenida) consiguen incrementar los niveles de BDNF mientras se mantiene el ejercicio, y cómo estos niveles disminuyen al interrumpir la actividad ¹¹⁸. En otros estudios clínicos se observaron niveles superiores de VEGF en sujetos activos respecto a sedentarios ^{119,120} y se hace hincapié en que el VEGF no es sólo el principal inductor de la neovascularización sino que también crea un microambiente que facilita la neurogénesis estimulada por el ejercicio ¹²¹. La revisión de Llorens-Martí et al. del 2008 y estudios clínicos posteriores destacan el papel de la AcF, de cualquier intensidad, en el incremento de otros tipos de FC, como el IGF-1 ^{122,123}. Además, sugieren que el incremento de IGF-1 tras el ejercicio actúa de forma directa e indirecta, a través de la modulación de la cascada de otros FC (VEGF y BDNF), también estimulados por el ejercicio, facilitando los procesos de aprendizaje y memoria ¹²². Rojas y colaboradores llevaron a cabo un estudio clínico en 11 sujetos sanos en el que realizaron determinaciones de diferentes FC (IGF-1, VEGF y BDNF) a nivel basal, durante y después de una sesión de ejercicio de resistencia de intensidad leve y elevada. Los resultados mostraron un incremento de IGF-1 para las dos modalidades de AcF. No obtuvieron datos estadísticamente significativos para la elevación de VEGF ni de BDNF ¹²³. Más recientemente el grupo valenciano de Pareja-Galeano demostró en 16 adolescentes varones sanos activos (ciclistas y que realizaban 5 veces a

la semana sesiones de entrenamiento intenso durante un mínimo de 3 años) presentaban, respecto a los sedentarios, niveles superiores en sangre de BDNF e IGF-1 ¹²⁴. Respecto al factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) destacan dos ensayos clínicos en los que tras someter a varones sanos a AcF aeróbica (maratón de 10 km) y anaeróbica (8 series de ejercicios de resistencia) objetivaron un incremento significativo de los niveles de G-CSF en sangre ^{125,126}.

1.4.2.2. Relación entre el ictus y los FC

Múltiples estudios experimentales y clínicos proporcionan evidencia de que tras el ictus se suceden una serie de procesos en los que participan de forma coadyuvante diferentes mecanismos moleculares y celulares entre los que intervienen de forma clave los FC neuronal y vascular. Los FC establecen una compleja red en la que interactúan entre ellos y con diferentes células y tejidos, estimulando la neurogénesis y la neovascularización en el área isquémica ¹²⁷⁻¹²⁹.

En 2013 Greenberg y colaboradores realizaron una exhaustiva revisión acerca del papel del VEGF en el ictus isquémico ⁸⁷. Se presenta al VEGF como un potente factor angiogénico estimulado por la isquemia que tiene como principal función promover la neovascularización y, secundariamente, la neurogénesis. El VEGF actúa de forma directa e indirecta a través de la estimulación de la eNOS y promoviendo también la maduración, proliferación y diferenciación de las EPCs ^{130,131}. Así, tras el ictus existe un aumento en la concentración de VEGF y en la expresión de su receptor en el área isquémica y de penumbra; en estas áreas modula la maduración, estabilización y remodelación de los vasos, incrementando la densidad vascular local ¹³². Además, Stowe y colaboradores demostraron que también existe un incremento de VEGF en zonas remotas a la isquemia, específicamente en áreas relacionadas con la función motora afectada por el ictus ¹³³. El incremento del VEGF parece mantenerse tiempo después de la oclusión vascular, hasta el día 5 en el *core* del infarto y hasta el día 10 en la periferia ¹³⁴. Asimismo, el VEGF incrementa la proliferación y diferenciación de las células neuronales tras el ictus, disminuye la apoptosis neuronal e induce la

1 ■ INTRODUCCIÓN

liberación de BDNF desde las células endoteliales ^{135, 136}. El VEGF también interviene en los procesos que disminuyen el edema y la disrupción de la BHE secundarias a la isquemia ¹³⁷. De esta forma, a nivel experimental se ha relacionado el VEGF a un menor volumen de infarto y a un mejor pronóstico funcional tras el ictus ^{138, 139}. Así, ratas con déficit de VEGF (*VEGF-Knockout mice*) presentaron un mayor volumen de infarto y mayor déficit neurológico tras la isquemia cerebral comparado con las ratas control ¹⁴⁰. Sin embargo, parece que este último efecto sólo tiene lugar mediado por el VEGF endógeno. De hecho, en un modelo animal de ictus se administró VEGF por vía endovenosa con la finalidad terapéutica de estimular la angiogénesis tras la isquemia y se observó que dicha administración favoreció una serie de fenómenos negativos como la disrupción en la permeabilidad de la BHE y el edema cerebral posterior ¹⁴¹.

El BDNF es un FC nervioso que actúa en la remodelación cerebral de forma directa e indirecta a través de la estimulación y reclutamiento de otros FC tras el ictus ^{129, 142, 143}. BDNF está implicado en la neurogénesis promoviendo la supervivencia neuronal y disminuyendo su muerte tras la isquemia ¹⁴⁴. Asimismo, interviene en los procesos de sinaptogénesis y plasticidad axonal involucrados en la recuperación funcional del tejido neuronal dañado ¹⁴⁵. De esta forma se ha podido demostrar a nivel experimental en ratas una asociación positiva entre los niveles de BDNF y el menor volumen de infarto y mejor recuperación funcional tras el ictus ¹⁴⁶.

Estudios recientes realizados en modelos experimentales de isquemia cerebral, demuestran que tras el ictus existe un aumento en la concentración de G-CSF y en la expresión de sus receptores ¹⁴⁷. G-CSF interviene principalmente en tres procesos. Por un lado estimula la neurogénesis induciendo la migración, proliferación y diferenciación de las células progenitoras neuronales e inhibiendo la apoptosis neuronal ¹⁴⁸. Por otro lado, también estimula la movilización y diferenciación de las células pluripotenciales hematopoyéticas desde la médula ósea a las áreas cerebrales isquémicas induciendo la vasculogénesis, lo que se traduce en un menor volumen del infarto ¹⁴⁹. Asimismo, inhibe la respuesta inflamatoria secundaria a la isquemia disminuyendo el edema y

el daño de la BHE mediante la disminución de la infiltración local celular y la producción de citoquinas proinflamatorias. Todos estos procesos disminuyen el grado de daño cerebral secundario a la isquemia y favorecen los mecanismos de plasticidad neuronal mejorando el pronóstico funcional tras el ictus ¹⁵⁰⁻¹⁵².

Todos los trabajos previamente mencionados acerca del papel de los FC en la isquemia cerebral son estudios experimentales y en modelos animales. A nivel clínico en humanos, destaca el estudio de Sobrino y colaboradores quienes en una muestra de 79 pacientes con un ictus isquémico agudo por oclusión de ACM tratados con fibrinólisis endovenosa, analizan la relación entre los niveles basales de ciertos FC en suero con las variables de recanalización arterial, transformación hemorrágica (TH) del infarto y pronóstico funcional ¹⁵³. Los niveles basales en suero de VEGF, G-CSF y angiopoyetina-1 fueron más elevados en el grupo de pacientes con recanalización arterial precoz y niveles más altos de G-CSF se asociaron de forma independiente a un mejor pronóstico funcional a los tres meses (Rankin ≤ 2). De esta forma introducen un concepto novedoso, la posible relación entre VEGF y la mayor tasa de recanalización arterial en el ictus agudo tratado con fibrinólisis endovenosa. Aunque existe escasa literatura al respecto algunos estudios experimentales han sugerido que el VEGF podría promover la actividad fibrinolítica ^{154, 155}. En una publicación posterior del equipo de Navarro-Sobrino sobre una muestra inicial de 29 pacientes con ictus isquémico agudo tratados con fibrinólisis endovenosa realizaron determinaciones seriadas en el tiempo de varios factores proangiogénicos, entre los que se encontraban el VEGF, y los relacionaron con parámetros clínicos de gravedad y pronóstico funcional ¹⁵⁶. Obtuvieron resultados que refuerzan lo evidenciado previamente y es que los factores proangiogénicos, como el VEGF, se correlacionaron positivamente con una menor gravedad del ictus en los primeros 7 días post-ictus. Además, un mayor ratio de VEGF/TSP-2 (trombospondin-2) se observó en pacientes que recanalizaron en la primera hora tras el tratamiento. No encontraron relación entre niveles de VEGF y pronóstico funcional a los tres meses, pero sí con el marcador antiangiogénico endostatin, que se asoció a peor pronóstico funcional.

En resumen, se puede concluir que tanto la AcF como el ictus isquémico condicionan una estimulación al alza de ciertos FC, entre los que destacan el VEGF, el BDNF y el G-SGF, los cuales están implicados de forma directa e indirecta en procesos de neurogénesis, vasculogénesis y angiogénesis. Este microambiente rico en FC podría potenciar los mecanismos de neuroprotección y neuroreparación disminuyendo la extensión del daño neuronal y mejorando la gravedad y la recuperación funcional tras el ictus. Datos congruentes con lo explicado en el apartado previo y en la *Figura 5*.

1.5. CONCLUSIÓN DE LA INTRODUCCIÓN

La práctica habitual de AcF aporta beneficios en la salud, en especial en la prevención de enfermedades cardio y cerebrovasculares. La AcF parece tener un efecto más allá de la disminución de la incidencia y recurrencia del ictus, existiendo algunos estudios que la asocian a menor gravedad inicial del ictus y a mejor pronóstico funcional, aunque los estudios clínicos publicados son escasos y metodológicamente heterogéneos. Sólo estudios experimentales han relacionado la AcF con un menor volumen de la lesión isquémica, y ningún estudio experimental o clínico ha estudiado su relación con la recanalización arterial en el ictus agudo.

Se cree que la práctica de AcF se comporta como un preconditionante de la isquemia, favoreciendo la tolerancia a la misma una vez que se produce, gracias a mecanismos de neuroprotección y neuroreparación. Aunque las vías exactas de señalización molecular y celular a través de las cuales la AcF aporta dichos beneficios son desconocidas, existen una serie de intermediarios implicados en procesos de vasculogénesis, angiogénesis, arteriogénesis y neurogénesis que aparecen de forma constante en la literatura en relación por un lado a la práctica de AcF y por otro lado en respuesta a la isquemia cerebral, como son las EPCs circulantes y algunos factores de crecimiento neuronal y vascular tales como los VEGF, G-CSF y BDNF. Sin embargo, no existen hasta el momento estudios clínicos en pacientes con ictus isquémico que analicen simultáneamente el papel de la AcF previa y de los citados intermediarios moleculares en el pronóstico clínico y radiológico del ictus.

Hipótesis y Objetivos

2

Hipótesis

Postulamos que la realización de un mayor grado de actividad física (AcF) previo al ictus isquémico por oclusión de la arteria cerebral media o arteria carótida intracraneal se asociará a una menor gravedad inicial del ictus, a una mayor tasa de recanalización arterial, a una mayor probabilidad de recuperación neurológica precoz, a un menor volumen final del infarto así como a un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Hipotetizamos que el mecanismo molecular subyacente a través del cual la AcF ejerce dichos efectos beneficiosos podría estar mediado en parte por el aumento de factores de crecimiento vascular y neuronal (VEGF, C-GSF y BDNF) (*Figura 6*).

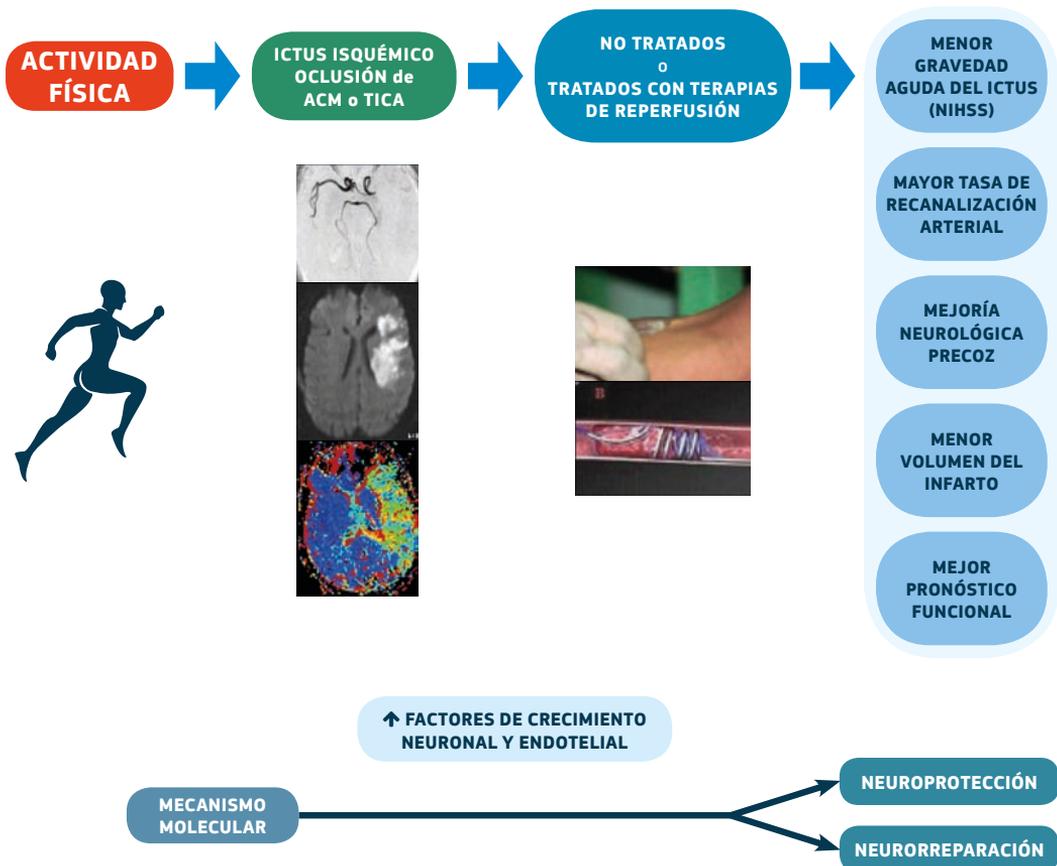


Figura 6: Hipótesis: la Actividad Física previa al ictus isquémico favorece los procesos de neuroprotección y neurorregulación.

Objetivos

Por tanto, los **principales objetivos** de la presente tesis son los siguientes:

- ▶ Estudiar la relación del grado de actividad física (AcF) previo al ictus con la gravedad inicial del ictus, la tasa de recanalización arterial y con la mejoría dramática precoz de los pacientes con un ictus isquémico debido a una oclusión de la arteria cerebral media (ACM) o de la arteria carótida interna intracraneal (TICA).
- ▶ Estudiar la relación del grado de AcF previo al ictus con el volumen final del infarto y en el pronóstico funcional a los 3 meses en los citados pacientes.
- ▶ Estudiar si los niveles circulantes de diferentes factores de crecimiento neuronal y vascular en diferentes intervalos de tiempo desde el inicio del ictus están relacionados con el efecto beneficioso de la AcF previa sobre el volumen final del infarto y sobre el buen pronóstico funcional a los 3 meses.

Metodología

3

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Estudio prospectivo observacional de pacientes consecutivos con un primer ictus isquémico con una oclusión aguda de la ACM o TICA de menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Ictus del Departamento de Neurociencias del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

Criterios de inclusión

1. Ictus isquémico con oclusión aguda de la ACM o TICA de menos de 12 horas de evolución
2. Edad superior a 18 años
3. Ausencia de discapacidad previa al ictus (puntuación de escala mRS basal ≤ 1)
4. Firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiares

Este estudio se ha realizado de acuerdo la Declaración de Helsinki de la World Medical Association y aprobada por el Comité ético de nuestro hospital.

3.2. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO CLÍNICO

El protocolo general del estudio se muestra en la *Figura 7*. En resumen, tras la llegada a Urgencias se registraron las variables clínicas basales (antecedentes médicos, tratamientos previos), las constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno por pulsioximetría, temperatura axilar, glucemia capilar) y la gravedad inicial del ictus mediante la Escala de Ictus del National Institute of Health (NIHSS). Se realizó una analítica urgente (hemograma, bioquímica general y estudio de coagulación), un electrocardiograma y se extrajo una muestra basal de suero y plasma que fue almacenada a -80°C . Se realizó una neuroimagen en fase aguda y se documentó la oclusión de la ACM o TICA mediante Dúplex Transcraneal (DTC), Angiorresonancia (angioRM) o Angiotomografía Computerizada (angioTC). Se consideró oclusión proximal cuando la oclusión afectaba a los segmentos M1 de la ACM o afectaba a la TICA, y se consideró oclusión distal cuando afectaba al segmento distal M2 de la ACM. Se catalogó de oclusión “en tándem” si existía una oclusión simultánea de la arteria carótida intra o extracraneal y del segmento M1 de la ACM ipsilateral.

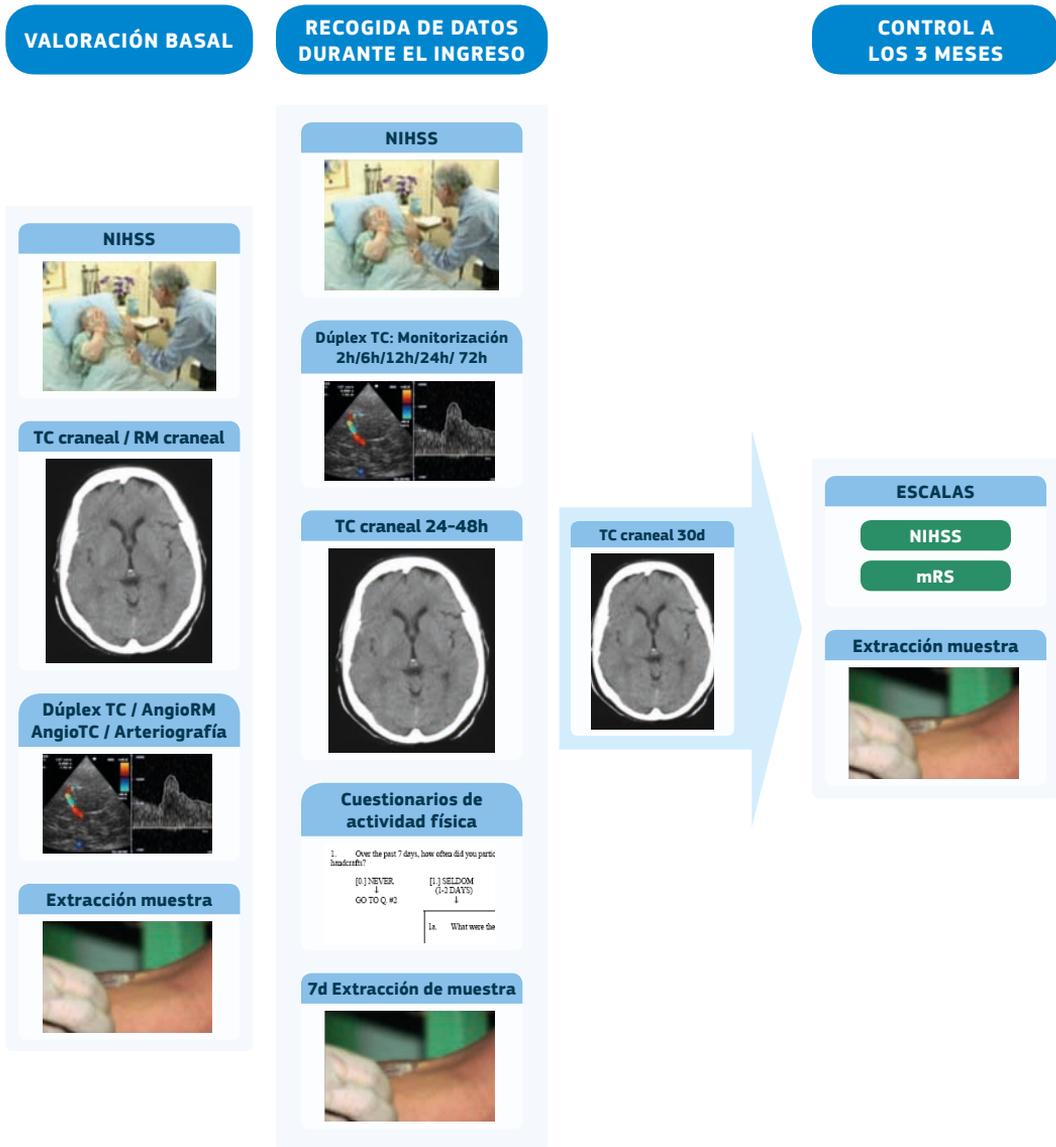


Figura 7: Protocolo clínico.

Los pacientes se sometieron o no a tratamientos de reperusión en fase aguda (fibrinólisis endovenosa y/o tratamiento intraarterial), siguiendo los protocolos de nuestro centro, en consonancia con las guías nacionales e internacionales de tratamiento del ictus agudo. Durante el ingreso en la Unidad de Ictus se realizaron los procedimientos diagnóstico-terapéuticos habituales. Los ictus se clasificaron etiológicamente según criterios TOAST¹⁵⁷ en: Aterotrombóticos (ATH), Cardioembólicos (CEMB), Lacunares (LAC), Indeterminados (IND) u otros de causa inhabitual.

Se realizó una neuroimagen de control a las 24-48h para evaluar la eventual transformación hemorrágica en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión. Se monitorizó la oclusión arterial y la ocasional recanalización mediante DTC en las primeras 72h de ingreso. En las primeras 48h tras el ingreso se recogieron los datos del grado y tipo de AcF previa al ictus. Se extrajeron nuevas muestras de sangre al séptimo día del ictus. Al mes del ictus se realizó una TC craneal para calcular el volumen final del infarto. Posteriormente se realizó una visita presencial de seguimiento a los 3 meses para determinar el grado de recuperación funcional y se extrajeron nuevas muestras de sangre.

3.3. REGISTRO DEL GRADO Y TIPO ACF PREVIO AL ICTUS

Al tratarse de un estudio observacional en el que los pacientes son seleccionados una vez que sufren el evento isquémico cerebral, el registro de la AcF realizada previamente al ictus se realizó retrospectivamente mediante el uso de cuestionarios. Como se ha podido constatar en la introducción, existe gran heterogeneidad en el registro de la actividad física realizada por un individuo en los diferentes estudios publicados (*Tabla 1*). No hay un método estándar unificado para la evaluación de la AcF aunque se han propuesto diferentes escalas, como se explicará a continuación.

Con el objetivo de ser más precisos, en el presente proyecto se han utilizado tres cuestionarios validados que tienen en cuenta no sólo la frecuencia e intensidad de la actividad sino también la modalidad de la misma. En ellos se detallan diferentes tipos de actividades: la recreativa, la ocupacional (actividad realizada en el trabajo remunerado o voluntario), la doméstica (actividad realizada dentro del domicilio) y la de transporte (actividad en los trayectos y desplazamientos).

En las primeras 48h del ingreso del paciente en la Unidad de Ictus un investigador independiente, ciego a las variables clínicas y biológicas del paciente, realizó una entrevista con el paciente y/o su familia y relleno los siguientes cuestionarios para valorar la AcF practicada de forma regular previa al ictus.

3.3.1. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

El propósito del IPAQ es proveer un instrumento común que permita obtener datos internacionalmente comparables relacionados con la AcF y la salud¹⁵⁸. La idea de desarrollar una medida internacional para la AcF surgió en Ginebra en 1998 y fue seguida de una exhaustiva evaluación de fiabilidad y validez en más de 12 países hasta el año 2000. Los resultados finales concluyen que este cuestionario tiene propiedades aceptables de medición para usarse en distintos países y en diferentes idiomas¹⁵⁸. El uso del IPAQ se recomienda en estudios cuyo objetivo es la monitorización y cuantificación de la AcF. Existen dos versiones del cuestionario, la larga y la corta. En el presente proyecto se ha utilizado la versión larga que incluye 5 apartados que registran 5 tipos de actividades diferentes: ocupacional, de los trayectos, doméstica, recreativa y tiempo dedicado a estar sentado. El cuestionario es apto para rellenarse a través de un entrevistador o por el propio individuo o familiares presencialmente o a distancia por teléfono o correo.

La puntuación del IPAQ utiliza las unidades de MET (unidad de medida del índice metabólico)- minutos/semana y permite obtener una puntuación cuantitativa y otra cualitativa (baja-moderada-alta) global para cada modalidad de actividad. El MET es una unidad de medida del índice metabólico que estima la cantidad de energía que utiliza el cuerpo para realizar una determinada actividad. Cada actividad del cuestionario tiene un valor de unidades MET determinado.

Definen la AcF moderada como cualquier combinación de actividades moderadas y/o intensas realizadas con una frecuencia semanal de 3 a 5 veces cuya suma de la puntuación de MET-minutos/semana sea como mínimo de 600. La AcF de intensidad alta se define como cualquier combinación de actividades moderadas y/o intensas cuya frecuencia semanal es de 5 a 7 veces y la suma de MET-minutos/semana es igual o superior a 3000. Y por último el nivel de actividad física baja es la que no cumple ninguno de los criterios previamente descritos. En el **Anexo 1** se incluye la versión larga del cuestionario IPAQ.

3.3.2. The Physical Activity Scale For The Elderly (PASE)

El cuestionario PASE está indicado para medir la AcF en estudios epidemiológicos de una muestra de edad avanzada ¹⁵⁹. El objetivo inicial al crear este cuestionario fue evaluar la relación entre el grado de actividad y la incidencia de una serie de enfermedades en un grupo de individuos de edad avanzada y así poder sistematizar unas recomendaciones sobre la práctica de ejercicio. La validez y fiabilidad del cuestionario PASE se ha demostrado a través de una serie de parámetros fisiológicos (fuerza de agarre, equilibrio, balance muscular) y mediante la estabilidad de las puntuaciones al repetir el cuestionario separado por un intervalo de siete semanas ¹⁵⁹. Posteriormente, dicha validez y fiabilidad ha sido corroborada en nuevos estudios más recientes ^{160, 161}.

El cuestionario está dividido en tres apartados donde se registran tres categorías de actividades: recreativa, doméstica y ocupacional (remunerada o voluntaria). El cuestionario contiene un apéndice con un amplio listado de actividades de cada categoría. En cada apartado se cuantifica dichas actividades según la intensidad y frecuencia semanal. Las preguntas son breves y fáciles de responder. El cuestionario es apto para ser rellenado a través de un entrevistador o por el propio individuo, en persona o a distancia por teléfono o correo.

Calcular la puntuación es rápido y fiable. Se obtiene multiplicando la media de horas por día en una semana de una determinada actividad por el coeficiente de dicha actividad (especificado en la hoja de cálculo del cuestionario). Los coeficientes numéricos de cada actividad derivan de registros electrónicos de movimiento, diarios de nivel de actividad y de puntuaciones de nivel de AcF de una población de edad avanzada no institucionalizada. La puntuación de la escala tiene un rango de 0 a 400 puntos. A partir de las puntuaciones de PASE obtenidas en estudios poblacionales se ha determinado una puntuación media ajustada por edad y sexo que permiten categorizar el nivel de AcF en baja (<40 puntos), moderada (de 40 a 165 puntos) y alta (>165 puntos).

3.3.3. The Metabolic Equivalent Task Scale (METS). The Compendium Of Physical Activities

El cuestionario METS se desarrolló con el objetivo de cuantificar el gasto energético de una amplia variedad de actividades con valores MET estandarizados y así hacer comparables los resultados obtenidos de diferentes estudios y cuestionarios que registran la AcF. El MET no solo depende del tipo de actividad y del tiempo durante el cual se realiza sino también del metabolismo basal y el peso del individuo. Un MET es equivalente a una kilocaloría por kilo por hora y a 3.5ml de oxígeno por kilo por minuto y corresponde a la cantidad de energía que utiliza el cuerpo en reposo sentado. Su validez y fiabilidad se ha demostrado en múltiples estudios^{162, 163}. El compendio, recientemente actualizado en 2011¹⁶³, contiene un amplio anexo donde se definen más de 800 actividades diferentes. Cada actividad está brevemente definida, con un código numérico único y con un valor de MET específico. A partir del cuestionario METS se confeccionó un listado reducido en el que se detallan aquellas actividades que realiza con mayor frecuencia la población de edad avanzada de nuestra área sanitaria. En él se registra la intensidad y la frecuencia en horas semanales que dedican a caminar y a realizar ciertas actividades domésticas (limpieza, cuidado de ancianos, hijos o nietos, etc.), remuneradas o voluntarias (trabajo en el huerto o negocio familiar etc.) y recreativas (jardinería, petanca, etc.). Siguiendo las directrices de los diferentes estudios que han utilizado este compendio se ha definido el grado de actividad física en bajo (<3 MET-hora/semanal), moderado (3-6 MET-hora/semanal) y alto (>6 MET-hora/semanal).

3.4. VARIABLES PRONÓSTICAS

3.4.1. Gravedad inicial del ictus

La gravedad del ictus se evaluó mediante la escala NIHSS en el momento del ingreso en el hospital (*Anexo 2*)¹⁶⁴.

3.4.2. Recanalización arterial

La variable “recanalización arterial precoz” sólo se analizó en el grupo de pacientes tratados con fibrinólisis endovenosa (tPA ev). La recanalización arterial precoz se definió como la

detección mediante DTC de un patrón TIBI (“Thrombolysis in Brain Ischemia”) 4 o 5 en las primeras dos horas desde el inicio del bolus de tPA ev (164). Los patrones TIBI se detallan en el **Anexo 3**^{165, 166}. Los pacientes que requirieron tratamiento endovascular de rescate tras el tPA endovenoso fueron catalogados como “no recanalización precoz”, independientemente de si se consiguió la misma tras el procedimiento endovascular de rescate.

La variable de recanalización arterial tardía se definió como toda recanalización arterial completa en las primeras 12 horas tras el inicio del ictus y fue evaluada en todos los pacientes. La recanalización completa se definió como la presencia un patrón TIBI 4 o 5 en el estudio neurosonológico, o un TICl 2b/3 en el estudio angiográfico. Los patrones TICl se detallan en el **Anexo 4**¹⁶⁷.

3.4.3. Mejoría dramática precoz

La mejoría dramática precoz que se definió como una mejoría de ≥ 10 puntos en la escala NIHSS en las primeras 24h desde el inicio del ictus o un NIHSS de 0 a las 24h.

3.4.4. Volumen del infarto

El volumen final del infarto se obtuvo de una TC Craneal realizada a los 30 días tras el ictus. El volumen se midió en centímetros cúbicos (cc). Se empleó la fórmula $A \times B \times C / 2$, donde “A” y “B” corresponden a los diámetros mayores en sentido perpendicular en mm y “C” al número de cortes de 10 mm en los que aparecía la hipodensidad del infarto. El volumen del infarto fue medido por un investigador ciego a las variables clínicas.

3.4.5. Pronóstico funcional a los 3 meses

Para evaluar la recuperación funcional del paciente a se calculó la escala mRS en la visita de seguimiento a los 3 meses tras el ictus. El buen pronóstico funcional se definió como un $mRS \leq 2$. El pronóstico funcional fue evaluado por un investigador ciego a los registros de AcF previa al ictus. La escala mRS se detalla en el **Anexo 5**.

3.5. DETERMINACIÓN DE MARCADORES BIOLÓGICOS

Se proyectó analizar dos tipos de marcadores biológicos: Células Progenitoras Endoteliales (EPCs) y Factores de Crecimiento (FC). Para ello, se extrajeron muestras de sangre total y suero de los pacientes con la siguiente periodicidad: basal (a la llegada a Urgencias y previo al tratamiento de reperfusión en los casos tratados), a los 7 días y a los 3 meses tras el ictus. Las muestras se criopreservaron a -80°C hasta su posterior análisis en el Laboratorio de Investigación Clínica en Neurociencias de la Universidad de Santiago de Compostela, por investigadores ciegos a los datos clínicos y radiológicos de los pacientes.

3.5.1. Células Progenitoras Endoteliales (EPCs)

En base a la literatura revisada, uno de los objetivos iniciales de este proyecto consistía en determinar los niveles de EPCs circulantes de los pacientes incluidos. Cada extracción constó de un tubo EDTA de 3ml de sangre anticoagulada (Tubo de tapón lila) posteriormente se procedió a repartirlo en 4 alicuotas de 0.5ml en criotubos. En cada criotubo se añadió 50 microl de DMSO (Dimethyl Sulfoxide; Sigma, D2650), un criopreservante que se ha demostrado eficaz en evitar la citolisis tras la congelación de la sangre en algunos estudios¹⁶⁸.

Sin embargo, en el momento de realizar el análisis en el laboratorio se evidenció que las muestras sanguíneas congeladas con DMSO no eran óptimas para determinar las EPCs CD34+. El laboratorio llevó a cabo un estudio de la validez del análisis de muestras de sangre congeladas con DMSO en el recuento de células CD34+ por citometría de flujo comparándolas con muestras de sangre fresca (sin el criopreservante). El estudio demostró que las muestras congeladas con DMSO no permitían el correcto recuento celular de EPCs (*Figura 8*). Debido a este motivo no se pudo llevar a cabo el análisis de los niveles de EPCs en este trabajo y por ello no se ha incluido este objetivo en la presente tesis.

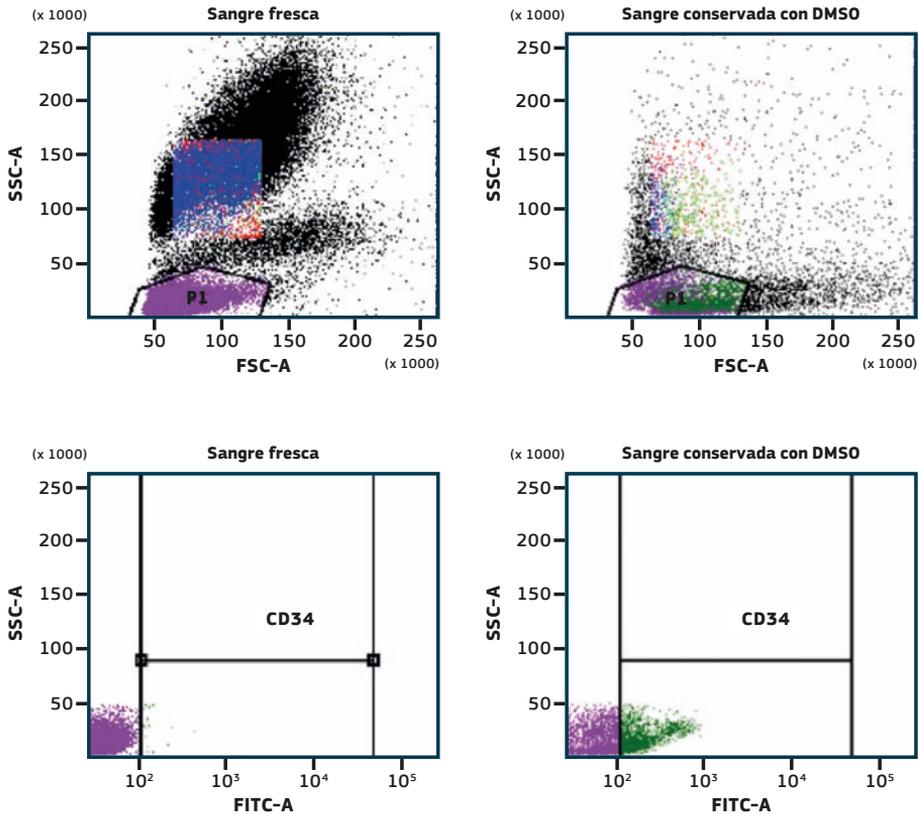


Figura 8: Estudio de la validez del recuento de EPCs en muestras de sangre fresca (izquierda) y congeladas con DMSO (derecha) en el análisis por citometría. El recuento celular de cada muestra revela en la de sangre fresca la sección P1 que corresponde a los progenitores de CD34+ (EPCs), en cambio en la muestra conservada con DMSO no se detecta y sólo se observa células muertas que emiten una fluorescencia diferente.

3.5.2. Factores de Crecimiento (FC)

Cada extracción se realizó en un tubo de 8.5 cc de bioquímica con separador (tubo de tapón amarillo). Las muestras de sangre se dejaron reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente tras su extracción para formación del botón celular y posteriormente se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos.

Se determinaron los niveles séricos de tres FC: BDNF, VEGF y G-CSF mediante kits comercializados de análisis cuantitativo de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) obtenidos de Instant

Elisa, MedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria. Los coeficientes de variación intraensayo fueron de un 4.4%, 5.2% y 4.8% e interensayo fueron 6.9%, 8.3% y 7.9%, respectivamente.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos prospectiva con la información clínica, neurosonológica, radiológica y de laboratorio de todos los pacientes. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago IL USA) para Windows XP.

El cálculo del tamaño muestral se estimó con el programa EPIDAT a partir de los resultados preliminares presentados en una comunicación oral en el European Stroke Conference 2009, "*Effects of Physical Activity previous to stroke in the response to thrombolytic treatment*"¹⁶⁹, en la que se demostró que la AcF previa al ictus era un factor independiente que se asociaba a mayor tasa de recanalización arterial tras tPA en pacientes con oclusión aguda de ACM. El tamaño muestral mínimo fue de 138 pacientes, asumiendo un error alfa de 0.05 y una potencia estadística del 80%.

Los resultados se representaron mediante el valor absoluto y porcentaje para las variables categóricas y mediante la media y desviación estándar (DS) para las variables continuas de distribución normal o con la mediana y rango intercuartílico para las variables que no seguían una distribución normal. La comparación bivariada de grupos se realizó con los Tests de Chi-cuadrado para variables categóricas, t-Student para variables continuas de distribución normal y Tests de U-Mann-Whitney para variables continuas de distribución diferente a la normal.

Los análisis multivariados se realizaron de la siguiente forma. En el **Artículo 1**, para determinar la influencia del nivel y el tipo de AcF previo al ictus sobre el pronóstico funcional y sobre la recanalización arterial precoz se llevaron a cabo análisis de regresión logística binaria, y para determinar la influencia del nivel y tipo de AcF previo al ictus sobre la gravedad inicial del ictus (escala NIHSS) y el volumen final del infarto (medido en cc) se realizaron análisis de regresión lineal múltiple. Los modelos fueron ajustados por las

principales variables asociadas de forma significativa en el análisis univariado ($p < 0.05$). En los modelos de regresión logística el nivel de AcF previo al ictus se evaluó como una variable categórica de dos formas: 1.) Teniendo en cuenta el punto preestablecido de la escala IPAQ para el nivel de AcF alto versus el resto ; 2.) Usando el mejor punto de corte de la puntuación de la escala IPAQ calculado mediante el análisis de la curva de ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para predecir el pronóstico a largo plazo con la mayor sensibilidad y especificidad. En los modelos de regresión lineal múltiple el nivel de AcF previo al ictus se evaluó con la puntuación total de la escala IPAQ como variable continua, realizándose previamente una transformación logarítmica de la misma debido a su amplia variabilidad. Los resultados se expresaron como odds ratios (OR) ajustadas y coeficientes de regresión lineal (B) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En el **Artículo 2**, se evaluó inicialmente la asociación entre los niveles circulantes de los factores de crecimiento (FC) en cada momento temporal (basal, a los siete días y a los 3 meses) con el nivel de AcF previo al ictus (alto vs bajo-moderado) y con el pronóstico funcional a largo plazo (bueno vs malo) usando la t-Student. A continuación se seleccionaron los FC cuyos niveles y variación temporal entre dos puntos (incremento o decremento) se asociaron de forma significativa con el nivel de AcF previo al ictus y con el pronóstico funcional. Posteriormente se utilizaron modelos de regresión logística y lineal múltiple para evaluar la asociación independiente entre los FC con el buen pronóstico funcional a largo plazo y con el volumen final del infarto, respectivamente. Los modelos se ajustaron por el nivel de AcF previo al ictus y por otras covariables asociadas de forma significativa con las variables pronósticas en el análisis univariado. Se realizó una transformación logarítmica de la puntuación de la escala IPAQ y del volumen final del infarto para el análisis de regresión lineal. Se evaluó la relevancia de incluir los FC analizados en los modelos mediante el cambio de área bajo la curva (AUC) en el análisis de regresión logística y el cambio de R² en el análisis de regresión lineal múltiple. Los resultados se expresaron como odds ratios (OR) ajustadas y coeficiente de regresión lineal (B) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

4

ARTÍCULO 1:

Prestroke Physical Activity Is Associated with Good Functional Outcome and Arterial Recanalization after Stroke due to a Large Vessel Occlusion.

Cerebrovasc Dis 2014;37:304–311

ARTÍCULO 2:

Reported Prestroke Physical Activity Is Associated with Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Good Outcomes after Stroke.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2017: Feb;26(2):425-430

Síntesis de los resultados y discusión

5

5.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO PRESENTADO: PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES

El presente estudio tiene un diseño prospectivo y observacional. El tamaño muestral fue calculado previamente (n=138), alcanzándose un reclutamiento final mayor que el proyectado (n=159). Se seleccionaron los pacientes de forma consecutiva de entre todos los pacientes con ictus agudo que acudieron al hospital durante el periodo del estudio (*Figura 1 del Artículo 1*). Así, de entre 888 pacientes que acudieron a nuestro centro con un ictus agudo entre Junio de 2008 y Enero de 2011, 159 pacientes cumplían los criterios de inclusión (ictus isquémico de menos de 12 horas de evolución, oclusión de ACM o TICA, mRS previo ≤ 1) y fueron finalmente incluidos. Los 14 pacientes excluidos por falta de información clínica presentaban características basales (edad, NIHSS, lugar de la oclusión) similares a las de la muestra final.

La *Tabla 1 del Artículo 1* muestra las características basales de la serie global y las diferencias según el nivel de AcF previo al ictus. La edad media de los pacientes fue de 68 años, un 62% eran varones y el subtipo etiológico del ictus más frecuente fue el cardioembólico (55.3%). La mediana de NIHSS basal al ingreso fue de 17 [11-21]. La oclusión arterial fue en ACM proximal (M1) en 69 pacientes (43.4%), ACM distal (M2) en 52 (32.7%), en la TICA en 27 (17%) y en tándem (carótida+M1) en 11 (6.9%). Respecto al tratamiento recibido en la fase aguda del ictus, 96 pacientes fueron tratados con tPA ev, 28 de los cuales fueron sometidos a un procedimiento endovascular de rescate. A 27 pacientes se les aplicó una terapia de perfusión endovascular primaria. Finalmente, 36 pacientes no cumplían criterios para ser tratados por ningún procedimiento de perfusión en fase aguda; este grupo de pacientes presentaba mayor tiempo entre el inicio del ictus al ingreso y una menor puntuación ASPECTS en la TC basal al compararlos con el grupo de pacientes tratados.

La mediana del resultado total del cuestionario IPAQ de AcF fue de 1.252 METs-min/semana [238-4.404]. El nivel de AcF previo al ictus fue alto en 47 sujetos (29.6%), moderado en 44

(27.7%) y bajo en 68 (42.8%), según los límites preestablecidos por la escala. Los pacientes con un nivel de AcF previo elevado y moderado eran más jóvenes, tenían menor historia de hipertensión arterial y fibrilación auricular y por lo tanto recibían menos tratamientos preventivos que los pacientes con un nivel de AcF bajo. Asimismo, los pacientes con nivel alto de AcF previo al ictus presentaban niveles basales inferiores de TAS, Glucemia y Fibrinógeno, y fueron sometidos en mayor medida a terapias de reperfusión. La oclusión arterial distal fue también más frecuente en el grupo de pacientes con un nivel alto de AcF previo al ictus. De los estudios clínicos previos sobre el mismo tema, 3 detallan algunas características de los individuos físicamente más activos, que coinciden con nuestros datos, como una menor edad, la menor presencia de factores de riesgo vascular (FRV) y el menor uso de tratamientos preventivos⁶⁶⁻⁶⁸. Estos datos refuerzan el concepto de que la AcF no sólo se asocia a la menor presencia de FRV sino que también ayuda a controlarlos, optimizando los niveles de ciertos parámetros como la glucemia, la TA y el fibrinógeno en sangre^{42,70}.

A diferencia de los escasos estudios clínicos previos publicados en este ámbito (**Tabla 1 de la introducción**), en los que se incluía cualquier ictus isquémico y en diferentes tiempos de evolución, el presente proyecto incluye una muestra homogénea y consecutiva de ictus en fase hiperaguda, con una gravedad media alta, todos del mismo territorio cerebral (circulación anterior) y manejados de forma similar (ingreso en Unidad de Ictus). Además, era un criterio de inclusión que todos los pacientes fueran funcionalmente independientes previo al ictus (mRS 0 o 1), lo cual permite un estudio más adecuado de las variables pronósticas, así como de la evaluación de la AcF previa al ictus. En los estudios publicados previamente no se hace mención de criterios de inclusión específicos y tres de los cuatro son subanálisis retrospectivos de estudios diseñados con otro propósito por lo que, a pesar de incluir muestras con mayor número de participantes, éstas son probablemente más heterogéneas⁶⁵⁻⁶⁹. Además, la principal ventaja de nuestro estudio es la sistemática evaluación de la AcF previa al ictus con el uso de tres cuestionarios validados, que tienen en cuenta la actividad recreativa pero también la ocupacional, la doméstica y la de los desplazamientos. Con el objetivo de facilitar el análisis estadístico de los datos y la representación de los resultados,

y dado que los tres cuestionarios presentaban entre sí un coeficiente de correlación elevado (>0.96) tanto para los valores cuantitativos como cualitativos, se seleccionó el IPAQ para el estudio de los principales objetivos de la presente tesis. Además, el IPAQ es el cuestionario con mayor validez internacional y que determina de forma más concisa el nivel de AcF global y de todas sus modalidades por separado tanto de forma cuantitativa como cualitativa. En cuanto a las variables pronósticas y a diferencia de los otros estudios publicados, el nuestro añade la evaluación del volumen final del infarto y la recanalización arterial. Además, por primera vez se han estudiado marcadores biológicos que podrían estar relacionados con el efecto beneficioso de la AcF en el ictus isquémico.

Nuestro estudio no obstante presenta las siguientes limitaciones a destacar. Una de ellas es el diseño observacional dado que los pacientes eran incluidos tras el ictus y el registro del nivel de AcF se realizó retrospectivamente. Un estudio más potente habría sido el de aplicar de forma aleatoria un programa de AcF a diferentes niveles de intensidad sobre una gran muestra de sujetos voluntarios sanos y realizar un seguimiento prolongado y posterior análisis de las variables pronosticas tras el ictus. Este diseño longitudinal sería de alta complejidad e implicaría incluir una muestra de gran tamaño para que el estudio fuera suficientemente potente. Por otro lado, con el objetivo de estudiar una muestra homogénea, los resultados de nuestro estudio no son extrapolables a otros tipos de ictus (de pequeño vaso, hemorrágicos) ni a todos los pacientes con ictus (con discapacidad funcional previa). Y finalmente, como ya se ha comentado, algunas características basales que se relacionan con el pronóstico de los pacientes con ictus (como la edad, la glucemia basal y la presencia de algunos FRV) están desequilibradas entre los diferentes grupos de nivel de AcF previo al ictus, un hecho no controlable debido a la inclusión consecutiva de los pacientes. Consideramos que esta observación es un resultado en sí mismo y además, los análisis multivariantes se han ajustado por dichos factores.

Por tanto, el presente proyecto, a pesar de sus limitaciones, presenta un diseño robusto y único en la literatura hasta ahora publicada.

5.2. LA ACF PREVIA AL ICTUS COMO PREDICTOR DE VARIABLES DE BUEN PRONÓSTICO TRAS EL ICTUS

5.2.1. Influencia de la AcF previa en la gravedad inicial del ictus

Como se ha mencionado previamente la mediana de NIHSS basal de la muestra al ingreso fue de 17 [11-21]. Los resultados muestran que a mayor nivel de AcF previo al ictus menor era la gravedad del ictus (para el nivel de actividad física alto, moderado y bajo la mediana de la NIHSS basal fue de 12, 14 y 20 respectivamente ($p < 0.001$)) (*Figura 9*). En el análisis de regresión lineal múltiple ajustado por edad, lugar de la oclusión arterial y etiología cardioembólica, la AcF previa evaluada mediante la puntuación total de la escala IPAQ se asoció de forma independiente e inversa con la gravedad inicial del ictus (NIHSS basal) (*Tabla 2 del Artículo 1*).

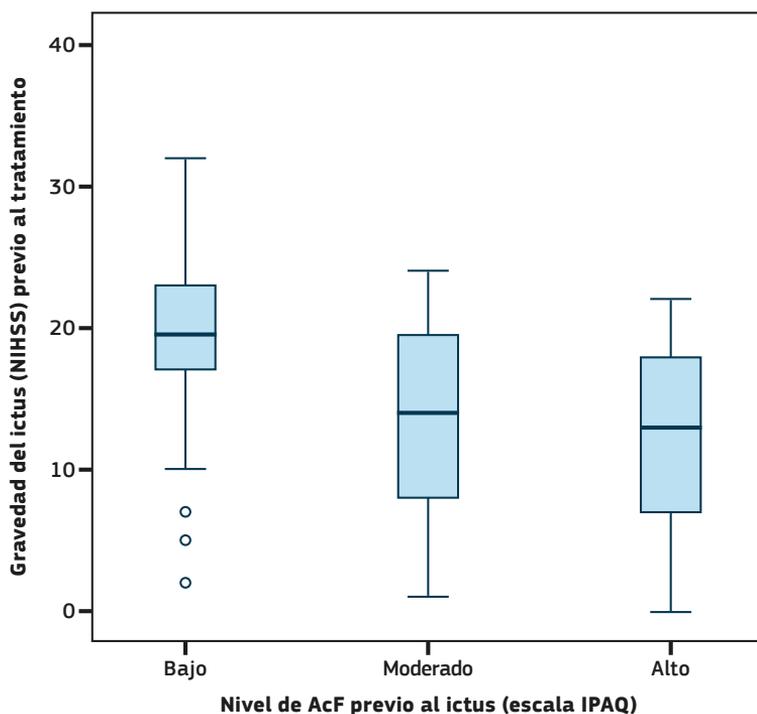


Figura 9: Gravedad del ictus (mediana NIHSS basal al ingreso) según el nivel de AcF previo al ictus

Estos datos refuerzan los resultados de los 4 estudios clínicos previos que evidenciaron que la AcF previa al ictus se asociaba a una menor gravedad basal del ictus medido a través de diferentes escalas basales (NIHSS, SSS, OHS e IB)⁶⁵⁻⁶⁸.

5.2.2. Influencia de la AcF previa en la recanalización arterial precoz

La recanalización arterial precoz tuvo lugar en 32 pacientes de los 96 tratados con tPA ev (33.3%). Los pacientes que recanalizaron precozmente presentaban menor historia de HTA y fibrilación auricular, niveles inferiores de glucemia basal y mayor porcentaje de oclusiones arteriales distales (segmento M2 de ACM).

Al relacionarlo con la AcF previa al ictus se observó que a mayor nivel de AcF mayor porcentaje de recanalización arterial precoz (para el nivel de actividad alto / moderado / bajo: 61.8% / 30% / 6.3%; $p < 0.001$) (*Figura 2 del Artículo 1*). El análisis multivariado ajustado por edad, sexo, glucemia basal, hipertensión, FA, NIHSS basal y lugar de la oclusión arterial, mostró que el nivel alto de AcF previo al ictus se mantenía como un predictor independiente de la recanalización arterial precoz (OR 9.24; IC 95% [2.54, 33.54]; $p < 0.001$) (*Tabla 2 de Artículo 1*).

Estudios experimentales han sugerido que la AcF podría atenuar los estados protrombóticos y proinflamatorios favoreciendo un medio fibrinolítico endógeno que reduzca la consistencia del coágulo^{76, 77, 83, 170}. Esta hipótesis se ve reforzada por los resultados de este estudio, pionero en constatar que la AcF previa al ictus es un predictor independiente de recanalización arterial precoz en pacientes tratados con tPA ev, un dato que podría estar relacionado con el efecto de la AcF en la optimización de la función endotelial y de la lisis del coágulo.

5.2.3. Influencia de la AcF previa en la mejoría dramática precoz

La mejoría neurológica dramática precoz en las primeras 24h tuvo lugar en 49 pacientes (30.8%). A mayor nivel de AcF previo al ictus mayor porcentaje de mejoría dramática precoz (*Figura 2 del Artículo 1*). El análisis multivariado ajustado por edad, sexo, glucemia basal, hipertensión, FA, NIHSS basal y tratamientos de perfusión administrados, mostró que el nivel alto de AcF previo al ictus se mantenía como un predictor independiente de la mejoría dramática precoz (OR 4.32; IC 95% [1.64, 11.38]) (*Tabla 2 del Artículo 1*). No se han encontrado estudios experimentales ni clínicos previos que analicen la asociación entre el nivel de AcF previo al ictus y la mejoría dramática precoz.

5.2.4. Influencia de la AcF previa en el volumen del infarto

La mediana del volumen final del infarto a los 30 días en la muestra total fue de 38.5ml [5-122.2]. Al relacionarlo con la AcF previa al ictus se observó que a mayor nivel de AcF menor era el volumen final del infarto (para el nivel de actividad alta / moderada / baja la mediana del volumen fue de 5.4 / 9.6 / 110 cc; $p < 0.001$) (*Figura 2 del Artículo 1*).

La regresión lineal ajustada por edad, NIHSS basal, lugar de la oclusión, tratamiento de reperfusión administrado y recanalización arterial completa a las 12h mostró una asociación independiente e inversa entre un mayor nivel de AcF previo al ictus y un menor volumen final del infarto (OR -37.81; IC 95% [-68.1, -7.55]) (*Tabla 2 del Artículo 1*).

Estudios experimentales han evidenciado que el volumen del infarto cerebral a las 4 semanas en ratas activas era menor que en las inactivas⁵⁶⁻⁵⁸. Estudios posteriores han insinuado que el mecanismo a través del cual la AcF previa al ictus ejerce este efecto beneficioso sobre el volumen final del infarto podría estar mediado, entre otros, por una serie de vías y moléculas que disminuyen los niveles de MMP-9 manteniendo la integridad de la BHE tras la isquemia^{58,60,74}. A nivel clínico Stroud y colaboradores no observaron relación entre el nivel de AcF y el volumen del infarto en fase aguda, pero hay que destacar que en este estudio se incluyó cualquier tipo de ictus (territorio anterior y posterior, gran y pequeño vaso) y que el volumen del infarto lo dicotomizaron en mayor y menor de 1.5cm según el diámetro transversal mayor⁶⁸.

Por lo tanto los resultados de nuestro estudio refuerzan lo evidenciado en estudios experimentales previos, que la AcF previa al ictus se asocia a un menor volumen final del infarto, en una muestra homogénea de pacientes con ictus debido a oclusión de gran vaso de la circulación anterior.

5.2.5. Influencia de la AcF previa en el pronóstico funcional a los 3 meses

Se observó un buen pronóstico funcional (mRS ≤ 2) a los 3 meses en 74 pacientes (46.5%). Los pacientes con buen pronóstico eran más jóvenes, con menor historia de HTA y niveles inferiores de TAS, TAD y glucemia basales. Además, en los pacientes que lograron una buena recuperación funcional, la gravedad inicial del ictus era inferior, tenían más oclusiones distales y fueron sometidos a mayor número de terapias de reperfusión.

Al relacionarlo con la AcF previa al ictus, a mayor nivel de actividad mayor porcentaje de buen pronóstico funcional a los 3 meses (para el nivel de actividad alta / moderada / baja a los 3 meses: 89.4% / 68.2% / 2.9%; $p < 0.001$) (**Figura 2 del Artículo 1**). El análisis multivariado mostró que el grado alto de AcF previa al ictus se comportó como un factor independiente asociado al buen pronóstico funcional a los 3 meses tras ajustar por edad, sexo, glucemia basal, HTA, FA, NIHSS basal, lugar de la oclusión y tratamiento de reperfusión administrado (OR 21.84; IC 95% [5.94, 80.33]; $p < 0.0001$) (**Tabla 2 del Artículo 1**).

Se evaluó mediante una curva ROC el mejor punto de corte de la escala IPAQ en relación al buen pronóstico funcional y se determinó que una puntuación total de IPAQ de 1000 METs-min/semana demostró la máxima capacidad predictiva de independencia funcional a los 3 meses con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 80%, (área bajo la curva 0.90; IC 95% [0.85-0.95]) (**Figura 10**). Los análisis de regresión logística utilizando este punto de corte en relación a la recanalización arterial precoz, la mejoría dramática precoz y el buen pronóstico funcional a los tres meses (**modelos B de la Tabla 2 del Artículo 1**) mostraron OR superiores que los obtenidos utilizando el nivel alto de AcF según los límites preestablecidos de la escala (el nivel alto se considera según la escala IPAQ como la suma de cualquier modalidad de al menos 3000 METs-min/semana).

5 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

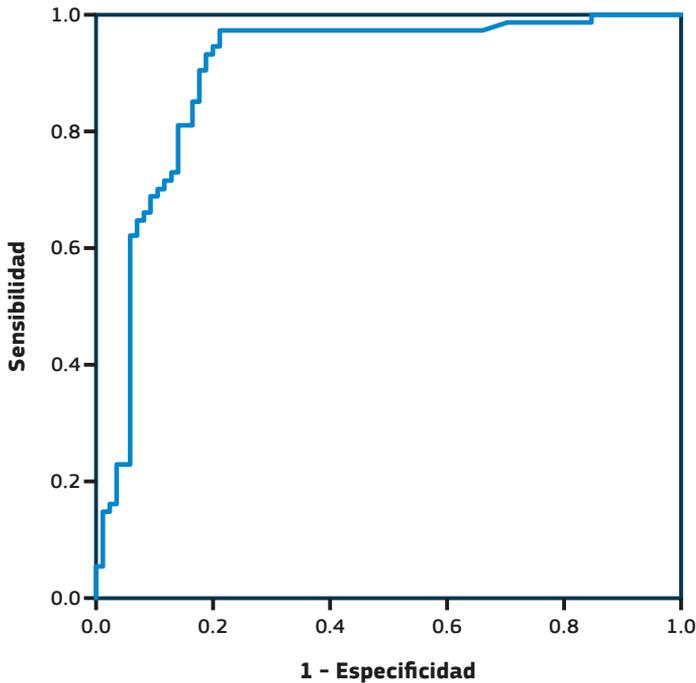


Figura 10: Curva ROC de la escala de actividad física (IPAQ) en relación al buen pronóstico funcional (mRS<2) a los 3 meses

La Figura 11 muestra la distribución de las 6 categorías del mRS a los 3 meses según el nivel de AcF previo al ictus, tomando el mejor punto de corte el obtenido tras el análisis de la curva ROC (más o menos de 1000 METS-min/semana). En un análisis de regresión ordinal (“shift analysis”) teniendo en cuenta todas las categorías de la escala mRS y ajustado por edad, NIHSS basal, glucemia, TA y tratamiento de reperfusión, la actividad física por debajo de 1000 METS-min/semana se asoció de forma independiente con el aumento de cualquier grado en la escala mRS (peor pronóstico funcional), con una OR de 17.56 [7.76-39.80], $p < 0.001$.

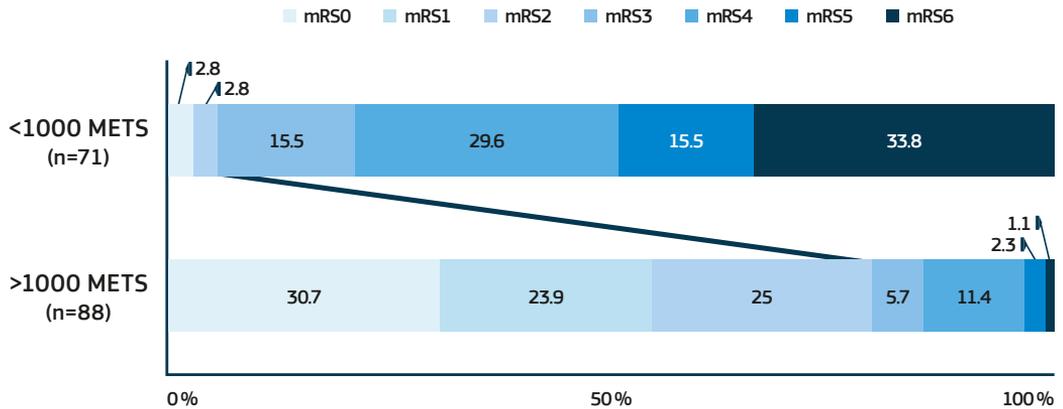


Figura 11: Distribución de mRS a los 3 meses según nivel de AcF previo al ictus

Este es el primer estudio publicado que evalúa la relación de la AcF con el pronóstico funcional utilizando la escala mRS a los 3 meses postictus, que es la medida más estandarizada en los estudios de pacientes con ictus. Los 4 estudios clínicos anteriores que evidenciaron que la AcF previa al ictus se asociaba a un mejor pronóstico funcional tras el ictus utilizaron diferentes escalas a intervalos de tiempos distintos (mRS a los 8 días y a los 2 años, IB a los 8 días y a los 3 meses)⁶⁵⁻⁶⁸.

5.3. POTENCIAL PAPEL DEL VEGF EN EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA AC F PREVIA AL ICTUS

De la muestra original de 159 pacientes se disponía de muestras de sangre de 126 pacientes en el momento del ingreso y de 83 pacientes al séptimo día del ictus. Las características basales y las variables pronósticas de la muestra original y los subgrupos con muestras biológicas disponibles en cada intervalo de tiempo eran similares.

En un primer análisis se evaluaron los niveles en sangre de VEGF, G-CSF y BDNF en el momento del ingreso de los 126 pacientes y no se objetivó una asociación significativa ni con el nivel de AcF previo al ictus ni con el pronóstico funcional. Debido a ello se seleccionó a los 83 pacientes que tenían al menos dos muestras de sangre en diferentes intervalos de tiempo (al ingreso y al séptimo día) para los siguientes análisis. *La Tabla 1 del Artículo 2* muestra las características

5 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

basales y los niveles de FC neuronal y vascular en diferentes intervalos de tiempo, en la muestra global de 83 pacientes y en los dos grupos según el nivel de AcF previo al ictus (nivel bajo-moderado, n=56 vs nivel alto, n=27).

Al ingreso, los niveles de VEGF, G-CSF y BDNF eran similares en los dos grupos de AcF. Al séptimo día, los pacientes con alto nivel de AcF previo al ictus, al compararlos con los de nivel bajo-moderado de AcF, presentaban niveles significativamente superiores de VEGF (99.7 ± 41.4 pg/ml vs 73.0 ± 39.9 pg/ml, $p < 0.01$). Por lo tanto, el incremento en los niveles de VEGF desde el ingreso al séptimo día fue superior en los sujetos con mayor nivel de AcF previo al ictus (incremento medio 30.1 vs 14.4 pg/ml)

Los niveles de VEGF, G-CSF y BDNF en pacientes con buen y mal pronóstico funcional a los 3 meses se muestran en la **Tabla 2 del Artículo 2**. Destaca que los pacientes que alcanzaban buen pronóstico funcional a los 3 meses presentaban niveles superiores de VEGF al séptimo día del ictus al compararlos con los de mal pronóstico funcional (100.4 ± 39.8 pg/ml vs 65.1 ± 37.0 pg/ml; $p < 0.01$); Por tanto, el incremento en los niveles de VEGF desde el ingreso al séptimo día fue superior en los sujetos con buen pronóstico funcional a los 3 meses (incremento medio 36.9 mg/dl vs 4.1 pg/ml). La **Figura 1 del Artículo 2** muestra los cambios en los niveles de VEGF en los primeros 7 días de cada paciente según su nivel de AcF previo al ictus y su pronóstico funcional a los 3 meses.

En cuanto a los otros dos FC estudiados, los niveles de G-CSF también eran significativamente superiores al séptimo día en los sujetos con buen pronóstico, pero no se objetivó ninguna relación con el nivel de AcF previo al ictus. Los niveles de BDNF fueron similares en los 3 intervalos de tiempo independientemente del nivel de AcF previo al ictus y del pronóstico funcional.

El análisis multivariable demostró que tanto el nivel de AcF previo al ictus como el incremento de VEGF en los primeros 7 días (VEGF al séptimo día – VEGF al ingreso) se asociaban

de forma independiente con el buen pronóstico funcional a los 3 meses (**Tabla 3 del Artículo 2**). El área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión logística fue superior cuando se incluyeron los niveles de VEGF en el análisis (AUC=0.914 si sólo se incluía el nivel de AcF previo y AUC=0.946 si las dos variables eran incluidas) lo que sugiere que el efecto beneficioso de la AcF previa sobre el pronóstico podría estar mediado por el VEGF.

Respecto al volumen final del infarto, el análisis de regresión lineal demostró que tanto el nivel de AcF previo al ictus como el incremento de VEGF en los primeros siete días se asociaban de forma inversa con el volumen (**Tabla 4 del Artículo 2**). En este caso, al incluir los niveles de VEGF en el análisis incrementaba el valor predictivo del modelo muy ligeramente (la R2 cambió de 0.48 a 0.50 al incluir los niveles de VEGF).

Estos resultados refuerzan lo observado en estudios experimentales y clínicos previos. Por un lado, refuerzan el hecho de que la AcF es un estimulador del VEGF. Así, a nivel experimental varios estudios han demostrado que las ratas físicamente activas presentan una mayor expresión génica y niveles superiores en sangre de ciertos FC, entre los que se encuentra el VEGF, y que éstos intervienen de forma más efectiva en procesos de neovascularización y neurogénesis^{88, 103, 116, 117}. Y a nivel clínico se ha demostrado el papel de la AcF como estimulador del VEGF, facilitando los procesos de aprendizaje y memoria¹¹⁹⁻¹²³. Por otro lado, refuerzan el hecho de que el insulto isquémico actúa también como estimulador de la producción de VEGF en los primeros días tras el ictus. Este dato es concordante con lo evidenciado en algunos modelos animales de ictus, en los que se ha objetivado un incremento de los niveles de VEGF en sangre y de su expresión no sólo en el área isquémica del cerebro, sino también en zonas remotas que controlan la función motora afectada por el ictus, y que este incremento es mantenido a lo largo de varios días (hasta 10 días) tras la oclusión arterial¹³²⁻¹³⁴. A nivel clínico, Sobrino y colaboradores¹⁵³ no sólo evidenciaron que niveles elevados de VEGF tras el ictus se asociaban a un mejor pronóstico funcional sino también a una mayor tasa de recanalización arterial en pacientes tratados con tPA ev. Aunque existe escasa literatura al respecto algunos estudios experimentales han sugerido

que el VEGF podría promover un medio fibrinolítico endógeno^{154, 155}. Se ha demostrado que el VEGF es un potente factor angiogénico que interviene en procesos de regeneración y formación *de novo* de vasos además de en la formación de circulación colateral, ésta última considerada la primera línea de defensa ante la isquemia mejorando la gravedad del ictus y la respuesta al tratamiento de reperfusión^{64, 87, 130, 131, 171, 172}. Asimismo se ha demostrado que la estimulación endógena del VEGF por la isquemia interviene en el mantenimiento de la integridad de la BHE disminuyendo el edema cerebral y el volumen final del infarto¹³⁷, efecto opuesto al obtenido con la administración exógena ev del VEGF en modelos animales con el objetivo de potenciar la angiogénesis¹⁷³. También a nivel experimental, se ha evidenciado que el VEGF, al facilitar el flujo de sangre y aporte de oxígeno y nutrientes y al neutralizar los factores neuroapoptóticos, contribuye, junto a los FC neuronales, a mantener una red neuronal y de sinapsis más densa y con mayor capacidad de supervivencia y regeneración tras la isquemia lo que favorece a un menor daño neuronal y a un menor volumen final del infarto^{62, 63, 74, 78, 87, 88}. Todo ello congruente con que la mayor expresión de VEGF tras la oclusión arterial en ratas transgénicas se asocia a un menor volumen final del infarto¹³⁸.

En conclusión, a nivel molecular este estudio ha demostrado que tanto el mayor nivel de AcF previo al ictus como el mayor incremento de VEGF en los primeros 7 días tras el ictus se asocian de forma independiente al buen pronóstico funcional a los 3 meses y al menor volumen final del infarto, hecho que sugiere que el efecto beneficioso de la AcF previa sobre el ictus podría estar mediado, entre otras moléculas, por el VEGF.

5.4. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS PRESENTADOS Y DIRECCIONES FUTURAS

En este estudio prospectivo de pacientes con ictus agudo (<12h) con oclusión de la ACM o TICA se ha observado que niveles elevados de AcF previo al ictus se asocian a menor gravedad neurológica al ingreso, a mayor tasa de recanalización arterial precoz tras tratamiento fibrinolítico ev, a mejoría dramática precoz, a menor volumen final del infarto y a mejor pronóstico funcional a los 3 meses, además de a un mayor incremento de VEGF en los primeros 7 días tras el ictus.

Asimismo, un mayor incremento de VEGF en los primeros 7 días se asoció de forma independiente a un mejor pronóstico funcional a los 3 meses y a un menor volumen final del infarto.

Lo que es más alentador es que el efecto beneficioso de la AcF previa al ictus sobre las variables pronósticas tras el ictus ya tiene lugar con un punto de corte de 1000 METs-min/semana, un nivel de AcF fácilmente asequible caminando 1h al día durante 5 días a la semana o practicando una actividad aeróbica intensa 1h al día dos veces a la semana.

Los datos de este estudio refuerzan los resultados de los estudios clínicos previos⁶⁵⁻⁶⁸ añadiendo mayor consistencia al ser un estudio específicamente diseñado para evaluar dichos efectos, incluyendo una muestra homogénea de pacientes con ictus de circulación anterior, y al utilizar un método más preciso para registrar el nivel de AcF previo al ictus a través de cuestionarios validados.

Este estudio, junto a las investigaciones previas mencionadas, apuntan a que la AcF previa al ictus crea un microambiente que potencia una serie de mecanismos protectores interrelacionados y la expresión y funcionalidad de moléculas como el VEGF que, de forma directa y a través de otros FC y de la liberación de EPCs^{87, 104, 117, 119, 120}, facilitan los procesos de neovascularización y plasticidad neuronal^{78, 121, 135, 136} y atenúan los efectos nocivos de la isquemia¹³⁷, favoreciendo la neuroprotección y neuroreparación tras el ictus. Efectos que se plasman en una menor gravedad del ictus, una mayor tasa de recanalización arterial, un menor volumen del infarto y un mejor pronóstico funcional^{60, 63, 64, 73, 87, 88, 138, 139, 153, 174} (*Figura 5*).

De esta forma se podría postular que la AcF regular previa al ictus es una estrategia de preconditionamiento prometedora que parece mejorar la tolerancia del cerebro a la isquemia y que uno de los intermediarios a través del cual ejerce este efecto beneficioso podría ser el VEGF^{59, 64}. Así que la estimulación de la liberación y la optimización de la funcionalidad del VEGF a través de la AcF podría suponer una alternativa potencial y segura al tratamiento con VEGF exógeno.

El ictus es una de las principales causas de mortalidad y dependencia funcional en el adulto a nivel mundial. A pesar de que existen tratamientos eficaces en la fase aguda del ictus, la estrecha ventana de tiempo de su administración hace que sólo se puedan beneficiar un bajo porcentaje de casos. Además, una vez establecido el infarto cerebral no existe una terapia que promueva de forma significativa la recuperación del tejido neuronal dañado. Por este motivo, adquiere gran importancia la búsqueda de vías a través de las cuales podamos obtener un efecto a la vez neuroprotector y neuroreparador tras la isquemia cerebral. Este estudio junto a otros experimentales y clínicos previos sugieren que la AcF podría mediar una de estas vías, pero dado que aún existen numerosas incógnitas sobre el mecanismo molecular exacto a través del cual la AcF ejerce dichos beneficios, es de vital importancia continuar en la investigación más exhaustiva de estos procesos y de las posibles moléculas y células implicadas, como otros FC y el correcto estudio de las EPCs. Además, habría que promover ensayos clínicos de intervención en la que se instaurasen de forma aleatoria programas de AcF monitorizados en una población voluntaria sana y se les realizase un seguimiento a largo plazo registrando de forma prospectiva la incidencia y las características clínicas y pronósticas de los eventos cerebrovasculares que tengan lugar.

Las guías de prevención primaria del ictus deberían dar mayor importancia a la práctica de AcF ya que es improbable que la corrección de un solo factor de riesgo o el tratamiento con fármacos, o incluso la combinación de ambos, lleguen a aproximarse a los efectos beneficiosos de la AcF, que además no dispone de un prospecto con una larga lista de efectos secundarios. Los médicos deberíamos estar más concienciados del extraordinario beneficio de la AcF y deberíamos disponer de las habilidades para motivar e inducir la práctica regular de AcF con la misma rigurosidad y el mismo esfuerzo y efectividad a los que recurrimos al prescribir ciertos medicamentos. Además, se deberían promover campañas de prevención en las que se concencie seriamente a la población al respecto y se induzca de forma efectiva cambios de conducta beneficiosos.

Conclusiones

6

- ▶ En pacientes con un ictus isquémico debido a una oclusión de una gran arteria del territorio anterior, el mayor nivel de AcF previo al ictus se asoció de forma independiente a una menor gravedad inicial del ictus, a una mayor tasa de recanalización arterial precoz tras tratamiento con tPA ev y a una mayor probabilidad de mejoría neurológica dramática precoz.
- ▶ En los mismos pacientes, mayores niveles de AcF previos al ictus se asociaron de forma independiente a un menor volumen final del infarto y a un mejor pronóstico funcional a los 3 meses.
- ▶ Los pacientes con mayor nivel de AcF previo al ictus presentaron un mayor incremento de VEGF circulante en los primeros 7 días tras el ictus, y este incremento se asoció de forma independiente a un menor volumen final del infarto y a un mejor pronóstico funcional a los 3 meses.

Bibliografía

7

1. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):801–9.
2. Warburton DE, Katzmarzyk PT, Rhodes RE, Shephard RJ. Evidence-informed physical activity guidelines for Canadian adults. *Can J public Heal Can sante publique*. 2007;98 Suppl 2:S16–68.
3. Kohl 3rd HW. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S472–83–4.
4. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 May;33(5):754–61.
5. Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000–2003. *J Sci Med Sport*. 2004;7(1 Suppl):6–19.
6. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2475–81.
7. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med*. 2001 Feb;31(2):101–14.
8. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Wannamethee SG, Shaper AG. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation. *Eur Heart J*. 2005 Sep;26(17):1774–82.
9. Franklin BA, Lavie CJ. Triggers of acute cardiovascular events and potential preventive strategies: prophylactic role of regular exercise. *Phys Sportsmed*. 2011 Nov;39(4):11–21.
10. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Sep 19;102(12):1358–63.
11. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Jun;13(3):369–74.
12. Franklin BA. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Oct;13(5):669–73
13. Williamson DF, Vinicor F, Bowman BA. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):951–7.
14. Bluher M, Zimmer P. Metabolic and cardiovascular effects of physical activity, exercise and fitness in patients with type 2 diabetes. *Dtsch medizinische Wochenschrift*. 2010;135:930–4.
15. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218–27.
16. Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med (Baltim)*. 1999 Mar;28(3):304–12.
17. Paffenbarger Jr RS, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol*. 1983 Mar;117(3):245–57.
18. Katzmarzyk PT, Janssen I. The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol*. 2004 Feb;29(1):90–115.

19. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S484-92-4.
20. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Feb;14(1):12-7.
21. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Nov;35(11):1823-7.
22. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005 May 25;293(20):2479-86.
23. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(1):62-7.
24. Warburton DE, Glendhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Can J Appl Physiol.* 2001;26(2):161-216.
25. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):1-12.
26. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2000 Jul;67(1):10-8.
27. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S587-97-10.
28. Strohle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm.* 2009 Jun;116(6):777-84.
29. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology.* 2008 May 6;70(19 Pt 2):1786-94.
30. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Healthy Brain Aging: Role of Exercise and Physical Activity. Vol. 26, *Clinics in Geriatric Medicine.* 2010. p. 75-87.
31. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Sep 3;300(9):1027-37.
32. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med.* 2004;117(12):912-8.
33. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2694-703.
34. Ellekjaer H, Holmen J, Ellekjaer E, Vatten L. Physical activity and stroke mortality in women. Ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag health survey, 1984-1986. *Stroke.* 2000;31(1):14-8.
35. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
36. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1092-7.

37. Erikssen G. Physical fitness and changes in mortality: the survival of the fittest. *Sports Med.* 2001;31(8):571–6.
38. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S379–99–20.
39. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S459–71–4.
40. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet.* 1998 Sep 5;352(9130):759–62.
41. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):e18–209.
42. Kernan, WN, Ovbiagele, B, Black, HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45: 2160–2236
43. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:3754–3832.
44. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 1998 Feb;29(2):380–7.
45. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MS. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1774–9.
46. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33(4):787–98.
47. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Silventoinen K, Barengo NC, Tuomilehto J. Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke.* 2005 Sep;36(9):1994–9.
48. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev.* 2009 Feb;67(2):114–20.
49. Autenrieth CS, Evenson KR, Yatsuya H, Shahar E, Baggett C, Rosamond WD. Association between physical activity and risk of stroke subtypes: The atherosclerosis risk in communities study. *Neuroepidemiology.* 2013;40(2):109–16.
50. Diep L, Kwagyan J, Kurantsin-Mills J, Weir R, Jayam-Trouth A. Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis. *J Womens Health.* 2010 Oct;19(10):1815–22.
51. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, Lee I-M. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke.* 2010;41:1243–50.
52. Lee IM, Paffenbarger Jr RS. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke.* 1998 Oct;29(10):2049–54.
53. Mostofsky E, Laier E, Levitan EB, Rosamond WD, Schlaug G, Mittleman MA. Physical activity and onset of acute ischemic stroke: the stroke onset study. *Am J Epidemiol.* 2011 Feb 1;173(3):330–6.
54. Wannamethee G, Shaper AG. Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ.* 1992;304(6827):597–601.

55. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of Vigorous Exercise to Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1572–7.
56. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. 2003 Nov;54(5):582–90.
57. Gertz K, Priller J, Kronenberg G, Fink KB, Winter B, Schrock H, et al. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circ Res*. 2006 Nov 10;99(10):1132–40.
58. Guo M, Cox B, Mahale S, Davis W, Carranza A, Hayes K, et al. Pre-ischemic exercise reduces matrix metalloproteinase-9 expression and ameliorates blood-brain barrier dysfunction in stroke. *Neuroscience*. 2008;151(2):340–51.
59. Zhang F, Wu Y, Jia J. Exercise preconditioning and brain ischemic tolerance. *Neuroscience*. 2011 Mar 17;177:170–6.
60. Ding YH, Ding Y, Li J, Bessert DA, Rafols JA. Exercise pre-conditioning strengthens brain microvascular integrity in a rat stroke model. *Neurol Res*. 2006 Mar;28(2):184–9.
61. Ding YH, Luan XD, Li J, Rafols JA, Guthinkonda M, Diaz FG, et al. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2004;1(5):411–20.
62. Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol*. 2005 Mar;109(3):237–46.
63. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience*. 2004;124(3):583–91.
64. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303–12.
65. 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 Oct 24;67(8):1403–10.
66. Deplanque D, Masse I, Libersa C, Leys D, Bordet R. Previous leisure-time physical activity dose dependently decreases ischemic stroke severity. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:614925.
67. Krarup LH, Truelsen T, Gluud C, Andersen G, Zeng X, Korv J, et al. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke. *Neurology*. 2008 Oct 21;71(17):1313–8.
68. Stroud N, Mazwi TM, Case LD, Brown Jr RD, Brott TG, Worrall BB, et al. Prestroke physical activity and early functional status after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):1019–22.
69. Rist PM, Lee IM, Kase CS, Gaziano JM, Kurth T. Physical activity and functional outcomes from cerebral vascular events in men. *Stroke*. 2011;42(12):3352–6.
70. Gallanagh S, Quinn TJ, Alexander J, Walters MR. Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurol*. 2011;2011:953818.
71. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. *ISRN Neurology* 2014:515716

72. Olivia Hurtado, Jesus M. Pradillo, David Alonso-Escolano, Pedro Lorenzo, Tomás Sobrino, José Castillo, Ignacio Lizasoain, María Angeles Moro. Neurorepair versus Neuroprotection in Stroke. *Cerebrovasc Disease* 2006;21(suppl 2):54–63
73. Dornbos Iii D, Ding Y. Mechanisms of neuronal damage and neuroprotection underlying ischemia/reperfusion injury after physical exercise. *Curr Drug Targets*. 2012 Feb 1;13(2):247–62.
74. Chaudhry K, Rogers R, Guo M, Lai Q, Goel G, Liebelt B, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) activation in exercise-reduced neuronal apoptosis after stroke. *Neurosci Lett*. 2010;474(2):109–14.
75. Li J, Ding YH, Rafols JA, Lai Q, McAllister 2nd JP, Ding Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett*. 2005 Oct 7;386(3):160–4.
76. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2004 Jun;91(6):1146–51.
77. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, Choi YJ, Yoon SR, Lee KH. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2007 May 29;68(22):1931–7.
78. Zwagerman N, Sprague S, Davis MD, Daniels B, Goel G, Ding Y. Pre-ischemic exercise preserves cerebral blood flow during reperfusion in stroke. *Neurol Res*. 2010 Jun;32(5):523–9.
79. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):964–7.
80. Liew A, Barry F, O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. *Bioessays*. 2006 Mar;28(3):261–70.
81. Cooke JP, Losordo DW. Modulating the Vascular Response to Limb Ischemia: Angiogenic and Cell Therapies. *Circ Res*. 2015;116(9):1561–78.
82. Zhang Q, Zhang L, Yang X, Wan Y, Jia J. The effects of exercise preconditioning on cerebral blood flow change and endothelin-1 expression after cerebral ischemia in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1696–702.
83. Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3118–20.
84. Schierling W, Troidl K, Mueller C, Troidl C, Wustrack H, Bachmann G, et al. Increased intravascular flow rate triggers cerebral arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):726–37.
85. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004;109(2):220–6.
86. Bullitt E, Rahman FN, Smith JK, Kim E, Zeng D, Katz LM, et al. The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Nov;30(10):1857–63.
87. Greenberg DA, Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(10):1753–61.
88. Ang ET, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience*. 2003;118(2):335–45.

89. Zhang F, Jia J, Wu Y, Hu Y, Wang Y. The effect of treadmill training pre-exercise on glutamate receptor expression in rats after cerebral ischemia. *Int J Mol Sci.* 2010;11(7):2658–69.
90. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004;95(4):343–53.
91. Doyle B, Metharom P, Caplice NM. Endothelial progenitor cells. *Endothelium.* 2006;13(6):403–10.
92. Mayr M, Niederseer D, Niebauer J. From bench to bedside: what physicians need to know about endothelial progenitor cells. *Am J Med.* 2011 Jun;124(6):489–97.
93. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterio-scler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jul 1;23(7):1185–9.
94. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):593–600.
95. Kong D, Melo LG, Mangi AA, Zhang L, Lopez-Illasaca M, Perrella MA, et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2004;109(14):1769–75.
96. Krenning G, van Luyn MJ, Harmsen MC. Endothelial progenitor cell-based neovascularization: implications for therapy. *Trends Mol Med.* 2009;15(4):180–9.
97. Hagensen MK, Shim J, Thim T, Falk E, Bentzon JF. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to plaque endothelium in murine atherosclerosis. *Circulation.* 2010 Feb 23;121(7):898–905.
98. Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, et al. Increase in circulating CD34-positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(6):1086–9.
99. Lapergue B, Mohammad A, Shuaib A. Endothelial progenitor cells and cerebrovascular diseases. *Prog Neurobiol.* 2007;83(6):349–62.
100. Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, et al. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation.* 2004 Jun 22;109(24):2972–5.
101. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2001 Jun 19;103(24):2885–90.
102. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353(10):999–1007.
103. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation.* 2004 Jan 20;109(2):220–6.
104. Laufs U, Urhausen A, Werner N, Scharhag J, Heitz A, Kissner G, et al. Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(4):407–14.
105. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res.* 2010 May;79(3):184–92.
106. Mobius-Winkler S, Linke A, Adams V, Schuler G, Erbs S. How to improve endothelial repair mechanisms: the lifestyle approach. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(4):573–80.

107. Lenk K, Uhlemann M, Schuler G, Adams V. Role of endothelial progenitor cells in the beneficial effects of physical exercise on atherosclerosis and coronary artery disease. *J Appl Physiol*. 2011 Jul;111(1):321–8.
108. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res*. 2002 Feb 22;90(3):284–8.
109. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Brea D, et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2759–64.
110. Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, Maric D, Luby M, Spatz M, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke. *Neurology*. 2010;75(23):2059–62.
111. Yip HK, Chang LT, Chang WN, Lu CH, Liou CW, Lan MY, et al. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(1):69–74.
112. Cesari F, Nencini P, Nesi M, Caporale R, Giusti B, Abbate R, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in the early phase of ischemic stroke: relation with stroke severity and discharge outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(12):1983–90.
113. Navarro-Sobrino M, Rosell A, Hernandez-Guillamon M, Penalba A, Ribo M, Alvarez-Sabin J, et al. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke. *Microvasc Res*. 2010;80(3):317–23.
114. Larphaveesarp A, Ferriero D, Gonzalez F. Growth Factors for the Treatment of Ischemic Brain Injury (Growth Factor Treatment). *Brain Sci*. 2015;5(2):165–77.
115. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun*. 2013;28:90–9.
116. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(4):283–95.
117. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007 Sep;30(9):464–72.
118. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010 Sep 1;40(9):765–801.
119. Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol*. 2008;104(4):1006–13.
120. Kraus RM, Stallings 3rd HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1445–50.
121. Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2003 Nov;18(10):2803–12.
122. Llorens-Martin M, Torres-Aleman I, Trejo JL. Growth factors as mediators of exercise actions on the brain. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):99–107.

123. Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Struder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Horm Metab Res.* 2010;42(13):982–6.
124. Pareja-Galeano H, Briocche T, Montal A, Jovaní C, Viña J. Impact of exercise training on neuroplasticity-related growth factors in adolescents. *J Musculoskelet neuronal Interact.* 2013;13(3):368–71.
125. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Nakaji S, Sugawara K. Raised plasma G-CSF and IL-6 after exercise may play a role in neutrophil mobilization into the circulation. *J Appl Physiol.* 2002;92(5):1789–94.
126. Mooren FC, Volker K, Klocke R, Nikol S, Waltenberger J, Kruger K. Exercise delays neutrophil apoptosis by a G-CSF-dependent mechanism. *J Appl Physiol.* 2012;113(7):1082–90.
127. Lanfranconi S, Locatelli F, Corti S, Candelise L, Comi GP, Baron PL, et al. Growth factors in ischemic stroke. *J Cell Mol Med.* 2011;15(8):1645–87.
128. Liu XS, Zhang ZG, Zhang RL, Gregg S, Morris DC, Wang Y, et al. Stroke induces gene profile changes associated with neurogenesis and angiogenesis in adult subventricular zone progenitor cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Mar;27(3):564–74.
129. Lichtenwalner RJ, Parent JM. Adult neurogenesis and the ischemic forebrain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(1):1–20.
130. Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrera P, Castillo J. Reorganisation of the cerebral vasculature following ischaemia. *Rev Neurol.* 2009;49(12):645–54.
131. Zhang R, Wang L, Zhang L, Chen J, Zhu Z, Zhang Z, et al. Nitric oxide enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and cGMP after stroke in the rat. *Circ Res.* 2003;92(3):308–13.
132. Leker RR, Teichner A, Ovadia H, Keshet E, Reinherz E, Ben-Hur T. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the ischemic penumbra: relationship to expression of neuronal nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor. *Brain Res.* 2001;909(1–2):1–7.
133. Stowe AM, Plautz EJ, Eisner-Janowicz I, Frost SB, Barbay S, Zoubina E V, et al. VEGF protein associates to neurons in remote regions following cortical infarct. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:76–85.
134. Kovács Z, Ikezaki K, Samoto K, Inamura T, Fukui M. VEGF and flt. Expression time kinetics in rat brain infarct. *Stroke.* 1996;27(10):1865–72-3.
135. Greenberg DA, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature.* 2005;438(7070):954–9.
136. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1843–51.
137. Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, Soltanian-Zadeh H, Morris D, Zhang R, et al. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22(4):379–92.
138. Clayton JA, Chalothorn D, Faber JE. Vascular endothelial growth factor-a specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia. *Circ Res.* 2008;103(9):1027–36.
139. Wang Y, Jin K, Mao XO, Xie L, Banwait S, Marti HH, et al. VEGF-overexpressing transgenic mice show enhanced post-ischemic neurogenesis and neuromigration. *J Neurosci Res.* 2007 Mar;85(4):740–7.
140. Sun Y, Jin K, Childs JT, Xie L, Mao XO, Greenberg D a. Increased severity of cerebral ischemic injury in vascular endothelial growth factor-B-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:1146–52.

141. Ma, Y., Zechariah, A., Qu, Y. and Hermann, D. M. Effects of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke. *J. Neurosci. Res.* 2012; 90: 1873–1882.
142. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003;69(5):341–74.
143. Alsina B, Vu T, Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci.* 2001 Nov;4(11):1093–101.
144. Schabitz WR, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000 Sep;31(9):2212–7.
145. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke.* 2004;35(4):992–7.
146. Nomura T, Honmou O, Harada K, Houkin K, Hamada H, Kocsis JD. I.V. infusion of brain-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Neuroscience.* 2005;136(1):161–9.
147. Komine-Kobayashi M, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Hara H, Osaka A, et al. Neuroprotective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in transient focal ischemia of mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006 Mar;26(3):402–13.
148. Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K, Zhang H, Tsuchiya A, Yamashita T, et al. Potentiation of neurogenesis and angiogenesis by G-CSF after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2007 Jun 2;1151:142–9.
149. Toth ZE, Leker RR, Shahar T, Pastorino S, Szalayova I, Asemenew B, et al. The combination of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor significantly increases the number of bone marrow-derived endothelial cells in brains of mice following cerebral ischemia. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5544–52.
150. Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1beta expression after cerebral ischemia in mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Sep;64(9):763–9.
151. Schneider A, Kruger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2083–98.
152. Shyu WC, Lin SZ, Yang HI, Tzeng YS, Pang CY, Yen PS, et al. Functional recovery of stroke rats induced by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated stem cells. *Circulation.* 2004 Sep 28;110(13):1847–54.
153. Sobrino T, Millan M, Castellanos M, Blanco M, Brea D, Dorado L, et al. Association of growth factors with arterial recanalization and clinical outcome in patients with ischemic stroke treated with tPA. *J Thromb Haemost.* 2010 Jul;8(7):1567–74.
154. Ratel D, Mihoubi S, Beaulieu E, Durocher Y, Rivard GE, Gingras D, et al. VEGF increases the fibrinolytic activity of endothelial cells within fibrin matrices: involvement of VEGFR-2, tissue type plasminogen activator and matrix metalloproteinases. *Thromb Res.* 2007;121(2):203–12.
155. Prager GW, Breuss JM, Steurer S, Mihaly J, Binder BR. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces rapid prourokinase (pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells. *Blood.* 2004 Feb 1;103(3):955–62.

156. Navarro-Sobrinó M, Rosell A, Hernández-Guillamón M, Penalba A, Boada C, Domingues-Montanari S, et al. A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):205–11.
157. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
158. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95.
159. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1993 Feb;46(2):153–62.
160. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jul;52(7):643–51.
161. Dinger MK, Oman RF, Taylor EL, Vesely SK, Able J. Stability and convergent validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE). *J Sports Med Phys Fitness*. 2004 Jun;44(2):186–92.
162. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S498–504.
163. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. Vol. 43, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011. p. 1575–81.
164. Montaner J, Álvarez-Sabín J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología* 2006; 21:192-202.
165. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tPA therapy: Sonographic classification and short term improvement. *Circulation*. 2001; 103: 2897-902.
166. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in Brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clearly recovery and mortality in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32: 89-93
167. Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J, Tomsick T, et al. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2400–3.
168. Fiebig EW, Johnson DK, Hirschhorn DF, Knape CC, Webster HK, Lowder J, et al. Lymphocyte subset analysis on frozen whole blood. *Cytometry*. 1997;29(4):340–50.
169. Abstracts of the 18th European Stroke Conference, Stockholm, Sweden, May 26–29, 2009. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(suppl 6):1–256.
170. Boman K, Hellsten G, Bruce A, Hallmans G, Nilsson TK. Endurance physical activity, diet and fibrinolysis. *Atherosclerosis*. 1994 Mar;106(1):65–74.
171. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):625–9.
172. Plate KH. Mechanisms of angiogenesis in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58(4):313–20.
173. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest*. 2000;106(7):829–38.

174. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience*. 2005;136(4):991-1001.

Anexos

8

ANEXO 1

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

PARTE 1: Actividad física relacionada con el trabajo

La primera sección está relacionada con el trabajo. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo no remunerado que hizo fuera de su casa. No incluya trabajo realizado en su casa, tal como limpiar, trabajo en el jardín, mantenimiento general y el cuidado de su familia (estas actividades serán preguntadas en la parte 3), ni tampoco incluya los desplazamientos desde y hacia su trabajo.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo no remunerado fuera de su casa?
 - SI
 - NO (*pase al apartado 2: Desplazamientos*)

2. ¿Cuántos días a la semana realiza usted actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada, o subir escaleras como parte de su trabajo? Piense solamente en esas actividades que realiza por lo menos durante 10 minutos seguidos.
 - Especificar días por semana:
 - Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo (*pase a la pregunta número 4*)
 - No sabe / No está seguro/a

3. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total tarda en realizar dichas actividades físicas vigorosas en un día como parte de su trabajo?
 - Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe / No está seguro/a

4. Nuevamente, piense sólo en esas actividades que realiza por lo menos durante 10 minutos seguidos. ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas moderadas como cargar objetos ligeros como parte de su trabajo? Por favor no incluya caminar.
 - Especifique días por semana:
 - No actividad física moderada relacionada con el trabajo
(pase a la pregunta número 6)

5. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total tarda en realizar dichas actividades físicas moderadas en un día como parte de su trabajo?
 - Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe / No está seguro/a

6. ¿Cuántos días a la semana camina por lo menos durante 10 minutos seguidos como parte de su trabajo? Por favor no incluya ninguna caminata que realizó para desplazarse desde o hacia su trabajo.
 - Especifique días por semana:
 - Ninguna caminata relacionada con el trabajo
(pase a la Parte 2: Desplazamientos)

7. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total dedica a caminar en un día como parte de su trabajo?
 - Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe / No está seguro/a

PARTE 2: Actividad física relacionada con los desplazamientos

Esta sección hace referencia a cómo se desplaza de un lugar a otro, incluyendo lugares como el trabajo, las tiendas, el cine, entre otros.

- 8.** ¿Cuántos días a la semana se desplaza usted en un vehículo de motor como tren, autobús, coche o tranvía?
- Especifique días por semana:
 - No viaja en vehículos de motor
(pase a la pregunta número 10)
- 9.** Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total invierte en viajar en vehículos de motor en un día?
- Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No Sabe / No está seguro/a

Ahora piense únicamente en los desplazamientos que realiza caminando o montado en bicicleta.

- 10.** ¿Cuántos días a la semana montó en bicicleta durante al menos 10 minutos seguidos para ir de un lugar a otro?
- Especifique días por semana:
 - No montó en bicicleta para ir a ningún sitio
(pase a la pregunta número 12)
- 11.** Habitualmente ¿Cuánto tiempo total invierte en montar en bicicleta en un día para ir de un lugar a otro?
- Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe / No está seguro/a

12. ¿Cuántos días a la semana camina durante al menos 10 minutos seguidos para ir de un lugar a otro?

- Especifique días por semana:
- No camina para desplazarse (*Pase a la Parte 3 Trabajo en la casa, mantenimiento de la casa y cuidado de la familia*)

13. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total invierte en caminar en un día para ir de un lugar a otro?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día:
- No sabe / No está seguro/a

PARTE 3: Trabajo en la casa, mantenimiento de la casa y cuidado de la familia

Esta sección hace referencia a la actividad física que realiza en su casa como limpieza y orden, jardinería, trabajo de mantenimiento y el cuidado de su familia.

14. Piense únicamente en dichas actividades físicas que realizó durante al menos 10 minutos seguidos. ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, cortar madera, palear nieve o excavar en el jardín o patio de su casa?

- Especifique días por semana:
- Ninguna actividad vigorosa en el jardín o patio
(*pase a la pregunta número 16*)

15. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total invierte en realizar dichas actividades físicas vigorosas en un día en el jardín o patio de su casa?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día
- No sabe/No está seguro/a

- 16.** Nuevamente piense únicamente en esas actividades físicas que realiza durante al menos 10 minutos seguidos ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas moderadas tales como cargar objetos livianos, barrer, limpiar ventanas y rastrillar en el jardín o patio de su casa?
- Especifique días por semana:
 - Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio
(pase a la pregunta número 18)
- 17.** Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total dedica a realizar actividades físicas moderadas en un día en el jardín o patio de su casa?
- Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe/No está seguro/a
- 18.** Una vez más, piense únicamente en esas actividades físicas que realiza durante al menos 10 minutos seguidos ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas moderadas tales como cargar objetos livianos, limpiar ventanas, barrer y fregar suelos dentro de su casa?
- Especifique días por semana:
 - Ninguna actividad física moderada en casa
(pase a la Parte 4: Actividades físicas de recreación, deporte y tiempo libre)
- 19.** Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total dedica a realizar actividades físicas moderadas en un día dentro de su casa?
- Especifique horas por día:
 - Especifique minutos por día:
 - No sabe/No está seguro/a

PARTE 4: Actividades físicas de recreación, deporte y tiempo libre

Esta sección hace referencia a todas aquellas actividades físicas que realiza por recreación, deporte, ejercicio o por placer en su tiempo libre. Por favor no incluya ninguna de las actividades que ya haya mencionado.

20. Sin tener en cuenta ninguna de las caminatas mencionadas previamente ¿Cuántos días a la semana caminó por lo menos durante 10 minutos seguidos en su tiempo libre?

- Especifique días por semana:
- Ninguna caminata en el tiempo libre
(pase a la pregunta número 22)

21. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total dedica a caminar en un día en su tiempo libre?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día:
- No sabe/No está seguro/a

22. Piense únicamente en dichas actividades físicas que realizó durante al menos 10 minutos seguidos. ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas vigorosas tales como ejercicios aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta o nadar rápido en su tiempo libre?

- Especifique días por semana:
- Ninguna actividad vigorosa en el tiempo libre
(pase a la pregunta número 24)

23. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total invierte en realizar dichas actividades físicas vigorosas en un día en su tiempo libre?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día
- No sabe/No está seguro/a

24. Nuevamente piense únicamente en esas actividades físicas que realiza durante al menos 10 minutos seguidos ¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas moderadas tales como pedalear en bicicleta a ritmo moderado, nadar a ritmo moderado o jugar dobles a tenis en su tiempo libre?

- Especifique días por semana:
- Ninguna actividad física moderada en el tiempo libre
(pase a la parte 5: Tiempo dedicado a estar sentado/a)

25. Habitualmente ¿Cuánto tiempo en total dedica a realizar actividades físicas moderadas en un día en su tiempo libre?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día:
- No sabe/No está seguro/a

PARTE 5: Tiempo dedicado a estar sentado/a

Las últimas preguntas hacen referencia al tiempo que permanece sentado/a en el trabajo, la casa, estudiando y en su tiempo libre. Esto incluye tiempo sentado/a en un escritorio, visitando a amigos/as, leyendo o viendo la televisión (sentado o acostado). No incluya el tiempo que está sentado/a en un vehículo de motor que haya mencionado previamente.

26. ¿Cuánto tiempo en total permaneció sentado/a en un día entre semana?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día
- No sabe/No está seguro/a

27. ¿Cuánto tiempo en total permaneció sentado en un día del fin de semana?

- Especifique horas por día:
- Especifique minutos por día
- No sabe/No está seguro/a

ANEXO 2

ESCALA NIHSS (National institute of Health Stroke Scale)

Preguntas/ordenes	Respuesta	Puntuación
1a. Nivel de Conciencia	Alerta	0
	Somnolencia	1
	Obnubilación	2
	Coma	3
1b. Nivel de Conciencia <i>Preguntas verbales:</i> <i>¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?</i>	Ambas respuestas correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna respuesta correcta	2
1c. Nivel de Conciencia <i>Órdenes verbales:</i> <i>Cierre los ojos, después ábralos</i> <i>Cierre la mano, después ábrala</i>	Ambas respuestas correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna respuesta correcta	2
2. Mirada Conjugada (voluntarios o reflejos oculocefálicos) <i>Si lesión de un nervio periférico: 1 punto</i>	Normal	0
	Paresia parcial de la mirada	1
	Paresia total o desviación forzada	2
3. Campos visuales (confrontación) <i>Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos</i> <i>Si extinción visual: 1 punto</i>	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Ceguera bilateral	3
4. Paresia facial	Normal	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír)	1
	Paresia total de la musculatura facial inferior	2
	Paresia total de la musculatura facial superior e inferior	3
5. Paresia de las extremidades superiores (ES) <i>Levantar las ES a 45° si en decúbito o a 90° si sentado.</i> <i>Se puntúa cada lado por separado</i> <i>El 9 no contabiliza en el cómputo total</i>	Mantiene la posición 10°	0
	Claudica en menos de 10° sin llegar a tocar la cama	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10° Hay movimiento pero no vence la gravedad	2
	Parálisis completa	3
	Extremidad amputada o inmovilizada	4
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) <i>Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30°.</i> <i>Se puntúa cada lado por separado.</i> <i>El 9 no contabiliza en el cómputo total.</i>	Mantiene la posición 5°	0
	Claudica en menos de 5° sin llegar a tocar la cama	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5°	2
	Hay movimiento pero no vence la gravedad	3
	Parálisis completa	4
7. Ataxia de las extremidades <i>Dedo-nariz y talón-rodilla.</i> <i>Si déficit motor impide medir la dismetría: 0 puntos</i>	Normal	0
	Ataxia de una de las extremidades	1
	Ataxia de las dos extremidades	2
8. Sensibilidad <i>Si obnubilado evaluar la retirada a estímulo doloroso.</i> <i>Si déficit bilateral o coma: 2 puntos</i>	Normal	0
	Leve o moderada hipoestesia	1
	Anestesia	2
9. Lenguaje <i>Si coma: 3 puntos</i> <i>Si Intubación o anartria: explorar escritura</i>	Normal	0
	Afasia leve o moderada	1
	Afasia grave, no posible entenderse	2
	Afasia global o en coma	3
10. Disartria <i>Si afasia: 3 puntos</i>	Normal	0
	Leve, se le puede entender	1
	Grave, ininteligible o anartria	2
	Intubado (no puntúa)	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención <i>Si coma: 2 puntos</i>	Normal	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad	2

ANEXO 3

PATRONES TIBI (THROMBOLYSIS IN BRAIN ISCHEMIA)	
0	Ausencia de flujo, señal ausente
1	Mínimo flujo, espículas sistólicas de duración y velocidad variables sin señal diastólica
2	Velocidades disminuidas con patrón de baja pulsabilidad < 1.2 por alteración del flujo proximal
3	Patrón de resistencia distal con Vm < 30% de la Vm contralateral
4	Patrón de estenosis: Vm > 80cm/sg y >30% de la Vm contralateral
5	Patrón normal comparable al lado contralateral

ANEXO 4

PATRONES TICI (THROMBOLYSIS IN CEREBRAL ISCHEMIA)	
0	Ausencia de perfusión distal al punto de obstrucción
1	Perfusión mínima más allá de la obstrucción inicial pero sin relleno de las ramas distales
2A	Perfusión incompleta o enlentecida de menos de la mitad del territorio vascular de la arteria ocluida
2B	Perfusión incompleta o enlentecida de la mitad o más de la mitad del territorio vascular de la arteria ocluida
3	Perfusión completa con relleno de todas las ramas distales

ANEXO 5

ESCALA RANKIN MODIFICADA (mRS)	
0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas. Capaz de realizar su trabajo y actividades habituales sin limitaciones
2	Discapacidad leve: incapaz de realizar todas sus actividades previas, pero puede valerse por sí mismo sin necesidad de ayuda
3	Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona
4	Discapacidad moderadamente grave: Incapaz de caminar sin ayuda y dependiente para actividades básicas de la vida diaria. No precisa de supervisión continua
5	Discapacidad grave: Totalmente dependiente, en cama e incontinente. Requiere asistencia continuada
6	Muerte

