



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## **TESIS DOCTORAL**

### **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

*Programa de Doctorado en Ciencias del Deporte*

---

# **TERAPIA ESPEJO Y TELEASISTENCIA CON UN PROGRAMA DE ACTIVIDAD FÍSICA PARA LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL DEL ICTUS ISQUÉMICO**

*Autor/a:*

Dra. D<sup>a</sup>. Ana Belén Gámez Santiago

*Directores/as:*

Dr. D. Juan José Hernández Morante

Dr. D. Carlos Manuel Martínez Cáceres

Dra. D<sup>a</sup>. Noelia González Gálvez

*Murcia, julio de 2023*





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

**TESIS DOCTORAL**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

*Programa de Doctorado en Ciencias del Deporte*

---

**TERAPIA ESPEJO Y TELEASISTENCIA CON UN PROGRAMA  
DE ACTIVIDAD FÍSICA PARA LA RECUPERACIÓN  
FUNCIONAL DEL ICTUS ISQUÉMICO**

*Autor/a:*

Dra. D<sup>a</sup>. Ana Belén Gámez Santiago

*Directores/as:*

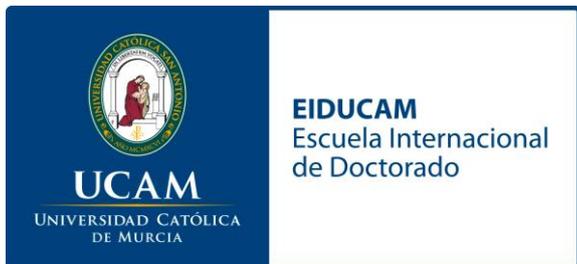
Dr. D. Juan José Hernández Morante

Dr. D. Carlos Manuel Martínez Cáceres

Dra. D<sup>a</sup>. Noelia González Gálvez

*Murcia, julio de 2023*





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Juan José Hernández Morante, el Dr. Carlos Manuel Martínez Cáceres, y la Dra. D<sup>a</sup>. Noelia González Gálvez, como Directores<sup>(1)</sup> de la Tesis Doctoral titulada “TERAPIA ESPEJO Y TELEASISTENCIA CON UN PROGRAMA DE ACTIVIDAD FÍSICA PARA LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL DEL ICTUS ISQUÉMICO” realizada por D<sup>a</sup>. Ana Belén Gámez Santiago en el Programa de Doctorado en Ciencias del Deporte, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 15 de septiembre de 2023.

<sup>(1)</sup> Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.



## RESUMEN

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término ictus en 1978 como un síndrome clínico de origen vasculogénico caracterizado por signos de cambios locales o globales en la función cerebral. Esta enfermedad tiene una elevada mortalidad, aunque debido a los avances tecnológicos, ésta se va reduciendo, a la vez que se incrementa la morbilidad, en especial la hemiplejía post-ictus. La parálisis producida por las lesiones neuronales del accidente vascular provoca una limitación para actividades básicas de la vida diaria, y mucho más para la realización de actividades instrumentales como la práctica de ejercicio físico, lo que a su vez repercute en un retraso de la recuperación funcional del paciente. Esta situación es especialmente grave en personas de edad avanzada; sin embargo, las intervenciones terapéuticas en esta población son escasas. Anteriormente, fuimos capaces de desarrollar una terapia de rehabilitación mediante una técnica de biofeedback, pero siguen siendo necesarias nuevas intervenciones que permitan mejorar la calidad de vida de estas personas. Por todo ello, el objetivo de la presente tesis doctoral ha sido comprobar, mediante dos ensayos clínicos, la eficacia de diferentes intervenciones para la mejora funcional de pacientes de edad avanzada con hemiplejía post-ictus, con énfasis en un programa de actividad física realizado por tele-asistencia.

**Metodología:** En la presente Tesis Doctoral hemos realizado dos ensayos clínicos preliminares, a doble ciego y aleatorizados. En el primero, se ha estudiado los beneficios de la terapia espejo intensiva respecto a la terapia espejo convencional. Por otro lado, en un segundo ensayo clínico se han analizado los beneficios de un programa de actividad física. Debido a las consecuencias del confinamiento por COVID-19, la terapia de actividad física se realizó por teleasistencia.

**Resultados:** Los datos derivados del primer ensayo clínico nos han permitido demostrar que la terapia espejo intensiva fue más eficaz que las pautas terapéuticas convencionales. Centrándonos en el programa de actividad física, los datos indican una recuperación funcional mayor en el grupo de intervención que en el grupo control, tal y como se ha podido demostrar tanto en la actividad electromiográfica muscular como en las pruebas funcionales.

**Conclusión:** En definitiva, la combinación de terapias convencionales y el fomento de la actividad física por teleasistencia en estos pacientes, a pesar de sus limitaciones funcionales, es de gran utilidad, precisamente para una recuperación funcional precoz, que permita una mejor calidad de vida.

**PALABRAS CLAVE:**

Cerebrovascular, edad avanzada, ictus, acondicionamiento deportivo, flacidez, movilidad, tele terapia.

## ABSTRACT

**Background:** The term stroke was defined by the World Health Organisation (WHO) in 1978 as a clinical syndrome of vascular origin, characterised by signs of focal or global alteration of brain functions of rapid evolution, lasting more than 24 hours or leading to death. This disease has a high mortality rate, although it is decreasing due to technological advances, while morbidity is increasing, especially the post-stroke hemiplegia sequelae. The paralysis produced by the neuronal lesions of the vascular accident causes a limitation in basic activities of daily living, and even more so in conducting instrumental activities such as physical exercise, which in turn has repercussions on the patient's functional recovery. This situation is particularly serious in the elderly; however, therapeutic interventions in this population are scarce. Previously, we were able to develop a rehabilitation therapy using a biofeedback technique, but new interventions are still needed to improve the quality of life of these people. For all these reasons, the objective of this doctoral thesis has been to verify, through two clinical trials, the effectiveness of different interventions for the functional improvement of elderly patients with post-stroke hemiplegia, with emphasis on a physical activity program carried out by tele-assistance.

**Methods:** In this Doctoral Thesis we have carried out two preliminary clinical trials, double-blind and randomized. In the first, the benefits of intensive mirror therapy compared to conventional mirror therapy have been studied. On the other hand, in a second clinical trial the benefits of a physical activity program have been analysed. Due to the consequences of confinement due to COVID-19, physical activity therapy was carried out via telecare.

**Results:** The data derived from the first clinical trial have allowed us to demonstrate that intensive mirror therapy was more effective than conventional therapeutic regimens. Focusing on the physical activity program, the data indicate greater functional recovery in the intervention group than in the control group, as has been demonstrated both in muscle electromyographic activity and in functional tests.

**Conclusion:** In short, the combination of conventional therapies and the promotion of physical activity by tele-assistance in these patients, despite their functional limitations, is very useful for early functional recovery, which allows a better quality of life.

**KEY WORDS:**

Stroke, older adults, cerebrovascular disease, hemiparesis, physical exercise, mobility, tele-assistance.

## AGRADECIMIENTOS

Estas líneas fueron sin duda las más complejas de escribir y estar hoy aquí es el resultado de una maravillosa acumulación de coincidencias para guiar cada paso de este proyecto, que comenzó en 2019 cuando la covid-19 cambió nuestro paradigma de trabajo y nos obligó a reinventarnos y crear nuevas perspectivas sobre el tratamiento diseñado para mejorar las capacidades físicas de nuestros pacientes más vulnerables.

Todo este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, especialmente de mis padres, quienes me enseñaron el valor de la perseverancia y el trabajo duro. También me gustaría mencionar a mi padre, quien aunque no está físicamente aquí ha estado allí para apoyarme y animarme mentalmente durante este viaje, como lo ha estado desde que tengo uso de razón.

A continuación, le dedico este proyecto especialmente a mi hermana María José, que se convirtió en ángel demasiado pronto. A ella le dedico cada rincón de mis palabras por su apoyo en todo mi proyecto de vida personal y profesional, por ser como fue en su vida terrenal y por convertirse junto a mi padre en la fuente de luz que ilumina cada día mi camino, y de fuerza para afrontar las pruebas que la vida me imponga.

A mi madre, por su resistencia, aguante, constancia, perseverancia, disposición y compañerismo en todos los caminos de este proyecto, por su lucha constante con la vida y los difíciles caminos que les toca vivir.

Agradezco a mis padres la lealtad que me inculcaron, ya que esta fue la clave para mantener mi fe en la vida hasta el resultado final, que hizo posible este ambicioso proyecto. Gracias a mi gran familia, en especial a mi Tata.

Por último y no menos relevante a mis directores Noelia González, Juanjo Hernández y Carlos Martínez que con los años que llevamos juntos siempre han estado incondicionalmente, haciendo el camino muy fácil y convirtiendo el aprendizaje en algo sencillo... ahí está la clave de los buenos profesores...llegareis lejos porque sois únicos.

Sin vosotros nada sería igual.



## ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	9
<b>I - INTRODUCCIÓN</b> .....	27
<b>1.1. Ictus: definición y fisiopatología de la enfermedad</b> .....	27
1.1.1. Accidente cerebrovascular o ictus.....	27
1.1.2. Cambios bioquímicos y celulares post-ictus .....	30
1.1.2.1. Alteraciones morfológicas y funcionales de las células cerebrales .....	30
1.1.2.2. Factores inflamatorios implicados en el ictus .....	32
<b>1.2. Incidencia del ictus y su repercusión en el gasto sanitario</b> .....	35
<b>1.3. Prevención y Tratamiento del ictus</b> .....	38
1.3.1. Factores de riesgo de padecer ictus .....	38
1.3.1.1. Factores de riesgo no modificables.....	39
1.3.1.2. Factores de riesgo modificables .....	40
1.3.2. Estrategias de prevención del ictus .....	42
1.3.2.1. Prevención de los factores de riesgo del ictus.....	42
1.3.2.2. Prevención de las consecuencias del ictus .....	44
1.3.3. Tratamiento del ictus .....	45
<b>1.4. Clasificación causal y Funcional del ictus</b> .....	47
1.4.1. Clasificación causal .....	47
1.4.2. Clasificación funcional .....	48
<b>1.5. Consecuencias clínicas del ictus</b> .....	50
<b>1.6. Definición y clasificación de envejecimiento</b> .....	53

---

1.6.1.	Anciano frágil .....	54
<b>1.7.</b>	<b>Actividad física en adultos mayores.....</b>	<b>57</b>
1.7.1.	Efectos del envejecimiento sobre la condición física del adulto mayor ..	57
1.7.2.	Beneficios de la actividad física en el adulto mayor. ....	58
1.7.3.	Programas de actividad física en el adulto mayor .....	59
1.7.4.	Beneficios de la actividad física en personas de edad avanzada.....	60
<b>1.8.</b>	<b>Actividad física e Ictus .....</b>	<b>62</b>
1.8.1.	Efecto neuroprotector de la actividad física-.....	63
1.8.2.	Relación entre el ictus y los factores de crecimiento. ....	64
<b>1.9.</b>	<b>Rehabilitación del paciente mayor post-ictus.....</b>	<b>66</b>
1.9.1.	Terapia espejo .....	67
1.9.2.	Electromiografía de superficie (sEGM):.....	70
1.9.3.	Tele-rehabilitación y actividad física.....	73
<b>II -</b>	<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>77</b>
<b>III -</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
<b>3.1.</b>	<b>OBJETIVOS GENERALES .....</b>	<b>81</b>
<b>3.2.</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>81</b>
<b>IV -</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1.</b>	<b>DISEÑO GENERAL DE LA TESIS.....</b>	<b>85</b>
<b>4.2.</b>	<b>DISEÑO Y FASE I.....</b>	<b>86</b>
4.2.1.	Participantes.....	87
4.2.2.	Intervenciones.....	88
4.2.2.1.	Fisioterapia convencional.....	88
4.2.2.2.	Terapia de espejo.....	88
4.2.3.	Medidas .....	89
4.2.4.	Análisis estadístico.....	89
<b>4.3.</b>	<b>DISEÑO Y FASE II. ....</b>	<b>91</b>

ÍNDICE GENERAL	15
4.3.1. Diseño y participantes .....	91
4.3.2. Mediciones de actividad electromiográfica y fuerza de la mano .....	93
4.3.3. Pruebas funcionales .....	94
4.3.4. Análisis estadístico.....	95
<b>V - RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
<b>5.1. Estudio fase 1. Efecto de la terapia de espejo intensiva versus convencional (Registro Clinicaltrials.gov #NCT04668963).....</b>	<b>99</b>
<b>5.2. Estudio Fase 2. Efecto de un programa de telerehabilitación por actividad física (Registro Clinicaltrials.gov #NCT06048432) .....</b>	<b>102</b>
5.2.1. Resultados generales sobre los participantes .....	102
5.2.2. Efecto de la intervención sobre los parámetros operativos de las extremidades paréticas.....	105
5.2.3. Efecto de la intervención sobre las medidas de actividad funcional de los participantes.....	107
<b>VI - DISCUSIÓN.....</b>	<b>111</b>
<b>6.1. Acerca de la fase 1. ....</b>	<b>111</b>
<b>6.2. Acerca de la fase 2 .....</b>	<b>114</b>
<b>VII - CONCLUSIONES .....</b>	<b>123</b>
<b>VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>127</b>
<b>IX - ANEXOS .....</b>	<b>163</b>



**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

**AHA**, American Heart Association

**AIVD**, Actividades instrumentales de la vida diaria

**AVD**, Actividad de la vida diaria

**BF**, Biorretroalimentación

**CIF**, Clasificación Internacional de Funcionamiento

**CIF**, Discapacidad y salud

**ECV**, Enfermedad cerebrovascular

**EMG**, Electromiograma

**FM**, Fugl- Meyer Assessment

**FMA-LE**, Fugl- Meyer Assessment for the lower extremity

**FMA-UE**, Fugl- Meyer Assessment for the upper extremity

**IMC**, Índice de Masa Corporal

**INE**, Instituto Nacional de Estadística

**MMII**, Miembros inferiores

**MMSS**, Miembros superiores

**MT**, Terapia espejo

**SOC**, Stroke Outcome Clasification

**TAC**, Tomografía axial computarizada

**TP**, Telefisioterapia



## ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fotografía de TAC ( Tomografía axial computerizada) donde se demuestra una hemorragia (asterisco), consecuencia de un problema en el llenado, seguramente por un alto grado de estenosis en el punto de ramificación de la arteria cerebral derecha.....	27
Figura 2. Mecanismos patológicos y tipos de ictus. Fuente: Fuente: Kuriakose and Chao, 2020. doi:10.3390/ijms21207609 .....	29
Figura 3. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en España. Fuente SEC. ...	35
Figura 4. Terapias para el paciente con ictus. Las intervenciones empiezan con la prevención, mediante el manejo de los factores de riesgo, hasta la rehabilitación. Fuente: Kuriakose and Chao, 2020. doi:10.3390/ijms21207609 .....	46
Figura 5. Factores pronósticos de recuperación funcional del ictus. Cronograma de la evolución tras el ictus.....	51
Figura 6. Beneficios del ejercicio físico en personas que padecen un ictus. De Wang et al. 2020.....	63
Figura 7. Sesión de terapia espejo. El miembro parésico se oculta tras un espejo, mientras el paciente realiza ejercicios con la mano sana, que se encuentra delante del mismo, de manera que el paciente pueda observar su reflejo mientras realiza el ejercicio. ....	69
Figura 8. Demostración práctica de una electromiografía de superficie (sEGM) en el brazo de un paciente. Cuando se activa un grupo muscular, el aparato muestra un patrón de actividad eléctrica que es registrado e interpretado por el terapeuta. Fuente: <a href="https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100136/">https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100136/</a> .....	71
Figura 9. Sistema de sEGM con biofeedback (MyoBoy©) para uso doméstico. La actividad muscular se identifica mediante una señal luminosa, de intensidad escalable. Fuente: <a href="https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00906">https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00906</a> . ....	72

---

Figura 10. Trabajo con terapia espejo en las instalaciones donde se ha llevado a cabo el presente proyecto. Fuente: elaboración propia.....	85
Figura 11. Dispositivo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (Neurotrans Myoplus 2 Pro System, Verity Medical Ltd, UK, y ejemplo de estimulación por biofeedback.....	93
Figura 12. Efecto de la terapia espejo sobre la actividad electromiográfica del miembro parético. ....	99
Figura 13. Efecto de la terapia de espejo en el índice de Barthel (2a), la fuerza de prensión manual (2b) y la puntuación de Fugl-Meyer (2c). Los diagramas de barras (lado izquierdo) representan los valores medios al inicio y al final de la intervención. El cambio en los diferentes parámetros se muestra en los recuadros de la derecha. Los datos representan la media $\pm$ sd. Las diferencias estadísticas se analizaron mediante un ANCOVA de medidas repetidas. *** $p < 0,001$ . ....	101
Figura 14. Flujo de los pacientes en esta fase del estudio.....	103
Figura 15. Cambios (valor final – valor basal) en la actividad electromiográfica del miembro superior parético (A) y miembro inferior (B) y en la fuerza de prensión manual (C). Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante ANCOVA de medidas repetidas de dos vías. *** denota un valor de $p < 0,001$ . NS denota diferencias no estadísticamente significativas .....	106
Figura 16. Cambios (valor final – valor basal) en la puntuación de la prueba funcional de Fugl-Meyer del miembro superior (A) y miembro inferior (B) parético y en la puntuación del índice de Barthel (C) y la puntuación de la prueba SPPB (D). Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante ANCOVA de medidas repetidas de dos vías. *** denota un valor de $p < 0,001$ . NS denota diferencias no estadísticamente significativas. ....	108

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Factores proinflamatorios y antiinflamatorios implicados en el proceso de inflamación post-ictus .....	33
Tabla 2. Factores de riesgo implicados en el proceso de inflamación post-ictus ...	42
Tabla 3. Sistemas de clasificación del ictus. Fuente: Kim & Kim 2014. Disponible en: <a href="https://www.j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2014.16.1.8">https://www.j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2014.16.1.8</a> .....	47
Tabla 4. Escala de cribaje NIH-SS y su relevancia clínica.....	49
Tabla 5. Características del estudio de los participantes con actividad física .....	104



**ÍNDICE DE ANEXOS**

ANEXO 1. Visto bueno Comité de Ética para la presente Tesis Doctoral..... 163  
ANEXO 2. Publicación European Journal of Neurology..... 163



# I – INTRODUCCIÓN

---



## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1. ICTUS: DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

#### 1.1.1. Accidente cerebrovascular o ictus

Se utiliza el término enfermedad cerebrovascular (ECV) para referirse a cualquier perturbación, ya sea temporal o permanente, en una o más regiones del cerebro debido a un problema en la circulación sanguínea cerebral (1). Un ictus se define como una ECV derivado de la pérdida de irrigación a una parte del encéfalo debido a un daño vascular y que provoca un daño al tejido encefálico (Figura 1).

*Figura 1. Fotografía de TAC ( Tomografía axial computerizada) donde se demuestra una hemorragia (asterisco), consecuencia de un problema en el llenado, seguramente por un alto grado de estenosis en el punto de ramificación de la arteria cerebral derecha*



El ictus es un trastorno neurológico caracterizado por la obstrucción de los vasos sanguíneos del cerebro, normalmente como consecuencia de una isquemia o estrechamiento de alguna de las arterias del cerebro. En los vasos isquémicos se forman coágulos en el cerebro que interrumpen el flujo sanguíneo hacia los

tejidos neuronales, obstruyendo las arterias y provocan la rotura de los vasos sanguíneos, lo que da lugar a hemorragias.

Como consecuencia de la isquemia en las arterias neuronales, se produce una falta de oxígeno y de nutrientes a los tejidos neuronales, lo que provoca la muerte súbita de las células cerebrales. El ictus también puede provocar depresión y demencia. Hasta que se publicó la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11) en 2018, el ictus se había clasificado tradicionalmente como una enfermedad de los vasos sanguíneos, considerando el ictus como una enfermedad vascular. En esta nueva clasificación de 2011, se reconoce por primera vez la verdadera naturaleza e importancia del ictus en la CIE-11; de este modo, en la actualidad se clasifica en el capítulo neurológico(2,3) .

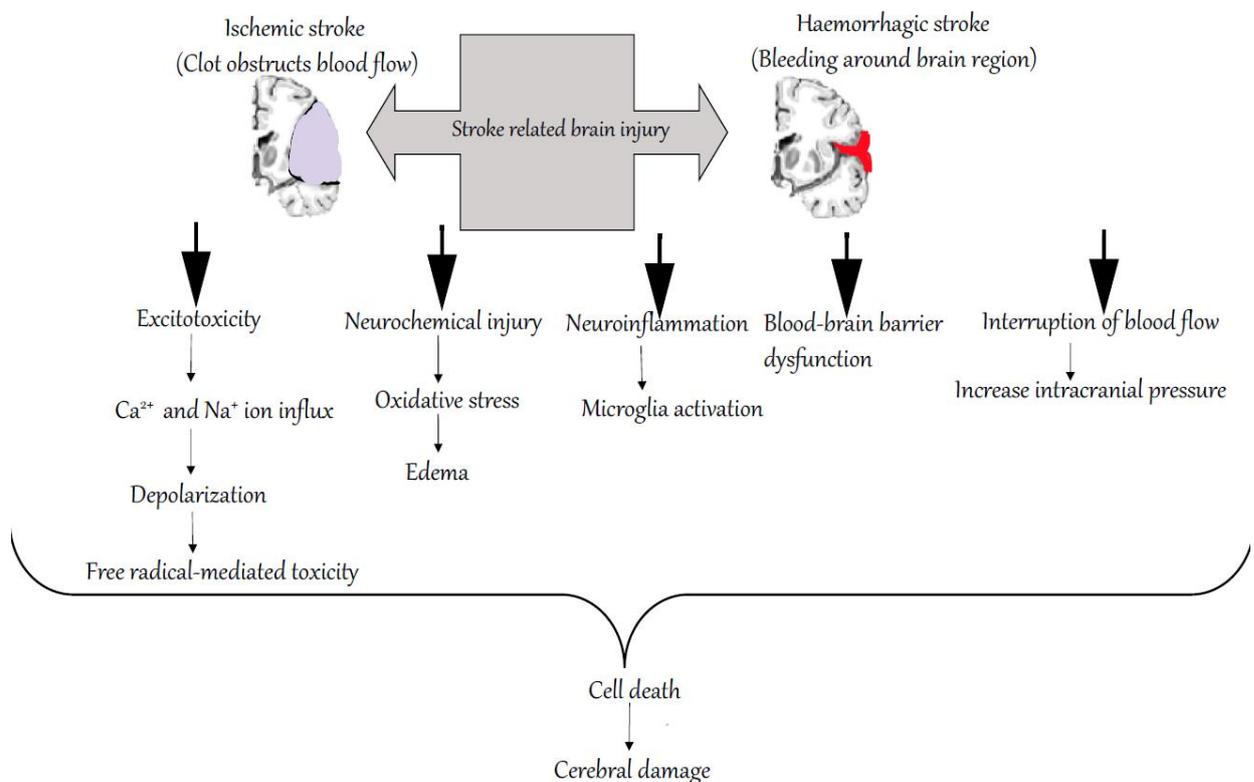
A modo de recordatorio anatómico, el flujo sanguíneo al cerebro está gestionado por dos arterias carótidas internas en sentido anterior y dos arterias vertebrales en sentido posterior. Podemos diferenciar dos grandes tipos de ictus: el ictus isquémico está causado por un déficit de suministro de sangre, y por tanto de oxígeno y nutrientes, al cerebro; por otra parte, el ictus hemorrágico está causado por una hemorragia causada por la rotura de una de las arterias

Los ictus isquémicos, es decir, los producidos por oclusiones isquémicas, causan alrededor del 85% de los casos de ictus, y el resto se debe a hemorragias intracerebrales. La oclusión isquémica genera condiciones trombóticas y embólicas en el cerebro (4). En la trombosis, el flujo sanguíneo se ve afectado por el estrechamiento de los vasos debido a la aterosclerosis. La placa aterosclerótica disminuye el espacio intravascular y forma coágulos, lo que provoca lo que se denomina ictus trombóticos. Existe otro tipo de ictus isquémico, el ictus embólico, que se debe a una falta de riego sanguíneo inducido por una embolia. Como veremos más adelante, la falta de oxígeno produce una necrosis neuronal de grandes regiones cerebrales, y se produce un edema con extravasación del espacio extracelular (5).

Por tanto, la mortalidad y la morbilidad del ictus no se debe sólo a la obstrucción arterial, sino que otros factores como la inflamación, el fallo energético, la pérdida de la homeostasis, la acidosis, el aumento de los niveles de calcio intracelular, la excitotoxicidad y la pérdida de la función neuronal, que van a influir negativamente sobre las personas afectadas (6,7).

Por otra parte, el ictus hemorrágico es mucho menos frecuente, y representa aproximadamente el 10-15% de los casos de accidente cerebrovascular, aunque es cierto que este tipo tiene una mortalidad mucho mayor que el isquémico. Cuando ocurre un ictus hemorrágico, diversos factores como el estrés en el tejido cerebral y las lesiones internas, por ejemplo tras un trauma por contusión, provocan la rotura de los vasos sanguíneos(8). Al igual que con el ictus isquémico, podemos diferenciar dos tipos, según se localice la hemorragia intracerebral o en la región subaracnoidea. En la primera de ellas, los vasos sanguíneos se rompen y provocan una extravasación de sangre en el cerebro. Las principales causas suelen ser la hipertensión intracraneal, alteraciones estructurales de la vascularización o un efecto tóxico por dosis elevadas de anticoagulantes y otros agentes trombolíticos. En la hemorragia subaracnoidea, la sangre se acumula en el espacio subaracnoideo del cerebro debido a un traumatismo craneal o un aneurisma cerebral (Figura 2)(9) .

Figura 2. Mecanismos patológicos y tipos de ictus. Fuente: Fuente: Kuriakose and Chao, 2020. doi:10.3390/ijms21207609



## **1.1.2. Cambios bioquímicos y celulares post-ictus**

### *1.1.2.1. Alteraciones morfológicas y funcionales de las células cerebrales*

Cuando se produce una interrupción del flujo sanguíneo en el cerebro, es decir, cuando ocurre un ictus, suceden una serie de cambios estructurales, celulares y morfológicos en el cerebro como consecuencia de dicho evento. Los distintos tipos celulares se ven afectados de forma muy similar en función de la severidad y el tiempo de la hipoxia. Así, la isquemia que se produce como consecuencia de la lesión vascular afecta a las neuronas, las células de glía, y las células vasculares (10)

Si nos centramos en el sistema neuronal, alrededor de la zona isquémica se produce un proceso de muerte celular por necrosis, tal y como se ha podido evidenciar en estudios previos donde tanto el cuerpo como los axones de la neurona desaparecen a nivel histológico(11) . También se ha observado un cierto grado de inflamación a nivel neuronal, pero esto ocurre en las neuronas de mayor tamaño. Las propias células sufren otros cambios intracelulares, como un aumento de la vascularización y/o desestructuración del núcleo, pero su implicación está fuera del alcance del presente trabajo. Además, en las neuronas de la región peri-isquémica que sobreviven sufren otras transformaciones morfológicas. Estas neuronas se distorsionan y condensan. Como ocurre con las neuronas, se han descrito lesiones similares en las células de glía (astrocitos, oligodendrocitos y células microgliales (12)

La región cerebral que sufre la isquemia se le denomina zona de penumbra. Aunque en esta región se localizan las neuronas afectadas, también aparecen unas zonas que contienen neuronas que han sobrevivido la hipoxia, denominadas "neuronas rojas" o "neuronas isquémicas". Curiosamente, aunque estas neuronas sufren cambios importantes, como por ejemplo una destrucción de los ribosomas citoplasmáticos, mantienen la capacidad de conducir la señal eléctrica.

Otra característica del ictus es la infiltración de células del sistema inmunitario anómalas, es decir, que en situaciones normales no se encuentran en el cerebro (13). La necrosis neuronal induce la liberación de factores quimiotácticos que atrae a estas células inmunitarias. Estas células se infiltran a través de los vasos vasculares cerebrales, y parece ser un indicador de la severidad del ictus, en la medida de que, a mayor infiltración del sistema

inmunitario, mayor severidad del ictus (14). Esta infiltración se produce gracias a un aumento de la permeabilidad tanto de los vasos que irrigan el cerebro, como de la propia barrera hematoencefálica, un fenómeno que ocurre sobre todo en la zona de penumbra. Como consecuencia de este aumento de permeabilidad, con frecuencia se extravasa líquido plasmático y se produce un edema perivascular. Este proceso ocurre de forma rápida, y en sólo cuatro-seis horas después del evento se produce la mayor afluencia celular, y entre uno y dos días después del accidente cerebrovascular es cuando se produce el edema de mayor tamaño, pudiendo aumentar el volumen de agua extravasada en más de un 100% (15)

Durante los primeros días posteriores al ictus, el infiltrado leucocitario, y por tanto, el estímulo de la inmunidad celular apenas se aprecia, pero sí se van a ver muy afectados los astrocitos, que aumentan su actividad de forma súbita, proceso conocido como astrogliosis, y es un proceso común siempre que hay daño neuronal por cualquier causa, traumática, vascular, (16) . Como sabemos, los astrocitos son células del sistema nervioso con funciones tan diversas como la regulación del flujo sanguíneo, regulación del transporte de metabolitos energéticos y también colabora en la regulación de los procesos sinápticos (17) . Sin embargo, cuando se produce un ictus, estas células sufren cambios bioquímicos y estructurales. De hecho, estos cambios estructurales son los responsables de las cicatrices que se forman en la zona de penumbra. Estas cicatrices en principio son útiles, ya que su fin es limitar tanto la inflamación como disminuir el riesgo de infección. Es decir, aunque la cicatriz limita la funcionalidad cerebral, asegura la supervivencia de la persona que padece el ictus (18).

Por último, es importante destacar la implicación en la fisiopatología del ictus de un tipo celular específico del sistema neuronal, como son las células microgliales, denominadas también como macrófagos neuronales. Al igual que los otros tipos celulares, la microglía también sufre alteraciones tras un ictus isquémico. Estas células aumentan drásticamente su tamaño, como consecuencia de un aumento de la producción de factores inflamatorios, pero este aspecto se comentará en detalle en el siguiente apartado (19).

### 1.1.2.2. Factores inflamatorios implicados en el ictus

Como acabamos de comentar, las células microgliales van a producir una serie de factores inflamatorios como respuesta al ictus. Entre estos factores se producen proteínas como las citoquinas, quimiocinas, proteasas, especies reactivas de oxígeno (ROS), prostaglandinas, y otros metabolitos(20) . El objetivo de estos factores es la degradación del tejido neuronal dañado, pero esto depende en gran medida de la magnitud de la lesión neuronal.

Cuando un paciente padece un ictus, se produce un proceso inflamatorio que suele ocurrir entre los cuatro-ocho días post-ictus, en donde su cerebro muestra signos de daño neuronal, que se producen no sólo en la zona de penumbra donde se ha producido la lesión isquémica, sino que también se observan lesiones fuera de esta región, lo que indica que la respuesta inflamatoria es muy potente. Es importante comentar que las neuronas de la materia gris son más susceptibles a los daños inflamatorios derivados de la isquemia que las neuronas de la materia blanca, lo que podría explicar en parte las lesiones derivadas del ictus (21). La necrosis o muerte neuronal es más común en el primer-segundo día post-ictus, sin embargo, conforme aumenta la supervivencia del paciente, el número de neuronas necróticas disminuye, es decir, las personas que fallecen al segundo día tienen mayor necrosis neuronal que las que mueren al tercer día, y éstas más que las que fallecen el cuarto día, y así sucesivamente. Por tanto, el grado de necrosis neuronal el primer-segundo día post-ictus es un buen indicador de supervivencia en estos pacientes.

Por tanto, podemos afirmar entonces que en las personas que sobreviven, las lesiones son derivadas en gran medida por la reacción inflamatoria en el cerebro inducida por la isquemia. Hemos comentado que esta reacción inflamatoria está mediada por las células de la microglía, sin embargo, los astrocitos también secretan otros factores como la GFAP (*glial-fibrillar acid protein*) y otros factores inflamatorios (22).

Además de las células del sistema nervioso, otras células inmunitarias influyen en el proceso inflamatorio. Las primeras células que migran a la lesión neuronal son los polimorfonucleares neutrófilos. Estas células producen unas proteínas denominadas metaloproteasas (MMP) y óxido nítrico, un potente vasodilatador. Este es un proceso en cierto modo contradictorio, ya que al aumentar la dilatación, aumenta la hemorragia, pero a su vez, favorece la

permeabilidad vascular y el acceso de otras células inmunitarias(23) . Tras la invasión leucocitaria, otros leucocitos como los monocitos que atraviesan también la barrera hematoencefálica. El papel de estas células es muy diverso, ya que los macrófagos pueden secretar moléculas tanto antiinflamatorias (IL-10) como proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )(24). Los monocitos, al llegar a la zona de la lesión, se transforman en macrófagos; por tanto, los macrófagos que migran del sistema vascular periférico producen las mismas citoquinas que acabamos de comentar, junto a otros factores como el factor TGF- $\beta$ .

Los linfocitos también migran al cerebro tras un ictus isquémico. La investigación se ha centrado en las células T, ya que muchos tipos se han asociado a la respuesta a la isquemia. De gran interés son las células CD4+, CD8+ y  $\gamma\delta$ T, que liberan citocinas como IFN- $\gamma$  e IL-17 que son perjudiciales para el cerebro. Sin embargo, los linfocitos T reguladores también pueden producir proteínas con propiedades antiinflamatorias, como la IL-10(22).

En la **Tabla 1** se resumen algunas de las citoquinas implicadas en el proceso de inflamación. Como vemos, todavía no se puede afirmar si la liberación de estos factores es beneficiosa o perjudicial para la progresión del paciente con ictus, pero no cabe duda de que es un aspecto de gran relevancia para futuras vías terapéuticas de estos pacientes.

*Tabla 1. Factores proinflamatorios y antiinflamatorios implicados en el proceso de inflamación post-ictus*

<b>Moléculas proinflamatorias</b>	<b>Moléculas antiinflamatorias</b>	<b>Moléculas con papel dual</b>
IL-1 $\alpha$	IL-10	TNF- $\alpha$
IL-1 $\beta$	TGF- $\beta$	MMP-9
E-Selectin	TIPE-2	P-Selectin
ICAM-1	IGF-1	
VCAM-1		
MCP-1		
MIP-1 $\alpha$		
CX3CL1		

El proceso de inflamación está mediado por estos factores denominados citoquinas, pero a su vez, la producción de estos factores está regulada por unas vías de señalización. Entre ellas, cabe destacar la vía del *Toll-like Receptor* (TLR), la

vía de las *Mitogen-activated Protein Kinases* (MAPK) y la vía del *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B). Por ejemplo, en modelos animales, se ha podido demostrar que los ratones *knock-out* para los receptores TLR sufren menos daño neuronal en caso de isquemia cerebral (25), aunque su papel no es del todo claro, ya que otros estudios han mostrado que la activación de los TLR puede ejercer una acción neuroprotectora (26). En cualquier caso, lo que sí parece patente es que la activación de la vía TLR inhibe la ruta NF- $\kappa$ B, lo que produce un aumento de la síntesis de TNF- $\alpha$ (18), que se asocia a un aumento de la expresión de IFN- $\beta$ (27).

Como hemos comentado, la ruta de la MAPK también interviene en el proceso inflamatorio asociado al ictus, ya que esta ruta se activa tras la hipoxia. Al igual que con la ruta TLR, la inhibición en modelos animales de esta ruta también disminuye la inflamación, y, por tanto, las consecuencias del ictus en modelos animales(28), sin embargo, otros trabajos también han observado un cierto papel neuroprotector de esta vía, probablemente mediante la inhibición de la apoptosis neuronal mediada por el factor Bcl-2 (29). La identificación de los cambios que experimentan las células tras la isquemia, especialmente los cambios de señalización en el cerebro han sido algunos de los aspectos más difíciles de la investigación sobre el ictus. Una mejor comprensión de los mecanismos que están fuertemente implicados en la patología post-ictus podría contribuir sustancialmente al desarrollo de terapias para el ictus isquémico.

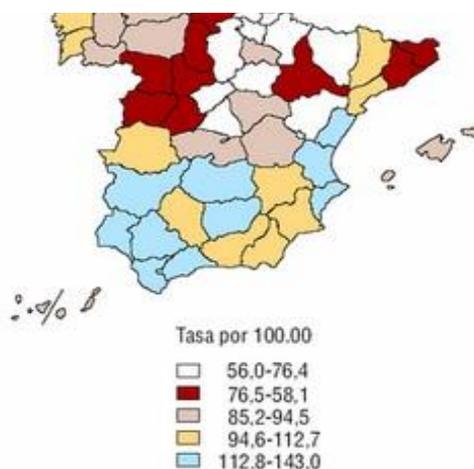
## 1.2. INCIDENCIA DEL ICTUS Y SU REPERCUSIÓN EN EL GASTO SANITARIO

A pesar de la reducción gradual de la morbilidad y mortalidad por accidentes cerebrovasculares gracias a mejoras en la prevención y el control de los factores de riesgo principales, así como avances en la atención aguda, el ictus continúa representando una significativa carga para el sistema de salud a nivel global. Su incidencia, tasa de mortalidad e impacto económico siguen siendo considerablemente altos (30,31), y las previsiones de la OMS indican que la mortalidad seguirá en ascenso (32).

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que la incidencia mundial de ictus es de aproximadamente 200 casos por cada 100.000 habitantes al año, aunque se observan notables variaciones entre distintos países (con una menor incidencia en Europa en comparación con el hemisferio sur). (33,34). En España, la tasa de incidencia de casos de ictus es de 150 por cada 100.000 habitantes al año, con una leve tendencia a ser más frecuente en hombres que en mujeres (35).

La enfermedad cerebrovascular constituye la tercera causa de fallecimiento en el mundo occidental y es la principal responsable de discapacidad física en adultos. Además, ocupa el segundo lugar como causa de demencia. De acuerdo con las estadísticas más recientes del Instituto Nacional de Estadística (INE), el ictus se sitúa como la segunda causa de deceso en España, con un total de 28.855 casos en ambos sexos, y como la primera en mujeres, alcanzando los 16.703 casos. En el contexto español, la tasa de mortalidad por esta enfermedad se eleva al 21-25% durante la fase aguda, siendo más común en casos de origen hemorrágico (50%) que en aquellos de origen isquémico (20-25%). (Figura 3) (36,37).

Figura 3. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en España. Fuente SEC.



Al comparar colectivos poblacionales, parece existir una tendencia hacia una mayor incidencia de ictus según aumenta la edad, un hecho que sucede especialmente a partir de los 55 años (38,39). De hecho, un 75% de los episodios afectan a pacientes frágiles de 65 años; teniendo en cuenta que la pirámide poblacional se ha invertido, y el número de personas mayores se incrementa continuamente, podemos esperar un aumento de casos de ictus en España según avanzan los años.

En este sentido, profundizar en la fisiopatología y el tratamiento del ictus pero centrándonos en rasgos concretos asociados al envejecimiento es esencial para realizar un pronóstico preciso, un abordaje terapéutico adecuado, establecer medidas de prevención, y elaboración de programas de rehabilitación físico-deportiva personalizados para la reducción de las secuelas de esta enfermedad (40).

Todos estos datos evidencian el alcance e importancia de la dimensión epidemiológica del ictus a nivel mundial. Del mismo modo, sus consecuencias para la salud económica y social también son significativas. Los costos de salud social del accidente cerebrovascular varían según el tipo, la intensidad de los recursos, el diagnóstico y tratamiento utilizados y la duración de la estancia hospitalaria (41,42).

Esta elevada incidencia tiene asociado un coste sanitario muy elevado. Según los últimos reportes, los gastos sanitarios derivados de la atención al ictus se calculan que están alrededor del 3-4% del gasto sanitario, que por otra parte debemos diferenciar entre gastos de hospitalización, que suelen ser los que más recursos consumen, y los gastos de rehabilitación. Tras el episodio de ictus, los costes directos sanitarios son inferiores como consecuencia de un menor gasto hospitalario, pero ganando peso los costes de rehabilitación, medicación, y consulta externa. En España, los gastos sanitarios por persona se estiman de aproximadamente 5.000 €/año. De manera global, los gastos sanitarios rondan los 622 M€/año, los costes indirectos 320 M€/año, y los cuidados informales unos 297 M€/año. Por otra parte se prevé que este gasto sanitario aumente en los próximos años, a medida que se incremente el envejecimiento poblacional y en consecuencia, el número de personas en edad de riesgo (43).

Los beneficios económicos de implementar e incluir a los pacientes con ictus, independientemente de su causa, en programas tempranos, intensivos, específicos y sostenidos de ejercicio físico también han quedado demostrados en la fase media de la enfermedad y en sus últimas etapas. Durante las etapas aguda y subaguda, se estima que la inclusión temprana en programas de rehabilitación reducirá la duración de la estancia hospitalaria, reduciendo así los costos, además de mejorar la sarcopenia en el paciente (44,45).

En relación a la insuficiencia de atención especializada, si comparamos la relación entre el coste de las terapias de rehabilitación y los beneficios obtenidos (46,47), si bien estos programas de rehabilitación suelen ser costosos, el gasto suele amortizarse considerando la esperanza de vida de estos pacientes, de manera que en términos de coste-eficacia resultan claramente superiores a tratamientos no específicos.

### 1.3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL ICTUS

En la presente sección vamos a tratar tres aspectos relacionados con el ictus. En primer lugar, abordaremos los factores de riesgo, modificables y no modificables, con el fin de poder explicar con mayor profundidad las estrategias de prevención. Por último, comentaremos algunas de las opciones terapéuticas actuales.

#### 1.3.1. Factores de riesgo de padecer ictus

El ictus es una patología de origen vascular, y como tal, se ha observado como muchas condiciones patológicas y estilos de vida pueden contribuir a aumentar el riesgo de sufrir un ictus. Estos factores generales incluyen, entre otros, la dieta, el hábito tabáquico, la hipertensión y la diabetes. Muchos de estos factores de riesgo implican un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular, que suele ser la mejor forma de evaluar el riesgo de ictus, en el sentido que una dieta desequilibrada, fumar o padecer las patologías antes descritas aumentan la probabilidad de ictus (48).

Como hemos comentado anteriormente, el ictus es una patología que afecta sobre todo a personas de edad avanzada, y en mayor medida a mujeres, aunque existen evidencias de una relación entre el aumento de la tasa de ictus en poblaciones más jóvenes (menores de 50 años) como consecuencia de un aumento de la aparición de estos factores de riesgo tradicionales, sobre todo en relación a la hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes.

En cualquier caso, cuando un paciente joven padece un ictus debemos tener en cuenta la posibilidad de patologías poco frecuentes, (como por ejemplo ocurre con el síndrome antifosfolípido) y otras patologías autoinmunes. Mención especial merecen los pacientes jóvenes fumadores, ya que esto de por sí implica un factor de riesgo. En este grupo de población, la aparición de una alteración metabólica como puede ser la hipercolesterolemia o la hipertensión significa múltiples factores de riesgo presentes. Es difícil establecer cualquier tipo de causalidad directa a partir de la información considerada, pero sin duda existe una correlación entre el aumento de ictus en pacientes más jóvenes y la mayor prevalencia de determinados factores de riesgo a edades más tempranas que no deben ignorarse (49).

En personas mayores, la presencia de estos factores de riesgo también se asocia a la aparición de un ictus. En un estudio llevado a cabo en personas con edades entre los 65 y los 75 años, se pudo poner de manifiesto que la hipertensión fue el factor de riesgo más común. El siguiente factor de riesgo más frecuente fue la fibrilación auricular, seguida de la hipercolesterolemia, la enfermedad coronaria y la diabetes. Otro dato a destacar de dicho estudio es la elevada prevalencia de antecedentes familiares de episodios isquémicos cerebrovasculares de la familia de cada paciente.(50) . La influencia de estos factores de riesgo se ha podido corroborar en estudios posteriores, donde se ha demostrado la relación entre factores como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes (51,52).

Además de estos factores de riesgo relacionados con patologías previas, los hábitos de vida como el patrón dietético, así como un estilo de vida sedentario también puede favorecer la aparición de eventos cardiovasculares e incrementar el riesgo de ictus. A su vez, se ha descrito que la realización de actividad física puede prevenir la aparición de ictus, ya que disminuye tanto el riesgo cardiovascular como el cerebrovascular (53,54). Existen numerosos factores que subyacen sobre el efecto beneficioso del ejercicio, aunque brevemente podemos afirmar que la realización de ejercicio aumenta la expresión de ciertos factores neuroprotectores como la óxido nítrico, un agente con propiedades vasodilatadoras, el BDNF (del inglés *brain-derived neurotrophic factor*), y el IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) (55–57).

Como casi en cualquier otra patología, podemos dividir los factores de riesgo en no-modificables, haciendo referencia a aquellos sobre los que no podemos actuar, y en factores modificables, sobre los que deberíamos centrar los esfuerzos de prevención.

#### 1.3.1.1. *Factores de riesgo no modificables*

Dentro de estos factores, como acabamos de comentar, se encuentran la edad, el sexo, la raza, antecedentes de ictus y los determinantes hereditarios. La edad media de incidencia del ictus se suele ubicar en torno a los 69 años, aunque la incidencia está aumentando en el rango de edad comprendido entre los 20-54 años, probablemente debido al incremento de otros factores como la obesidad, hipertensión y diabetes(58,59). La incidencia es mayor en mujeres, pero esto no

quiere decir que tengan mayor riesgo, sino que al tener mayor supervivencia, en edades avanzadas es más probable que ocurra en una mujer que en un hombre (60). Respecto a la raza, las poblaciones hispana y negra tienen un mayor riesgo de ictus que las raza caucásica (61).

### 1.3.1.2. Factores de riesgo modificables

Estos factores adquieren una mayor relevancia desde un punto de vista de los profesionales de la salud, ya que, con una intervención adecuada, se podría reducir el riesgo de ictus, así como disminuir la severidad de las lesiones. Algunos de los más relevantes son:

*Hipertensión:* quizá sea el factor más importante y el más estudiado. Tener valores elevados de tensión arterial (por encima de 160/90 mmHg) o antecedentes de hipertensión parece incrementar el riesgo de ictus en más de un 50% (62). Por el contrario, una reducción de 5-6 mmHg en la tensión arterial disminuye el riesgo de ictus aproximadamente en un 40%(63) . Del mismo modo, diversos ensayos clínicos han mostrado una reducción de la incidencia del ictus en torno al 40% con el uso de fármacos antihipertensivos (64,65).

*Diabetes mellitus tipo 2:* este tipo de diabetes también aumenta el riesgo de ictus isquémico en un 50%, y aumenta la mortalidad en pacientes que han padecido el ictus en un 20%. Además, los pacientes con diabetes tienen un peor pronóstico y una peor rehabilitación, presentando secuelas graves con mayor frecuencia(66) .

*Hiperlipemia:* tanto presentar valores elevados de colesterol total o LDL-c, como unos niveles disminuidos de HDL-c son factores de riesgo para el desarrollo de ictus. En general, estos síntomas se asocian a la enfermedad vascular, por lo que no es extraño pensar en una isquemia de las arterias cerebrales en pacientes con hiperlipemia(67) . Por tanto, conocer el perfil lipídico de un paciente puede ayudar a determinar a priori el riesgo de ictus. Un trabajo previo ha mostrado que cuando concurren niveles bajos de HDL (<40 mg/dl), altos de triglicéridos (>150 mg/dl) y la hipertensión, el riesgo de muerte por ictus se incrementa en un 50% (68).

*Consumo de alcohol y drogas:* el alcohol y el riesgo de ictus siguen una relación lineal, en el que a mayor consumo se observa mayor riesgo. Aunque bien es cierto

que existe una gran controversia respecto al consumo leve o moderado, (entendiendo esto como menos de 10-12 g/día para mujeres y 20-24 g/día para hombres), hay estudios que sugieren que reducen el riesgo de ictus, mientras que un consumo elevado lo aumenta. Por el contrario, otros estudios han mostrado que incluso un consumo bajo de alcohol aumenta el riesgo de ictus hemorrágico(69,70). Por otro lado, el consumo de drogas como cocaína, heroína, cannabis, etc. se asocia en todos los casos a un mayor riesgo de ictus.

*Tabaquismo:* al igual que con la hiperlipemia, existe un enorme grado de evidencia acerca de la relación entre el tabaquismo y las enfermedades cardiovasculares, y por tanto con el ictus. En general, una persona fumadora habitual aumenta su riesgo de padecer ictus en un 50%, y de mortalidad en un 15%. Por otra parte, los fumadores pasivos también tienen un riesgo mayor que las personas no expuestas (71).

*Sedentarismo y dieta:* la falta de actividad física y un patrón alimentario inadecuado se asocian a un mayor riesgo de padecer ictus. Al igual que con los factores anteriores, el sedentarismo y la dieta desequilibrada se asocian a otros problemas como la hipertensión, la obesidad y la diabetes, por tanto, al ser todas estas enfermedades factores de riesgo por sí mismas de ictus, el sedentarismo y la dieta también influyen, aunque sea de manera indirecta (72). La dieta no sólo puede aumentar el riesgo de ictus mediante una ingesta elevada de nutrientes como el sodio o las grasas saturadas, sino que también puede disminuir el riesgo mediante el consumo de grasas poliinsaturadas o compuestos bioactivos presentes en los alimentos, como los polifenoles. En la **Tabla 2** se resumen los principales factores de riesgo de ictus:

Tabla 2. Factores de riesgo implicados en el proceso de inflamación post-ictus

<b>Factores de riesgo No-modificables</b>	<b>Factores de riesgo Modificables</b>	<b>Otros factores potenciales de riesgo</b>
Edad	Hipertensión	Síndrome Metabólico
Sexo	Diabetes	Trombofilias
Raza	Hiperlipemia	Uso de anticonceptivos
Antecedentes de ictus	Consumo de Alcohol	Migraña
Determinantes genéticos	Consumo de Drogas	Apnea del sueño
	Tabaquismo	
	Sedentarismo y Dieta	

### 1.3.2. Estrategias de prevención del ictus

Una estrategia de prevención adecuada para el ictus implica la modificación de los factores de riesgo, ya sea en una población o en un individuo. A pesar de la alta incidencia de esta enfermedad, sus repercusiones y las numerosas investigaciones que se han llevado a cabo, no parece haber un consenso sobre cómo prevenir, e incluso cómo tratar, las causas del ictus. En general, podemos afirmar que existen ciertas terapias, en cierto modo novedosas, que pueden ayudar a una prevención primaria como secundaria. Evidentemente, unos hábitos de vida saludables como la adherencia a un patrón dietético equilibrado y una actividad física regular y adecuada que permita mantener un peso corporal dentro de los límites recomendados, sería una estrategia básica. De todos modos, a continuación, vamos a describir otras estrategias enfocadas en algunos factores de riesgo específicos:

#### 1.3.2.1. *Prevención de los factores de riesgo del ictus*

El tratamiento de los factores de riesgo o factores desencadenantes es una de las principales estrategias para la prevención del ictus. En concreto:

*Tratamiento antihipertensivo:* como hemos comentado, la hipertensión es el principal factor de riesgo de padecer ictus. La causa de la hipertensión es multifactorial, por este motivo se le denomina en numerosas ocasiones como hipertensión primaria. En cualquier caso, sí que parecen estar involucrados diversos actores neuronales y endocrinos que aumentan la presión en las arterias

cerebrales, aumentando el riesgo de ictus (73). A pesar de esto, no se sabe con certeza cómo influye la hipertensión en la severidad del ictus. Así, aunque ciertas investigaciones muestran que la hipertensión aumenta la mortalidad asociada al ictus, otras investigaciones han descrito cómo la hipotensión aumenta el tamaño de la lesión neuronal, debido a una disminución del flujo de sangre a las zonas dañadas (74).

Otro tema de debate es la utilidad de los antihipertensivos post-ictus para la prevención secundaria de las complicaciones. En un ensayo clínico, el antagonista de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), candesartán, se mostró eficaz en cuanto a la reducción de la mortalidad a las doce semanas post-ictus sin observarse daños adicionales, por lo que el uso de este fármaco podría ser útil en pacientes que acaban de padecer esta patología (75), sin embargo, son necesarios más estudios que se centren en el efecto del tratamiento antihipertensivo en el ictus, por ejemplo para medir la eficacia del fármaco candesartán en la prevención del ictus y la enfermedad cardiovascular [115,139]. En el estudio COSSACS, la administración de fármacos antihipertensivos durante un periodo de dos semanas no produjo ningún daño adicional en comparación con su interrupción, por lo que podría ser más eficaz que el candesartán.

*Control de la glucemia:* en paciente que han padecido ictus, es frecuente observar una comorbilidad con la diabetes tipo II. De hecho, la mayoría de los pacientes que padecen ictus muestran valores de glucemia elevados en el momento del ingreso, un factor que parece estar positivamente correlacionado con la severidad de las lesiones(76) , ya que aumenta el tamaño del edema, así como de la muerte celular, incrementando así el riesgo de mortalidad. Por tanto, podemos afirmar que el tratamiento con antidiabéticos orales puede ayudar a la prevención de lesiones post-ictus. Especial atención merecen los fármacos de la familia de los inhibidores del SGLT-2 (*soluble glucosa transporter-2*), ya que estos fármacos reducen tanto la hiperglucemia como la tensión arterial(77) .

*Terapia antiplaquetaria:* Esta terapia se utiliza tanto para el tratamiento como para la prevención del ictus. Esta terapia se basa en el uso de antiagregantes plaquetarios como el ácido acetil-salicílico y sus derivados, los inhibidores irreversibles del receptor P2Y<sub>12</sub> (por ej., clopidogrel), y otros fármaco(78) . Incluso hay ciertos estudios que afirman que la combinación de ambos tipos de fármacos

sería el tratamiento más beneficios para estos pacientes, sobre todo si se inicia lo antes posible (normalmente en las primeras 24 horas)(79) .

#### 1.3.2.2. *Prevención de las consecuencias del ictus*

*Excitotoxicidad:* la muerte neuronal derivada del ictus se manifiesta fundamentalmente por la incapacidad para la transmisión del impulso nervioso. En este proceso intervienen los receptores NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) y AMPA ( *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*). Diversos estudios han mostrado un efecto beneficioso en la suplementación con glutamato (precursor del NMDA), y de AMPA, pero no se ha llegado a conclusiones evidentes (80)

*Bloqueadores de los canales de sodio ( $Na^+$ ):* Los bloqueadores de los canales de  $Na^+$  se han ensayado como agentes neuroprotectores en varios modelos animales de ictus. Previenen la muerte neuronal y reducen el daño de la materia blanca. El más utilizado probablemente sea la mexiletina (81) , aunque también existen estudios con otros neuroprotectores como el lubeluzol, o la sipatrigina (82) , aunque no se ha podido, como hemos comentado, extrapolar su utilidad al ser humano.

*Bloqueadores de los canales de calcio ( $Ca^{2+}$ ):* al igual que con los canales de  $Na^+$ , se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de iones  $Ca^{2+}$  dependientes del voltaje son capaces de reducir el daño isquémico en modelos animales de lesión cerebral(83).

*Antioxidantes:* si tenemos en cuenta que cuando se produce un ictus se aumenta la producción de radicales libre, es lógico pensar que la suplementación con antioxidantes podría prevenir la aparición de esta enfermedad. En un estudio previo, se observó cómo ciertos antioxidantes, como la deferoxamina o el AEOL 10.150 disminuyeron la inflamación y mejoraron la respuesta neuronal al estrés, siendo capaces de reducir el daño isquémico(84) . También se han ensayado otros antioxidantes, como el NXY-059, pero al igual que los anteriores, al llevar a cabo un ensayo clínico de alta calidad (en este caso concreto, el estudio SAINT), no se pudo confirmar el efecto positivo sobre pacientes con ictus(78).

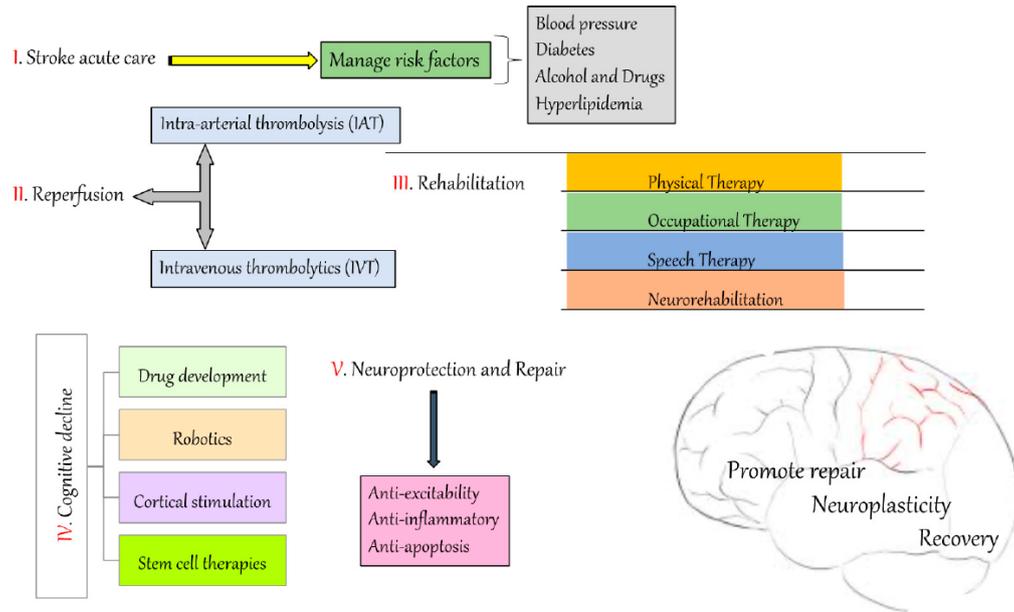
### 1.3.3. Tratamiento del ictus

Actualmente, el tratamiento farmacológico más empleado es la terapia trombolítica, tanto en el ictus isquémico como en el hemorrágico(85) . El objetivo de esta terapia es reabrir el canal obstruido por la isquemia para reperfundir las arterias que irrigan el cerebro, normalmente mediante fármacos y/o dispositivos trombolíticos, lo que se ha mostrado eficaz de cara a una recuperación parcial de los tejidos cerebrales y las funciones neuronales(86) . En general, el tratamiento se inicia a las 4h del episodio, aunque no siempre es posible aplicar estas intervenciones de forma precoz, por ejemplo en casos de cirugía cerebrales importantes(87).

Diversos estudios previos han mostrado que la **trombólisis intravenosa** puede ser muy eficaz en pacientes con síntomas leves o sin discapacidad, pero también puede ser beneficiosa, en cierta medida, en pacientes más graves (88). En este sentido, el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA) entre las 3-4 h post-ictus produce efectos beneficiosos en aproximadamente el 50% de los pacientes. (89,90). No obstante, debemos comentar que la eficacia de este fármaco depende de la zona afectada. Por ejemplo, en la oclusión de la arteria proximal (los casos más graves de ictus cerebrales)(91), el uso del r-tPA no es tan eficaz.

Otra alternativa terapéutica es la **trombólisis arterial**, la cual consiste en producir una trombólisis de la arteria isquémica por métodos químicos y mecánicos (cateterismo). El fármaco más empleado en este método es la proteína recombinante pro-uroquinasa (r-proUK), aunque su eficacia clínica y la seguridad no está clara, como se ha puesto de manifiesto en los estudios PROACT(92) , por lo que las organizaciones responsables no han autorizado su uso, a pesar de las evidencias en modelos animales(93) . Al contrario de lo que ocurre con la trombólisis química, la trombectomía mecánica se lleva usando desde largo tiempo en la práctica clínica(94) . Mediante una serie de implantes mecánicos en las venas ocluidas se pueden recanalizar las oclusiones y devolver el riego al tejido neuronal(95,96) . En la siguiente figura (Figura 4) se resumen las diferentes estrategias para el manejo del ictus. La rehabilitación se tratará más adelante.

Figura 4. Terapias para el paciente con ictus. Las intervenciones empiezan con la prevención, mediante el manejo de los factores de riesgo, hasta la rehabilitación. Fuente: Kuriakose and Chao, 2020. doi:10.3390/ijms21207609



## 1.4. CLASIFICACIÓN CAUSAL Y FUNCIONAL DEL ICTUS

## 1.4.1. Clasificación causal

En 2005, se propuso el modelo de clasificación denominado Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST). Las probabilidades de padecer ictus se clasificaron como "evidentes, probables o posibles", para la propensión de cada afección a causar un ictus (97). Más adelante, en 2011, se desarrolló un nuevo método para asignar la causalidad del ictus que examinaba la fiabilidad del sistema de clasificación causal del ictus (CCS)(98). Al comparar los valores de reproducibilidad (índice Kappa), se observó que el método CCS era más fiable que el método SS-TOAST. Sin embargo, tanto el CCS como el TOAST están bien establecidos y se siguen utilizando habitualmente para clasificar las causas del ictus. [15] (Tabla 3).

Tabla 3. Sistemas de clasificación del ictus. Fuente: Kim & Kim 2014. Disponible en: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2014.16.1.8>

	TOAST	SSS-TOAST	CCS	ASCOD
Subtypes	LAA CE SVO OD UD	LAA CE SVO OD UD	Supra-aortic LAA CE SVO OD UD	Atherosclerosis CE Small-vessel disease Dissection Other
Significant stenosis degree for diagnosing LAA	> 50%	> 50% (evident)	> 50% Stenosis with plaque ulceration or thrombus < 50% at the site of penetrating artery	> 50% < 50% with endoluminal thrombus Mobile thrombus at aortic arch
Aortic atherosclerosis	Not described	Not described	Cardioembolism	Atherosclerosis
Diameter limitation for SVO	15 mm	20 mm	20 mm	15 mm
Other advantages	Simple Convenient Accurately predicts prognosis	Logicals Reduced prevalence of strokes of undetermined etiology	Web-based Evidence-based Convenient if equipment available	Integration of non-causative factors
Other Disadvantages	High prevalence of strokes of undetermined etiology Low validity and reliability in specific subtypes	Complex algorithm	Depends on modern diagnostic tools Needs equipment to connect to web site	Difficulty in interpretation Too many subtypes

Abreviaturas: LAA, large artery atherosclerosis; CE, cardioembolismo; SVO, small-vessel occlusion; OD, other determined; UD, undetermined.

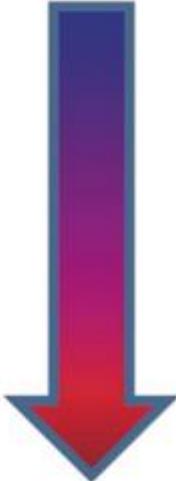
#### 1.4.2. Clasificación funcional

El primer sistema de clasificación del ictus puramente fenotípico fue el sistema ASCO, desarrollado en 2009 (99). Las siglas de asco hacen referencia a: Aterosclerosis, enfermedad de pequeños (Small) vasos, origen Cardíaco y Otras causas. Según el nivel de evidencia, cada uno de los 4 fenotipos ASCO se clasifica en 1, 2 ó 3; 1 para "definitivamente una causa potencial del ictus", 2 para "causalidad incierta" o 3 para "improbable causa directa del ictus". En 2013 se actualizó este sistema de clasificación incluyendo la letra D de disección, así el sistema pasó a denominarse sistema ASCOD (100) (**Tabla 3**).

Además, existen otros modelos para poder realizar de forma sencilla un triaje correcto del ictus, tanto a nivel ambulatorio (o de atención primaria) como a nivel hospitalario (o de Atención especializada). Entre estos métodos caben destacar los métodos FAST, de las siglas Face (Cara), Arm (Brazo), Speech (Habla) y Time (Tiempo), o también la escala FASTER, de las siglas Face (cara), Arm (brazo), Stability (estabilidad), Eyes (ojos) y React (reacción). En la presente tesis doctoral se ha empleado el método NIH-SS, del *National Institute of Health* de Estados Unidos, ya que en la actualidad, es el método más empleado a nivel mundial. Este método clasifica el ictus en función del grado de severidad en 5 etapas, 0 – sin síntomas, 1: ictus menor, 2: ictus moderado, 3: ictus moderado-severo y 4: ictus severo (**Tabla 4**).

El uso de un sistema de clasificación fiable de las causas directas del ictus isquémico es de gran relevancia para mejorar el tratamiento y los resultados médicos de esta afección. Con evaluaciones más precisas de la causalidad del ictus, las terapias pueden adaptarse mejor para prevenir o tratar el ictus isquémico y sus secuelas.

Tabla 4. Escala de cribaje NIH-SS y su relevancia clínica

<b>NIHSS SCORE</b>	<b>STROKE SEVERITY</b>	<b>IMPACTED BRAIN DENSITY</b>
0	No Stroke	
<b>0 – 4</b>	<b>Minor Stroke</b>	
5 – 15	Moderate Stroke	
16– 20	Moderate to Severe Stroke	
21 - 42	Severe Stroke	

### 1.5. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL ICTUS

Se estima que entre un 25% y un 74% de los sobrevivientes a nivel mundial experimentan dependencia en la realización de actividades cotidianas (ABVD) como resultado del ictus, presentando una amplia gama de síntomas y secuelas de discapacidad.

La evolución y recuperación de estas secuelas pueden variar considerablemente. La American Heart Association - Stroke Outcome Classification (AHA-SOC) enumera los posibles déficits neurológicos o secuelas, organizándolos en seis áreas o dominios, en orden de prevalencia: motor, sensorial, visual, lenguaje/comunicación, cognitivo y emocional/afectivo (101).

Además, con el propósito de categorizar las consecuencias o secuelas resultantes del ictus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo en el año 2001 la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF) (102). Este modelo, válido para cualquier trastorno o afección, aborda las secuelas del ictus a través de tres dimensiones. En primer lugar, la pérdida de funciones y estructuras corporales (impairment) abarca el deterioro de las funciones fisiológicas y anatómicas después del accidente cerebrovascular (103). La segunda dimensión, que aborda la restricción en las actividades esenciales (previamente conocida como discapacidad o disability), evalúa las posibles complicaciones que enfrentan las personas que han sufrido un ictus al llevar a cabo tanto actividades básicas (ABVD) como actividades más avanzadas, también conocidas como instrumentales (AIVD) (104) Por último, la tercera dimensión se centra en la restricción en la participación (handicap), donde se evalúan las dificultades que estos pacientes pueden experimentar al interactuar en entornos sociales y al desenvolverse de manera cotidiana (105).

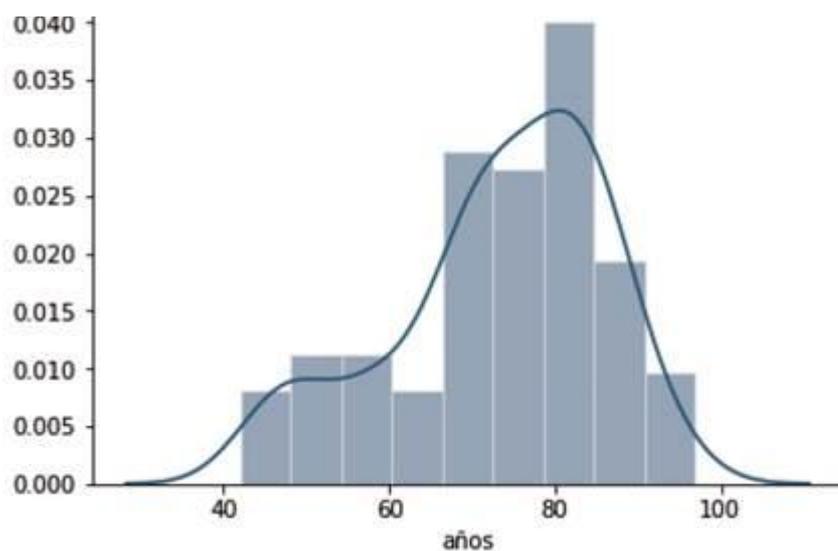
Las dimensiones de impairment, disability y hándicap pueden ser agrupadas en dos dimensiones principales: **funcionalidad** y **discapacidad**. Estas son las que influyen de manera más significativa en el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes, abarcando factores sociales (como la habilidad para participar en eventos con multitudes) y ambientales (como la capacidad para transitar por superficies complejas) (106,107).

Teniendo en cuenta que el ictus puede presentar una plétora de alteraciones en función del paciente y del grado de estenosis, la recuperación de los patrones

funciones también es muy diversa, lo que hace que se pueda determinar la evolución del ictus, lo que permite prever en cierta medida los resultados a nivel funcional (108).

A pesar de que no se puede predecir del todo hasta que punto vamos a ser capaz de recuperar la funcionalidad del paciente, la literatura concuerda en que la evolución típica después de un ictus sigue una curva ascendente con una pendiente progresivamente menor. Por lo tanto, la mayoría de la recuperación suele ocurrir al principio, mientras que la mejoría es menor conforme avanza el tiempo (*Figura 5*).

*Figura 5. Factores pronósticos de recuperación funcional del ictus. Cronograma de la evolución tras el ictus*



No obstante, se observa una notable variabilidad entre los diferentes estudios que se enfocan en analizar la progresión de la recuperación después del ictus (109,110). Por un lado, algunos autores han establecido intervalos de evaluación muy diversos; pocos han optado por plazos de tiempo relativamente amplios (cada 6 meses), mientras que la mayoría han definido intervalos de tiempo más cortos para realizar las evaluaciones (como mensualmente o incluso semanalmente).

A la hora de interpretar la **efectividad** de las intervenciones en pacientes con ictus, también es importante considerar la heterogeneidad del colectivo de personas de edad avanzada, Existen grandes diferencias en las características de los pacientes, el tipo de accidente cerebrovascular y el tipo y gravedad de las secuelas. Por otro lado, la edad de los pacientes también varía; Aunque en la investigación se utilizan a menudo grupos de pacientes adultos, la progresión del accidente cerebrovascular no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada.(111).

A pesar de la heterogeneidad observada en las publicaciones, estas coinciden en que las personas que superan el ictus perciben una mejora más rápida, especialmente a lo largo de los tres primeros meses tras el accidente vascular (112). En el caso de que no se produzca una mejora objetiva durante el primer mes de desarrollo, el periodo de recuperación se acortará y no habrá una evolución favorable.

Además, en la bibliografía se ha descrito la existencia de una fase de meseta (o meseta) o zona de recuperación, que se hace evidente a partir del sexto mes tras el accidente. En general, si un paciente no ha conseguido una mejoría significativa durante este periodo, las mejoras posteriores en los pacientes que sufren las consecuencias de un ictus son apenas perceptibles, por lo que no se deben esperar cambios significativos tras los seis meses iniciales de evolución y luego la progresión del paciente puede considerarse estable (113). No obstante, en función de las características del paciente, las mejoras pueden producirse incluso un año y medio después de un ictus, aunque no son tan significativas como las que se producen en las primeras etapas (114).

Por este motivo, y teniendo en cuenta la gran variedad de perfiles de pacientes estudiados en las publicaciones, es necesario esclarecer el curso normal del ictus y, más concretamente, conocer la recuperación funcional en pacientes con ictus de edad avanzada (115). Esta evaluación es necesaria para que el fisioterapeuta deportivo se comunique adecuadamente con el paciente y familiares; Identificar objetivos de rehabilitación adecuados a la realidad del paciente frágil, que permitirán una atención más eficaz y adecuada para la planificación de servicios médicos y derivaciones de pacientes una vez finalizado el proceso de rehabilitación (116).

En resumen, la alta incidencia de episodios de ictus, la notable tasa de supervivencia que conlleva a un prolongado período de discapacidad antes del fallecimiento, y los costos asociados a la rehabilitación, son factores que impulsan al sector sanitario a buscar identificadores confiables y válidos para prever el proceso de recuperación (117) Dado la amplia diversidad en las manifestaciones clínicas tras un ictus, estos indicadores permitirán una distinción clara entre los pacientes con buen y mal pronóstico, posibilitando así una adaptación más precisa de los recursos de atención médica en las unidades de rehabilitación, lo cual lleva a una utilización más eficaz de los mismos (118,119).

#### 1.6. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ENVEJECIMIENTO

Teniendo en cuenta que la población sujeta a estudio en la presente tesis doctoral han sido pacientes de edad avanzada, de más de 65 años en todos los casos, creemos necesario contextualizar algunas características de esta población de edad avanzada. Por ello, en estas secciones vamos a comentar ciertos aspectos del envejecimiento, cómo influye en la fisiopatología del ictus, y sobre todo en la recuperación.

El envejecimiento puede ser abordado desde diversas perspectivas. Una de ellas es la biológica, que implica modificaciones externas que aumentan la vulnerabilidad ante enfermedades y generan desafíos en las interacciones con el entorno debido a la progresiva pérdida de capacidades físicas, reduciendo así la autonomía de esta población. Además, existe un aspecto social del envejecimiento que implica cambios relacionados con la jubilación y desafíos de índole psicológica que surgen de las alteraciones en nuestras actividades intelectuales y motivaciones. Estos cambios son objeto de estudio de la Gerontología (120–123).

Dentro de los diferentes modelos que explican el proceso de envejecimiento, se encuentra aquel que lo concibe como el resultado de la degeneración y la disminución de ciertas funciones. Según Handler, el envejecimiento se define como *"el deterioro de un organismo maduro causado por cambios relacionados con el tiempo, esencialmente irreversible e intrínseco a todos los miembros de la especie"* (124).

El envejecimiento se conceptualiza como un proceso degenerativo que afecta tanto a los sistemas orgánicos como a la personalidad, abarcando desde los

mecanismos biológicos que regulan la supervivencia hasta las respuestas conductuales ante estímulos y amenazas. Es esencial distinguir entre la edad biológica y la edad cronológica. Dado que el proceso de envejecimiento afecta a diversos sistemas, no existe un único indicador para evaluarlo, por lo que la edad cronológica puede ser un marcador confiable (125,126).

Es importante tener en cuenta que el envejecimiento no es una enfermedad, sino un proceso fisiológico normal, intrínseco a toda forma de vida. Si asumimos este principio, resulta sencillo diferenciar entre la ancianidad y la senectud (127). Sin embargo, la gradual pérdida de los mecanismos de adaptación fisiológica al entorno hace que los cambios sean menos tolerados por los individuos de edad avanzada, pudiendo incluso llevar al fallecimiento (128,129). Dentro del ámbito de la Salud y la Asistencia Sanitaria, se establecen objetivos y estrategias para mejorar el bienestar físico, mental y social de las personas mayores, así como para brindarles un cuidado preventivo, continuo e integral. Uno de estos objetivos es la promoción del ejercicio físico (130,131).

### 1.6.1. Anciano frágil

Cuando hablamos de personas mayores automáticamente pensamos en personas de edad avanzada, con una disminución de la capacidad funcional general. No obstante, en el grupo de personas mayores encontramos numerosos perfiles, desde pacientes completamente dependientes para cualquier actividad de la vida diaria, hasta personas que viven solas y son totalmente autónomas, lo que se denomina personas con envejecimiento saludables (*healthy aging*)(132) .

En medio, existe un colectivo que padece una alteración de la capacidad neuromuscular denominada como síndrome de fragilidad, y las personas que lo padecen se le conocen como anciano frágil. Este síndrome se caracteriza por un descenso en la reserva homeostática, es decir, una menor capacidad para adaptarse al cambio y a los agentes estresores. Por tanto, se aumenta la vulnerabilidad de las personas a padecer patologías que limiten su capacidad funcional(133) .

Esta nueva condición fisiológica es típica de los países desarrollados y se caracteriza por pérdida de función, pérdida de reserva fisiológica y mayor vulnerabilidad a la enfermedad, con mayor susceptibilidad a la enfermedad,

caídas, discapacidad, hospitalización y muerte(134) . Sin embargo, el concepto de "frágil" o "paciente frágil" no es universalmente aceptado. La Dra. Linda Fried y los criterios propuestos por la OMS definen la fragilidad como la presencia de los siguientes tres criterios(135) :

- Fatiga crónica autoinformada
- Sensación de debilidad (autopercebida)
- Inactividad (actividades esenciales de la vida diaria)
- Velocidad de marcha reducida
- Pérdida de peso (estado nutricional)
- Deterioro cognitivo
- Más de 80 años

El cuidado de estos adultos mayores vulnerables puede ser más complicado porque presentan una variedad de síntomas y problemas sociosanitarios. Una mayor concienciación sobre este síndrome entre los profesionales que les atienden (médicos, enfermeras, trabajadores sociales, fisioterapeutas, etc.) es importante para prevenir patologías como el ictus o las enfermedades cardiovasculares, mejorar la calidad de vida de este grupo de edad, que es especialmente vulnerable porque en ocasiones la debilidad puede aparecer de forma repentina(136) .

La falta de actividad física es uno de los principales factores de riesgo en personas mayores no sólo de enfermedades cardiovasculares, sino también de desarrollar fragilidad(137) . Durante el envejecimiento, la pérdida de fuerza y la masa muscular es un proceso fisiológico e inevitable, por lo que es necesario mantener un cierto grado de actividad física para prevenir o disminuir esa pérdida(138) . Por tanto, la inactividad produce el efecto contrario, es decir, favorece el desarrollo del síndrome de fragilidad. Queda patente entonces que la actividad física debe ser uno de los pilares en los que se centren las intervenciones para las personas de edad avanzad. Es importante comentar que incluso cuando se ha desarrollado ya la fragilidad, diversas investigaciones muestran los beneficios de la actividad física, como son mayor movilidad, mayor capacidad para las actividades básicas de la vida diaria, mejora en la velocidad de la marcha, disminución de las caídas y mejora de la salud general (139). Aunque la

---

prescripción óptima de ejercicio para adultos mayores frágiles no está clara, los estudios han demostrado los beneficios del ejercicio de resistencia realizado tan solo dos veces por semana (140).

## 1.7. ACTIVIDAD FÍSICA EN ADULTOS MAYORES

### 1.7.1. Efectos del envejecimiento sobre la condición física del adulto mayor

La fuerza se define como la capacidad de ejercer resistencia, levantar o empujar mediante la contracción muscular. Esta capacidad alcanza su pico entre los 20 y 30 años y se mantiene relativamente estable hasta aproximadamente los 50 años, momento a partir del cual comienza a declinar. Entre los 30 y 80 años, se observa una disminución de la fuerza muscular que puede alcanzar el 30-40%, siendo la fuerza estática y concéntrica las más afectadas (141-143). La reducción de las unidades motoras musculares parece ser el factor principal detrás de esta disminución de fuerza, y aunque es un proceso progresivo, se acentúa especialmente a partir de los 70 años, llegando a reducirse a menos de la mitad en algunos casos. Para los individuos frágiles, la pérdida de potencia muscular es particularmente relevante, ya que la fuerza rápida es crucial en actividades cotidianas como caminar, subir escaleras y levantar objetos. En estos pacientes, es común observar atrofia muscular y una disminución de la fuerza máxima en las extremidades inferiores, lo que puede resultar en lesiones graves por caídas (144).

Además, se producen alteraciones a nivel neuronal, como una disminución de la velocidad de conducción de las neuronas motoras debido a cambios en la mielina que recubre los axones (145,146), así como alteraciones en la coordinación intra e intermuscular, en el uso de la actividad refleja y en la comunicación entre los sistemas sensoriales y motores.

En nuestras actividades diarias, los movimientos suelen ser de naturaleza balística, con un patrón agonista/antagonista. Sin embargo, en el caso de pacientes frágiles, el final de la contracción agonista y el inicio de la antagonista tienen una mayor superposición. Esto implica que requieren más tiempo para acelerar, lo que resulta en movimientos más suaves pero con un mayor gasto energético. Esta situación también puede afectar a los reflejos musculares, generando respuestas más lentas que pueden dar lugar a desequilibrios y, en última instancia, a caídas(147,148).

En este contexto, la medida preventiva más efectiva y económica contra las patologías asociadas al envejecimiento es la práctica regular de acondicionamiento físico-deportivo.

En las etapas de pérdida de fuerza asociadas a la edad, se han desarrollado programas de acondicionamiento físico-deportivo destinados a retrasar este proceso, promoviendo la actividad con mayor eficacia y menor riesgo para el individuo (149-151). Al diseñar un entrenamiento para personas de edad avanzada, es crucial considerar la densidad ósea, especialmente en casos de osteoporosis, ya que se deben evitar cargas excesivas y ejercicios bruscos que pudieran resultar en fracturas (152). Las actividades físico-deportivas dirigidas a individuos mayores de 55 años deben abordar no solo la estimulación de las fibras musculares rápidas, sino también la mejora del equilibrio, agilidad, resistencia muscular y movilidad para potenciar su capacidad de respuesta ante estímulos. Esto se logra a través de una amplia variedad de ejercicios diseñados para mejorar el estado físico del individuo y permitirle reaccionar de manera efectiva ante distintos estímulos (153).

### **1.7.2. Beneficios de la actividad física en el adulto mayor.**

La flexibilidad se desarrolla hasta la edad adulta y disminuye con la edad, especialmente a partir de los 55-60 años(154).

Aunque es habitual la pérdida de flexibilidad en personas de edad avanzada, ésta puede recuperarse parcialmente con la realización de actividad física (estiramientos, actividades para potenciar la fuerza), estimulando la síntesis de colágeno articular (155,156). Paradójicamente, el trauma psicológico y el miedo a la caída provoca una disminución de actividad física, limitando la flexibilidad y por consiguiente, una pérdida de movilidad que consecuentemente incrementa el riesgo de caídas.

La pérdida de flexibilidad en las personas de edad avanzada clásicamente está relacionada con parámetros de salud. Así, un bajo nivel de flexibilidad ha sido asociado a lesiones localizadas en la columna vertebral lo que origina una notable dificultad en la marcha y en la realización de tareas cotidianas(157).

### 1.7.3. Programas de actividad física en el adulto mayor

El proceso de envejecimiento implica una disminución gradual y constante del "margen de seguridad" de nuestras funciones, que parece seguir un ritmo genéticamente programado pero que es ampliamente influenciado por las condiciones de vida.

La bio-gerontología nos enseña que el envejecimiento es un fenómeno que afecta de manera similar a los diferentes tejidos y funciones del organismo, aunque puede incidir de manera más pronunciada en ciertos órganos, en momentos diversos y de formas específicas (158,159).

En individuos de edad avanzada, se observan una serie de cambios que impactan en la práctica de actividad física. En el sistema esquelético, es común que se desarrolle osteoporosis, una condición que afecta el tejido óseo envejecido. Esta patología se caracteriza por una alteración de la matriz orgánica del hueso debido a la dificultad para fijar calcio y fósforo, lo que resulta en una pérdida gradual de la densidad ósea. Esta disminución de masa ósea provoca un ensanchamiento de la cavidad medular y una reducción del grosor cortical, lo que vuelve al hueso más frágil y susceptible a fracturas en caso de caídas, especialmente en el cuello del húmero y la muñeca. En el caso de las vértebras, la osteoporosis se manifiesta en una acentuación de las curvas fisiológicas normales (160–163).

Por otro lado, en el sistema muscular, el envejecimiento lleva a una disminución del tono y de la fuerza muscular. La reducción del tono muscular, causada por una disminución notable de la actividad de las fibras musculares con la edad, se acompaña de una pérdida importante de la flexibilidad muscular y una disminución del tono en reposo. Aunque la fuerza muscular se mantiene relativamente constante hasta los sesenta años, disminuye gradualmente a partir de entonces hasta los ochenta años de edad (164,165).

El sistema cardiovascular también experimenta cambios. A pesar de que la masa muscular cardíaca no tiende a disminuir, las válvulas pueden presentar depósitos que generan soplos, y las fibras del miocardio también experimentan modificaciones (166,167).

Finalmente, el sistema respiratorio está sujeto al proceso de envejecimiento, afectando las mucosas de la nariz, la faringe y la laringe. La evaluación de la

ventilación pulmonar en personas mayores revela una reducción gradual en la capacidad vital, una disminución en la ventilación máxima por minuto, un descenso en el flujo respiratorio máximo por segundo y una frecuente disminución de la elasticidad de la membrana pulmonar, los alvéolos y los bronquiolos (168–170).

#### **1.7.4. Beneficios de la actividad física en personas de edad avanzada.**

El estilo de vida juega un papel determinante en la influencia de la mortalidad y morbilidad de las poblaciones. Los hábitos sociales adoptados en los últimos siglos han resultado en una disminución de la actividad física. Por lo tanto, la actividad física se ha erigido como una herramienta fundamental para fomentar estilos de vida saludables, especialmente relevante en el caso de las personas mayores.

La participación en actividad física por parte de los individuos de edad avanzada conlleva una serie de beneficios en los ámbitos físico y fisiológico, social y psicológico. Todo ello converge en un objetivo central: mejorar el bienestar y la calidad de vida de estas personas. Esta calidad de vida está determinada por el grado de funcionalidad, la salud y la capacidad de mantener la independencia en la realización de las actividades cotidianas.

En relación con el ámbito en el que se llevan a cabo las actividades físicas, es esencial que estén asociadas a la salud y el bienestar. Se recomienda la práctica de actividades físicas de intensidad ligera a moderada a lo largo de toda la vida (171,172). Los principales beneficios derivados de la práctica regular de actividad física para las personas mayores se resumen en los siguientes aspectos:

- 1- *Efectos fisiológicos*: Se observa una mejora asociada al incremento de la fuerza, resistencia muscular y flexibilidad, acompañada de una reducción de la adiposidad subcutánea.
- 2- *Efectos sociales*: La OMS destaca los significativos beneficios socioculturales que conlleva la práctica regular de actividad física en personas mayores. Participar en actividades físicas y deportivas colectivas adaptadas puede promover una participación más activa en la sociedad, fomentar la formación de nuevas amistades, incrementar

la interacción social y estimular la convivencia y socialización, lo que contribuye a aumentar los niveles de interdependencia y autonomía, así como a aprovechar el tiempo libre de manera saludable.

- 3- *Beneficios Psicológicos*: Diversos estudios respaldan que la actividad física realizada de manera regular tiene efectos positivos a nivel psicológico, promoviendo el bienestar y la salud mental.

En relación a los beneficios a largo plazo otros autores relacionan la actividad física- con la mejora de la autoestima y la autoeficacia, originando el aumento de la satisfacción con la vida y la función cognitiva(173,174)

Un programa de actividad física debe estar dirigido en estas edades a mejorar la capacidad física del individuo, disminuyendo las variables degenerativas del propio envejecimiento y conseguir maximizar el contacto social del individuo y disminuir los problemas psicológicos, como la ansiedad y depresión(175,176).

Antes de comenzar cualquier programa, los individuos tienen que someterse a evaluaciones médicas. Y para eso es importante saber algunos criterios de prescripción del ejercicio físico- deportivo que son modificados en las personas de edad avanzada, éstos pueden ser disminución en el VO<sub>2</sub> máximo (capacidad aeróbica máxima), aumento de la fatiga, disminución del equilibrio, de la fuerza y de la coordinación.

La reducción del VO<sub>2</sub> máximo podría requerir intensidades menores. En lo que respecta al equilibrio, se recomienda priorizar el uso de la bicicleta. También es importante considerar factores como el uso de dentaduras postizas y posibles disminuciones en la agudeza visual y auditiva (177,178).

El diseño del programa dependerá de los objetivos, las necesidades, el estado de salud y la condición física del individuo, así como del tiempo disponible, el equipo y las instalaciones. Las actividades deben incluir trabajo aeróbico de bajo impacto en las estructuras musculares, esqueléticas y articulares, con una intensidad moderada y un enfoque gradual para facilitar una mejor adaptación al entrenamiento (179,180).

Además, se recomienda incluir ejercicios de fortalecimiento muscular con el objetivo de aumentar la masa muscular y, por ende, la fuerza, lo que contribuye a prevenir una de las principales causas de inmovilidad relacionada con caídas (181).

#### 1.8. ACTIVIDAD FÍSICA E ICTUS

La práctica regular de actividad física es esencial, ya que el sedentarismo, como se mencionó previamente, constituye un factor de riesgo para el ictus. Este comportamiento sedentario también está asociado a otros factores de riesgo como hiperlipemia, obesidad y síndrome metabólico.

En mujeres de mediana edad que llevan una vida inactiva, se observa un aumento de hasta un 52% en la mortalidad por cualquier causa. Esto duplica el riesgo de fallecimiento por enfermedades cardiovasculares y eleva hasta un 29% el riesgo de mortalidad por cáncer (182). La práctica regular de actividad física reduce el riesgo relativo de muerte prematura por cualquier causa en un 25-30% y disminuye la morbilidad, incluso en individuos con factores cardiovasculares, en comparación con personas sedentarias sin patologías.

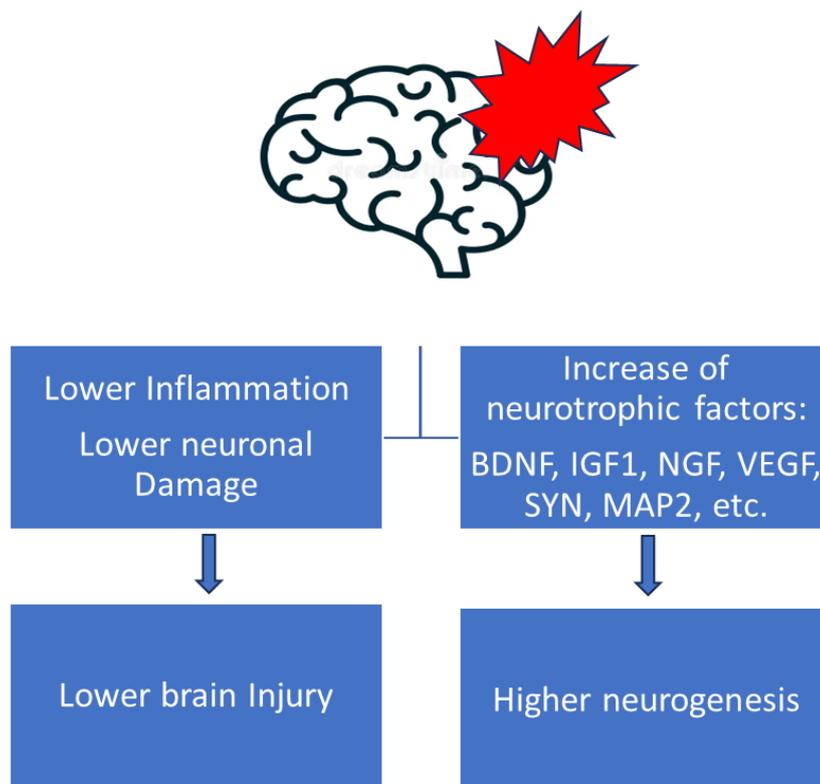
Además, la actividad física regular reduce tanto el riesgo de sufrir un primer ictus como el riesgo de recurrencia. Las estrategias de prevención primaria y secundaria del ictus consideran el sedentarismo como un factor de riesgo modificable y recomiendan la actividad física regular como parte de las medidas preventivas generales (183,184). Sin embargo, se enfrenta al desafío de la variabilidad en los métodos de registro del ejercicio físico, ya que puede evaluarse a través de cuestionarios de actividad física que a menudo categorizan el nivel de actividad en leve, moderado o intenso.

Se ha observado que la incidencia del ictus disminuye de manera exponencial con la intensidad y frecuencia de la actividad física. No obstante, varios estudios sugieren que existe un límite en el efecto dependiente de la dosis y que niveles muy elevados de actividad física o deportiva no muestran un beneficio adicional(185).

Aunque los mecanismos biológicos a través de los cuales la actividad física ejerce sus efectos beneficiosos en la prevención y recuperación del ictus aún no se comprenden completamente, se postula la participación de múltiples moléculas y

vías metabólicas, cuya interrelación aún es desconocida (186), En la siguiente figura se presentan los factores descritos por Wang et al. (187).

Figura 6. Beneficios del ejercicio físico en personas que padecen un ictus. De Wang et al. 2020.



### 1.8.1. Efecto neuroprotector de la actividad física-

El efecto neuroprotector derivada de la práctica física viene fundamentada por la liberación de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento son compuestos de naturaleza proteica circulantes por la sangre y secretadas por las células que activan vías relacionadas con el crecimiento, migración y diferenciación celular. Así, por ejemplo, se ha observado que la actividad física induce neovasculogénesis a través de la movilización de células progenitoras endoteliales por la liberación del factor de crecimiento de células endoteliales

(VEGF), optimizando su capacidad migratoria y disminución de la apoptosis(188).

Durante la práctica física se ha observado la liberación de otros factores relacionados con la regeneración neurogénica y vascular (como el NGF o el BDNF), procesos íntimamente relacionados y codependientes(189,190).

### **1.8.2. Relación entre el ictus y los factores de crecimiento.**

Tras un episodio de ictus, se desencadenan una serie de procesos en los que intervienen diversos mecanismos moleculares y celulares, siendo cruciales los factores de crecimiento neuronal y vascular. Estos factores establecen una red compleja en la que interactúan entre sí y con diversos tipos de células y tejidos, estimulando tanto la formación de nuevas neuronas (neurogénesis) como la generación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) en la zona afectada por la isquemia.

El VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) desempeña un papel tanto directo como indirecto al estimular la óxido nítrico sintetasa de origen endotelial (INOs II), lo que promueve la maduración, proliferación y diferenciación de las células progenitoras endoteliales (191,192). Como resultado del ictus, se observa un aumento en la concentración de VEGF y una mayor expresión de su receptor (VEGFR) en la zona isquémica, lo que influye en la maduración, estabilización y remodelación de los vasos sanguíneos, incrementando así la densidad vascular local (193).

Se ha constatado que el VEGF permanece elevado en la zona central del infarto hasta el día 5, y en la periferia hasta el día 10. Además, este factor estimula la proliferación y diferenciación de las células neuronales después del ictus, reduce la apoptosis neuronal e induce la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (194). El VEGF también interviene en la resolución del edema y en la preservación de la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que limita el tamaño del infarto y mejora el pronóstico funcional tras el ictus (195). Por su parte, el BDNF contribuye a la remodelación cerebral de manera directa e indirecta al estimular la liberación de otros factores de crecimiento tras el ictus (196).

Otro factor de interés es el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), que promueve la neurogénesis al inducir la migración, proliferación y diferenciación de las células progenitoras neuronales, y a su vez, inhibe la apoptosis neuronal. Además, facilita la migración y diferenciación de las células pluripotenciales hematopoyéticas de la médula ósea hacia las áreas cerebrales afectadas por la isquemia, favoreciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos y, en consecuencia, limitando el tamaño del infarto (197).

Estos procesos contribuyen a reducir el grado de daño cerebral secundario a la isquemia y promueven los mecanismos de plasticidad neuronal, lo que se traduce en una mejora del pronóstico funcional tras el ictus.

En síntesis, la práctica de actividad física en pacientes frágiles con secuelas de ictus desencadena una elevación de ciertos factores de crecimiento, los cuales potencian los mecanismos de protección y reparación neuronal. Esto conlleva a una disminución en la extensión del daño cerebral y a una mejora en la gravedad y la recuperación funcional post-ictus. Adicionalmente, la actividad física deportiva actúa como un preconditionante ante la isquemia, aumentando la tolerancia a este tipo de eventos (198–200).

A pesar de que las vías de señalización molecular y celular exactas a través de las cuales la actividad física aporta estos beneficios aún no están completamente comprendidas, se ha identificado una serie de intermediarios que participan en procesos de vasculogénesis, angiogénesis, arteriogénesis y neurogénesis. Entre estos, las células progenitoras endoteliales circulantes aparecen de manera recurrente en la literatura en relación tanto con la práctica de actividad física como en respuesta a la isquemia cerebral (201).

### 1.9. REHABILITACIÓN DEL PACIENTE MAYOR POST-ICTUS

El aumento de la esperanza de vida a nivel mundial lleva implícito un incremento del riesgo de padecer en algún momento un ictus. Sin embargo, la paulatina mejora en las terapias de medicina intensiva para su tratamiento a nivel hospitalario ha provocado una disminución muy significativa de la tasa de mortalidad asociada a esta patología (hasta un 68% de supervivencia)(202). Sin embargo, el incremento de la tasa de supervivencia de estos pacientes lleva parejo un lógico aumento de individuos con algún tipo de minusvalía asociada a secuelas post ictus viviendo en sociedad (hasta un 84%) (203), por lo que se hace necesario el desarrollo de programas de rehabilitación físico y neuronal efectivos para que estos individuos puedan afrontar la realización de todas las actividades de la vida diaria necesarias para su correcto desarrollo social y personal, y disminuir en la medida de lo posible el costo económico del tratamiento a largo plazo de las secuelas post ictus. Así, una terapia ideal es aquella que logra una recuperación óptima no solo a nivel físico, sino también a nivel cognitivo, comunicativo y social (106).

Por lo general, la recuperación neurológica es un proceso natural, espontáneo e intrínseco que ocurre durante los 6 primeros meses tras el accidente (204), y se ve mínimamente afectada por la terapia de rehabilitación. Así, para pacientes con secuelas en el miembro superior se estima que un 70% de la capacidad máxima de recuperación funcional (estimada mediante escala de Fugl-Meyer) acontece durante este lapso de tiempo, siempre y cuando la función corticoespinal motora no esté excesivamente afectada (205). Sin embargo, la recuperación funcional (entendida como la capacidad de restaurar movilidad motora y desarrollo social autónomo), depende mucho de la motivación del paciente y de la intensidad de la terapia, y es evaluada en función de la posibilidad por parte del paciente de desarrollar actividades de la vida diaria. La pérdida en mayor o menor medida de la posibilidad de desarrollarlas implicará el desarrollo de una discapacidad.

La mejoría funcional post ictus depende directamente de la duración, frecuencia e intensidad de la terapia. Múltiples meta-análisis (206,207) sugieren que la intensidad de la terapia es un factor predictor de la recuperación funcional y en términos generales, la aseveración “cuanto más, mejor” es plenamente

aplicable en estos casos (208). En lo que se refiere a la respuesta a la pregunta “¿cuánto es necesario para alcanzar un umbral de mejoría crítico?” (209), los estudios sugieren que es necesario realizar cientos de repeticiones alcanzar dicho umbral (210). Sin embargo, para que esta premisa se haga realidad es necesario el despliegue de personal y medios suficientes, aspectos que suponen un serio obstáculo para lograr una completa rehabilitación. A medida que se ha ido incrementando la esperanza de vida debido al progresivo avance de la tecnología médica, se estima que el porcentaje de episodios de ictus se incrementará un 34% en las próximas décadas, el número de episodios de este tipo en paciente anciano (por encima de 80 años) se triplicará, incrementándose el número de pacientes que sobreviven a estos episodios en un 27% (211,212), lo que conlleva un incremento muy importante en gasto sanitario tanto para el tratamiento de urgencia como en el tratamiento tras el alta médica (que lógicamente también incluye los derivados de la recuperación funcional a medio-largo plazo (cuidadores, fisioterapeutas, material) (213,214). De hecho, y debido al incremento de la incidencia del ictus en la población durante las últimas décadas, constituye la principal patología con necesidad de rehabilitación del mundo (215), lo que hace cada vez más difícil el acceso a una terapia adecuada de rehabilitación, y se traduce en que el paciente no pueda acceder a una recuperación funcional adecuada (216,217). Es por tanto esencial el desarrollo de terapias alternativas a la fisioterapia convencional que ofrezcan unos resultados equiparables, que supongan un ahorro de coste material y personal y que sean accesibles a todos los pacientes, independientemente de la edad o distancia en la que se encuentren del centro rehabilitador.

### **1.9.1. Terapia espejo**

La idea de esta terapia se fundamentó en base al concepto de “miembro fantasma”, un concepto acuñado en 1872 en base a que pacientes con miembros amputados experimentaban diversas sensaciones en el miembro ausente similares a las que experimentaban en el miembro remanente (218). Inicialmente se estableció la hipótesis de que esta sensación se debía al efecto irritativo de la

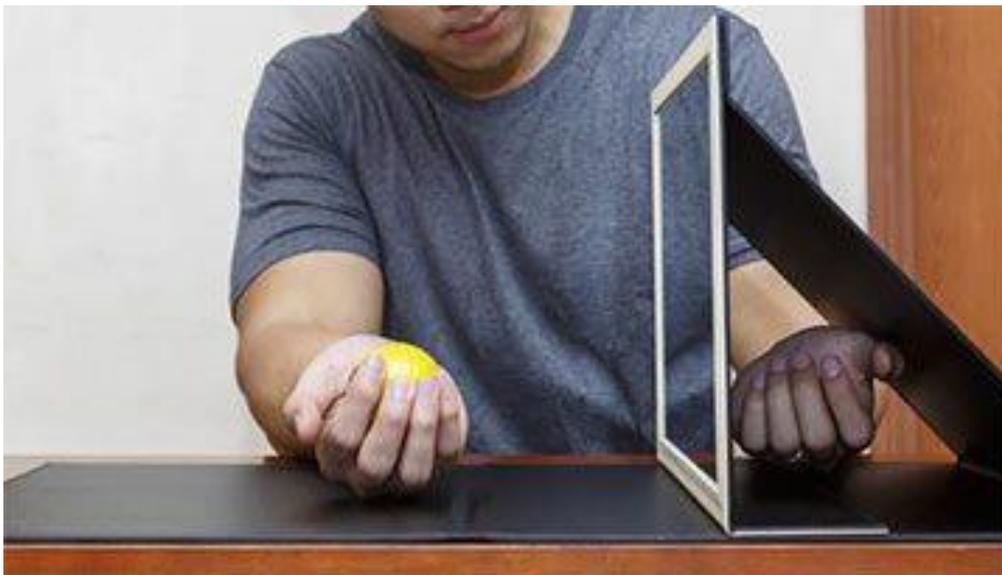
musculatura sobre neuromas que circundaban el muñón. Sin embargo, la variedad de sensaciones registradas por los pacientes sugería algún mecanismo subyacente de origen central que originaba esa sensación. De hecho, estudios electroencefalográficos mostraban que había actividad motora en las zonas de los lóbulos parietales del cerebro, por lo que el paciente podía sentir sensación de movimiento del miembro amputado. Curiosamente, aquellos pacientes que antes de la amputación habían sufrido parálisis del miembro afectado, tenían la misma sensación de parálisis en el miembro fantasma después de la amputación. En base a este hecho, se estableció la hipótesis de que la sensación de movimiento que sentían los pacientes al poco tiempo de la amputación era debido a que los lóbulos parietales todavía eran capaces de recibir estímulos sensitivos de la zona amputada, generando así estímulos motores que creaban esa sensación de movilidad, algo que con el tiempo se perdía porque se iba perdiendo gradualmente a medida que se dejaba de recibir estímulos sensitivos.

Teniendo en cuenta estas observaciones se estableció la hipótesis de que la falta de movilidad de un miembro se debía a la pérdida de recepción de estímulo de respuesta por parte del córtex: si el paciente no observa directamente una respuesta ante una orden de movimiento en su miembro, será imposible generar estímulos motores que induzcan al movimiento real. De ahí surgió la idea de "terapia espejo": se creó una caja con un espejo en el que se introducía la mano sana, de manera que el reflejo de la mano en el espejo creaba la ilusión de que el paciente conservaba las dos manos (219) (Figura 7). De esta manera, el paciente al intentar mover las dos manos y al observar el reflejo de la mano en movimiento, era capaz de rescatar la sensación motora perdida (220) creando un estímulo visual positivo en el córtex y dando sensación de movimiento (221). Creada para corregir alteraciones sensoriales en pacientes amputados, ha demostrado su utilidad como terapia complementaria a otros procedimientos (222), de hecho se usa en parálisis cerebral, fracturas y lesiones de plexo braquial (223), y también ha demostrado ser una terapia beneficiosa en recuperación funcional del ictus (224).

Aunque el mecanismo neurofisiológico por el que se produce la recuperación funcional en el paciente post-ictus todavía no está completamente aclarado, éste se basa en un efecto de reacción visual basada en el reflejo, creando una ilusión visual en el paciente (que "simula" mover el miembro parésico oculto) para reestablecer la función motora de la extremidad afectada (225). Así, algunos

autores han observado que la terapia espejo incrementa la excitabilidad del córtex motor ipsilateral(226–228), y se ha visto que al realizar movimientos delante del espejo reduce la inhibición cortical en el córtex motor primario ipsilateral (M1) y fortalece la musculatura homóloga del miembro inmóvil en individuos sanos con movimiento de una sola extremidad (229–231). En el caso de pacientes con ictus se ha demostrado que la terapia espejo incrementa la actividad del precúneo y córtex del cíngulo posterior (230,231), mejora la activación cortical entre el hemisferio sano y el afectado (232) y además mejora la actividad motora M1 cuando se realizan movimientos bilaterales (mover la mano sana e intentar mover la parésica) que cuando solo se mueve la mano sana (225).

*Figura 7. Sesión de terapia espejo. El miembro parésico se oculta tras un espejo, mientras el paciente realiza ejercicios con la mano sana, que se encuentra delante del mismo, de manera que el paciente pueda observar su reflejo mientras realiza el ejercicio.*



*Fuente: <https://mirrorthrapy.com/mirror-therapy/why-use-mirror-therapy/>*

Las ventajas que ofrece esta terapia son inmediatas: es segura y fácil de aplicar, puede realizarse con el paciente sentado, en ambiente hospitalario o en su propia casa (233), el entrenamiento es simple y fácil de aplicar, incluso por personal no fisioterapeuta. Así, el uso de esta terapia no sólo ha demostrado su

utilidad para acelerar la recuperación en pacientes jóvenes (34,233) y adultos (233,234), sino también en paciente senil(235,236) .

No obstante, aun cuando se ha demostrado que la terapia espejo mejora la capacidad motora de pacientes aquejados hemiparesia por ictus y mejora la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, todavía no está claro que pueda ser usada como terapia única para la recuperación funcional de pacientes con ictus (237), debido a que todos los estudios publicados adolecen de ciertas carencias (bajo número de pacientes reclutados o pérdida de datos durante la recogida de los mismos), además de desconocerse el tiempo a partir del cuando esta terapia puede aplicarse tras el accidente (238).

### **1.9.2. Electromiografía de superficie (sEGM):**

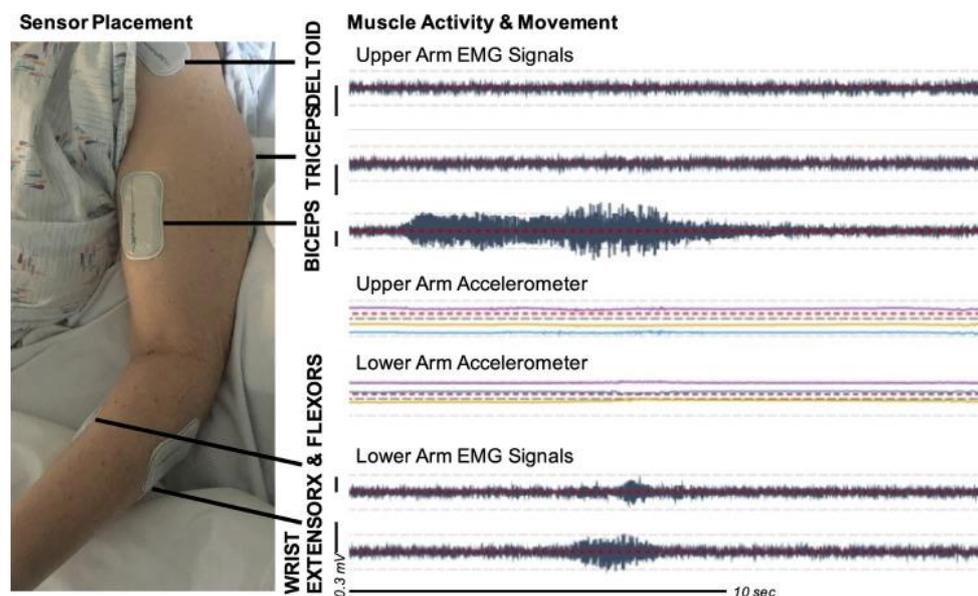
En esencia, la electromiografía es una técnica de análisis neurofisiológica que se basa en el registro, análisis e interpretación de señales eléctricas emitidas por unidades motoras musculares durante su actividad espontánea o inducida(239,240). Dependiendo del tipo de electrodo que registra la actividad eléctrica se diferencian dos técnicas: electromiografía de aguja (nEGM), y la electromiografía de superficie (sEGM). Ésta última posee la ventaja de poder ofrecer datos de actividad eléctrica de todo un grupo muscular al registrar actividad eléctrica global, a diferencia de técnicas más invasivas cuyo registro depende de la distancia a la fuente de emisión (241,242). Esta propiedad permite el uso de electrodos cutáneos para el registro de la actividad, eliminando el inconveniente del uso de técnicas más invasivas.

Básicamente la sEGM registra el potencia eléctrico que induce actividad muscular originado por actividad neuronal, proporcionando información sobre contracción y tono, fatiga y patrones de coordinación (236,243) (Figura 8).

Debido a los continuos avances tecnológicos en el campo de la neurofisiología esta técnica se empezó a aplicar en el campo de la rehabilitación y fisioterapia (34,244,245). De hecho, ha demostrado su utilidad en tareas de recuperación funcional en pacientes con limitación funcional post ictus (246), tanto en paciente infantil (247), de mediana edad (248) como paciente anciano

(249). El fondo fisiopatológico del ictus se basa en una interrupción de la regulación voluntaria de la actividad motora de los músculos, lo que se traduce en parálisis espástica y una progresiva debilidad de los mismos. Algunos autores (250) sugieren que a pesar de que las rutas motoras principales que rigen la actividad muscular voluntaria se interrumpen debido a las lesiones provocadas por el ictus, existen rutas alternativas que podrían restablecer, al menos en parte, esa actividad, por lo que los pacientes podrían restablecer esa actividad motora aprendiendo a utilizar esas rutas. Así pues, las terapias de recuperación deben ir encaminadas al desarrollo de una neuroplasticidad que permita la recuperación de la unidad motora de un modo progresivo (251–253).

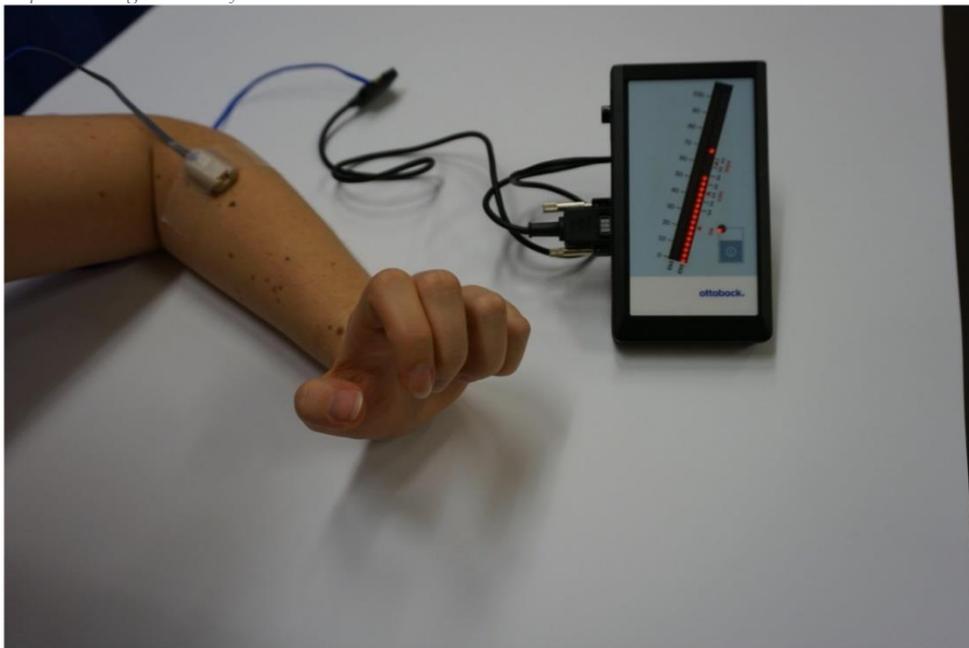
Figura 8. Demostración práctica de una electromiografía de superficie (sEMG) en el brazo de un paciente. Cuando se activa un grupo muscular, el aparato muestra un patrón de actividad eléctrica que es registrado e interpretado por el terapeuta. Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100136/>



La sEMG es un método ideal para este propósito, puesto que permite reconocer los patrones eléctricos adecuados que permiten la progresión hacia una recuperación motora basada en la neuroplasticidad (250). Sin embargo, aunque el uso de la sEMG es relativamente sencillo, el análisis y la interpretación del patrón de señales registrado exige la presencia de personal especializado, lo que

restringe el uso de esta tecnología a personal especializado y fuerza a los pacientes a realizar su terapia en un centro especializado, algo que puede suponer un inconveniente en terapias a largo plazo o si el paciente tiene que recorrer grandes distancias. Es por ello que se desarrolló una alternativa técnica mediante la cual las señales eléctricas registradas por la sEGM se transformaban electrónicamente en señales acústicas o visuales, fácilmente identificables por el paciente o el terapeuta (254) (Figura 9), lo que facilitaba una interacción directa (o *feedback*) del paciente en su propia terapia. Dicha mejoría técnica, denominada como sEGM-*biofeedback* ha demostrado ser muy útil para la recuperación funcional del paciente con ictus (18,246,255,256).

Figura 9. Sistema de sEGM con biofeedback (MyoBoy©) para uso doméstico. La actividad muscular se identifica mediante una señal luminosa, de intensidad escalable. Fuente: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00906>.



### 1.9.3. Tele-rehabilitación y actividad física.

A principios del siglo XXI se experimentó un repunte de las tecnologías de telecomunicación (ADSL, fibra óptica, redes...), lo que supuso un comienzo para el desarrollo de nuevas alternativas al concepto de medicina tradicional, basada en la interacción presencial médico-paciente, hacia un concepto virtual en el que el médico pudiera desarrollar interacción con el paciente a distancia de manera análoga a como lo haría presencial, introduciendo el concepto de telemedicina(257). Posteriormente, y a medida que iban mejorando la calidad de las comunicaciones a distancia, el concepto de telemedicina ha ido adquiriendo cada vez más importancia puesto que la calidad de las telecomunicaciones no solo hicieron que se pudieran establecer consultas médicas a distancia, sino que se convirtió también en una opción para el tratamiento rehabilitador para pacientes con problemas de desplazamiento (ya fuese por distancia o porque su grado de incapacidad hacía muy dificultoso el traslado periódico a las unidades rehabilitadoras), naciendo por tanto el concepto de tele rehabilitación (258).

Este concepto supone una serie de ventajas con respecto a la fisioterapia presencial convencional porque por una parte libera la presión asistencial de las unidades rehabilitadoras, involucra más profundamente al paciente en su propia rehabilitación en un entorno familiar, y puede planificarse una terapia a largo plazo que no implique el desplazamiento a los centros rehabilitadores. La desventaja quizás radica en que es necesaria una formación del paciente en la metodología a seguir, lo que supone un esfuerzo extra por el rehabilitador que debe dedicar tiempo para la formación del paciente (259). Aunque empezaron a publicarse múltiples ensayos para testar la eficacia de la tele rehabilitación post-ictus, éstos no dieron resultados concluyentes en gran parte debido a la variabilidad de terapias testadas y a un diseño experimental poco riguroso(260).

Sin embargo, este concepto de terapia, que fue progresando lentamente desde su inicio, adquirió una inusitada importancia a raíz del confinamiento domiciliario a nivel mundial a raíz de la pandemia de COVID-19, que ocasionó una interrupción a nivel global de los servicios de rehabilitación, en base a que podrían convertirse en potenciales fuentes de contagio (261,262), desarrollando metodologías más refinadas al ser la única metodología terapéutica disponible para la recuperación funcional del ictus a nivel mundial. Las conclusiones, a pesar

---

de no ser definitivas, apuntaban a que esta opción terapéutica podría tener unos resultados aceptables con un entrenamiento e infraestructura adecuadas (263). En el caso concreto de paciente frágil (de edad avanzada), la telerehabilitación ha demostrado ser de utilidad, no solo porque proporciona un refuerzo psicológico positivo en el paciente aislado (ya sea por pandemia o por otras restricciones) , sino también demuestra ser útil en el propio proceso de recuperación, además de suponer un lógico ahorro económico para el sistema nacional de salud (264), aunque es muy importante una adecuada formación y terapias de motivación por parte de los rehabilitadores, de modo que involucren al paciente en su propia terapia.

## II – JUSTIFICACIÓN

---



## II - JUSTIFICACIÓN

El ictus se ha convertido en uno de los principales problemas de salud, sobre todo en los países más desarrollados. Por ejemplo, en 2021, más de 795.000 personas sufrieron un ictus en Estados Unidos, siendo la incidencia (número de personas que sufren ictus por primera vez) de 610.000 casos. El ictus también está asociado a una alta mortalidad (1 de cada 20 fallecimientos en EEUU), y también es la principal causa de discapacidad a largo plazo en Estados Unidos. Por todo ello, el coste anual total del ictus en EE.UU. es de unos 34.000 millones de dólares. (265)

El ictus es más probable que se produzca en personas de edad avanzada, aunque es una patología presente en todos los grupos de edad. En 2009, el 34% de las personas que fueron hospitalizadas por un ictus tenían menos de 65 años. Estadísticamente, las mujeres también tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus que los hombres. En promedio, las mujeres representan seis de cada diez personas que mueren debido a accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos [2]. Este mayor riesgo se debe a varias razones. Una de ellas es que, por término medio, las mujeres viven más que los hombres, y la mayor esperanza de vida aumenta las probabilidades de que sufran un ictus. Otros factores de riesgo exclusivos de las mujeres son la hipertensión durante el embarazo y la hipertensión causada por ciertos anticonceptivos. También tienen más probabilidades de sufrir depresión y ansiedad, y a menudo declaran niveles de estrés más elevados que los hombres. (266,267) En general, estos datos sólo demuestran que, en todos los grupos demográficos, el ictus es un problema médico muy frecuente que debe abordarse de forma apropiada.

Para conceptualizar mejor la presente Tesis Doctoral, tenemos que profundizar un poco más sobre el concepto de ictus. Hay dos tipos de ictus que constituyen más del 95% de los casos. El más común de ellos, los ictus hemorrágicos, son aquellos que se producen por la rotura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro, mientras que los ictus isquémicos se producen por la obstrucción de una arteria cerebral; ambos provocan una hipoxia local que daña

el tejido cerebral. Las obstrucciones en el ictus isquémico suelen estar causadas por coágulos de sangre que se alojan en una de las arterias del cerebro (268)

El principal problema del ictus, a parte de la mortalidad, evidentemente, es que es una patología asociada con mucha frecuencia a una elevada discapacidad, como consecuencia de esa hipoxia que se produce en el cerebro. Entre las discapacidades más comunes tras un ictus se incluyen deficiencias motoras como la hemiparesia (debilidad del lado izquierdo o derecho del cuerpo), la hemiplejía (parálisis del lado izquierdo o derecho del cuerpo) y la paresia facial central (269). También son frecuentes los trastornos del lenguaje y del habla, como la afasia global o mixta (alteración de la comprensión del lenguaje) y la disartria (alteración del habla) (270). También se ha asociado a otras alteraciones como problemas en los niveles de conciencia, deterioro de la visión, y disminución del flujo sanguíneo cerebral (50).

En general, los tratamientos disponibles para el ictus isquémico son extremadamente limitados, y aunque se ha conseguido disminuir la mortalidad asociada al ictus, la comorbilidad y los años de discapacidad se han incrementado, por lo que queda patente que se debe investigar más no sólo para explorar el tratamiento de la afección cuando el paciente llega al hospital, sino también las posibles vías de recuperación después del evento. Por ello, en la presente tesis doctoral hemos llevado a cabo dos ensayos clínicos: el primero está orientado hacia intentar mejorar un protocolo terapéutico para esta patología, como es la terapia espejo, y por otra parte, hemos intentado llevar a cabo una intervención terapéutica mediante la implementación de un programa de actividad física guiado por teleasistencia en estos pacientes.

## **III – OBJETIVOS**

---



### III - OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVOS GENERALES

Evaluar la eficacia de diversas alternativas terapéuticas, con énfasis en la práctica de actividad física, para el tratamiento de la hemiplejía post-ictus en personas de edad avanzada.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Analizar la eficacia de la terapia espejo aplicada de manera intensiva en la recuperación funcional de pacientes con hemiplejía post-ictus
- Analizar la eficacia de una intervención de teleasistencia mediante la administración de un programa de actividad física para la mejora funcional de pacientes con hemiplejía post-ictus
- Comparar la eficacia relativa de estas intervenciones con la fisioterapia convencional



## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**

---



## IV -MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. DISEÑO GENERAL DE LA TESIS

Con este proyecto de tesis han surgido dos estudios bien diferenciados, los cuales lo hemos dividido en Fase 1, que se centra en la eficacia de la terapia espejo para la rehabilitación de pacientes con hemiplejía post-ictus (Figura 10), y en la Fase 2, que se realizó durante la fase de confinamiento por la COVID-19, en la que se ha estudiado los posibles beneficios de la tele-terapia con actividad física en pacientes con hemiplejía post-ictus.

*Figura 10. Trabajo con terapia espejo en las instalaciones donde se ha llevado a cabo el presente proyecto.  
Fuente: elaboración propia.*



A continuación redactaremos los estudios realizados:

#### 4.2. DISEÑO Y FASE I.

Se ha realizado un estudio prospectivo aleatorizado desde septiembre de 2019 hasta marzo de 2020, en las instalaciones del Hospital Universitario “Sagrado Corazón” de Málaga. Para evaluar el impacto de la terapia del espejo y actividad física en pacientes con hemiplejía debido a un accidente cerebrovascular, se ha diseñado un estudio piloto. Se ha requerido el consentimiento informado a los voluntarios para participar en el estudio. El protocolo de este estudio se adhiere a las normas CONSORT. El checklist de las normas CONSORT está disponible (doi: 10.1159/000522413). Para evaluar el pronóstico y la neuroreparación del Ictus isquémico, se diseñó un estudio a doble ciego, con enmascaramiento de facto. Ni los participantes ni los investigadores que llevaron a cabo el análisis estadístico conocían el propósito del estudio. Solo la persona que llevó a cabo la intervención conocía el objetivo. Los sujetos que participaron en el grupo CONTROL desconocían el objetivo.

Con el fin de alcanzar un tamaño similar en ambos grupos experimentales se realizó una asignación aleatoria aleatorización en bloques (1:1). Para ello se introdujo veinte hojas con la palabra CONTROL y veinte hojas con la palabra INTERVENCIÓN en sobres del mismo tamaño y color. Los primeros cuarenta individuos que acudieron a los servicios de fisioterapia del hospital y aceptaron participar en el presente proyecto seleccionaron de forma aleatoria uno de los sobres y lo enviaron al investigador cerrado. La asignación aleatoria dividió a los voluntarios en dos grupos, dependiendo de si fueron tratados con terapia de espejo intensiva y actividad física siendo 5 días a la semana o siguieron una intervención espaciada en el tiempo siendo 3 veces por semana.

El día anterior al inicio de la intervención, los pacientes voluntarios llevaron a cabo un conjunto de pruebas de movilidad (ver intervención). Posteriormente, los participantes fueron reexaminados con el fin de analizar su desempeño en las pruebas de movilidad y evaluar posibles cambios en los parámetros de funcionalidad.

El presente trabajo se realizó con previa autorización por escrito del Comité Clínico del Hospital “Sagrado Corazón”. Toda la investigación se ha realizado de acuerdo con la legislación local sobre investigación biomédica (Ley Española 14/2007 sobre Investigación Biomédica). Los pacientes fueron informados sobre el

diseño del estudio de forma oral y escrita. También se solicitó el consentimiento para participar en el estudio por ambas vías. También se brindó una explicación del proyecto de investigación en el sentido ético, informándoles sobre la finalidad de los resultados obtenidos, garantizando la confidencialidad y anonimato de los datos, y respetando el Acuerdo de la Declaración de Helsinki.

#### 4.2.1. Participantes

El tamaño de la muestra se estimó mediante una prueba F bilateral con un nivel de significación del 95 %, considerando un poder estadístico ( $\beta$ ) del 80 % y una diferencia del efecto del tratamiento entre grupos (d) de al menos un cambio de 10  $\mu$ V sobre la actividad electromiográfica, con la asistencia de GPower 3.0 Software (Dusseldorf, Alemania). Se estimó una variación de 10  $\mu$ V, como se describe en nuestro trabajo anterior. Este método seleccionó determinó la necesidad de un tamaño muestra de doce participantes en cada grupo de intervención. En el anexo 2 se describe el diagrama de flujo de este estudio. Finalmente, participaron en el estudio 40 sujetos derivados del Servicio de Neurología del hospital.

Los criterios de selección incluyeron pacientes con ictus isquémico confirmado por tomografía computarizada o resonancia magnética, contratados a servicios de fisioterapia entre dos y seis semanas después del ictus (tiempo medio tras el ictus  $20 \pm 2$  días), entre 75-85 años de edad, diagnosticados de daño cerebral adquirido como consecuencia de un ictus, y con limitación significativa en la extensión de la mano y en la dorsiflexión del pie como consecuencia del ictus sin espasticidad (escala de Ashworth 1 o 1+). También se consideró como criterio de selección la participación voluntaria en el estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con ictus hemorrágico, actividad muscular indetectable (caracterizada por una señal EMG de superficie  $<0,5 \mu$ V), antecedentes de comorbilidad neurológica que pudiera afectar a la fuerza muscular (esclerosis amiotrófica lateral, distrofia muscular, miastenia grave y lesión muscular espinal), atrofia muscular y tomar cualquier medicamento que afecte la fuerza muscular (relajantes musculares, anticonvulsivos, antiespásticos, ansiolíticos o antihistamínicos). Los pacientes con

marcapasos también fueron excluidos del estudio. Finalmente, se excluyeron aquellos pacientes con deterioro cognitivo severo o demencia u otras condiciones psiquiátricas (más allá del deterioro relacionado con el envejecimiento). La evaluación de los estados cognitivos y sensoriales se realizó en el mismo Servicio de Neurología. Todos los sujetos eran diestros y el lado hemiparético era el lado izquierdo. Ninguno tenía experiencia previa en evaluaciones isométricas.

#### **4.2.2. Intervenciones**

##### **4.2.2.1. *Fisioterapia convencional***

Todos los pacientes realizaron por un tiempo de 60 minutos cada sesión y 3 veces en semana (durante 3 meses), los siguientes ejercicios: ejercicios de estiramiento de manos, extensión y flexión de muñeca, agarre de fuerza con balón terapéutico y rodar el balón sobre la mesa. Una vez finalizados los ejercicios activos, también se realizaron ejercicios con cinta elástica para fortalecer los músculos extensores de los dedos y la muñeca y ejercicios de movilización activa autoasistida. Para ello, el paciente, sentado de la misma forma que en los ejercicios anteriores, entrelaza los dedos de ambas manos, con el codo flexionado 90°, sin apoyarlo, y el antebrazo en posición neutra. El paciente llevó la muñeca a flexión y extensión, ayudándose de la mano sana. Finalmente, también se realizaron ejercicios de extensión de muñeca activa y autoasistida, realizados con una pelota sensorial con una superficie con pinchos para una estimulación suave y de pequeño tamaño. Sucesivamente, se realizó una Estimulación Eléctrica Funcional (EEF) durante 20 minutos, con una frecuencia de 20 Hz y un pulso de 300  $\mu$ s, con un Neurotrans, la colocación de los electrodos fue a dos centímetros del epicóndilo externo del codo y entre las apófisis estiloides del radio y el cúbito.

##### **4.2.2.2. *Terapia de espejo***

La terapia del espejo consistía en colocar el espejo en posición vertical sobre la mesa. El brazo no afectado del paciente se coloca frente al espejo, mientras que el brazo afectado se coloca en el área mediosagital del espejo la realización era durante 20 minutos durante 5 días semanales si era intensiva o aleatoria la cual sería de 3 veces semanales (durante 3 meses).

### 4.2.3. Medidas

La actividad muscular de los extensores y dorsiflexores del miembro superior se evaluó tras cada sesión de EMG, y se analizó con el mismo instrumento que se utilizó para la intervención, que se consideró como un indicador de la actividad muscular promedio. Para la determinación de la actividad EMG, se excluyó el primer segundo de cada sesión, con el fin de poder evitar posibles desviaciones derivadas del primer intento de contracción, que suele producir mayor actividad. La exactitud de las señales EMG fue de 0,1  $\mu$ V. Como medida directa de la fuerza de la mano, también se determinó, con la ayuda de un dinamómetro digital portátil (Smedley digital hand dynamometer, RMS Ltd., UK). Se tomó como indicador de fuerza el dato mediano de tres determinaciones consecutivas, asegurándonos un intervalo de 2-3 minutos entre mediciones para que el voluntario recuperara la fuerza. Los valores de fuerza máxima se registraron para cada prueba y el valor de la mediana se consideró como el valor estándar, siguiendo las instrucciones del fabricante.

La evaluación del rendimiento físico se realizó a través del test de evaluación de Fugl-Meyer (FM). Se emplearon las pruebas Fugl-Meyer Assessment for the Upper Extremity (FMA-UE) y Lower Extremity (FMA-LE). Los pacientes con mejor rendimiento de actividad física demostraron puntuaciones más altas. Finalmente, se determinó la habilidad de los voluntarios para realizar las ABVD (según el índice de Barthel), que en su traducción al español arrojó un alfa de Cronbach superior a 0,7037.

### 4.2.4. Análisis estadístico

Teniendo en cuenta el reducido tamaño de la muestra final, la normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, que reveló que la variable de resultado primario se distribuyó normalmente. Por este motivo, se utilizaron pruebas paramétricas. El primer paso consistió en realizar un análisis estadístico descriptivo básico para evaluar las características generales de la población de

estudio. Las posibles diferencias basales entre ambos grupos se analizaron mediante la prueba t de Student. Los análisis de eficacia se realizaron con los datos del conjunto de participantes, que incluía a todos los participantes que se sometieron a la totalidad de las sesiones de intervención. Los presentes resultados se basan en este conjunto de análisis a menos que se indique lo contrario. Se utilizó la misma prueba t para determinar las posibles diferencias en el cambio de los parámetros de capacidad de movimiento y capacidad funcional al final del tratamiento respecto a los valores iniciales (parámetro  $\Delta$  = valor final - valor inicial) para evaluar las potenciales diferencias estimadas del efecto del tratamiento entre los grupos.

Para evaluar los cambios medios en la actividad del brazo, se realizó el procedimiento de ANCOVA *a priori* de dos vías (tiempo x grupo), con el fin de analizar una posible interacción entre la posible mejora de capacidad de movimiento y el tipo de intervención realizada. Esta prueba además se realizó para descartar posibles sesgos por edad, sexo y otros antecedentes clínicos. Las características basales se consideraron además como covariables. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se realizaron considerando un nivel de significación de  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con la ayuda del software SPSS para análisis estadístico (versión 24.0.7, SPSS Inc., Chicago, IL).

### 4.3. DISEÑO Y FASE II.

#### 4.3.1. Diseño y participantes

El presente ensayo aleatorizado preliminar se realizó entre abril de 2020 y abril de 2021. Los participantes fueron elegidos del Hospital Sagrado Corazón de Málaga”, tras la aprobación del centro. Participaron en el estudio 120 pacientes con hemiplejía como consecuencia de un ictus isquémico. Los criterios de selección incluyeron ser mayor de 65 años, con dos meses de evolución posterior al ictus y con el lado parético izquierdo. Además, debían tener un diagnóstico positivo de COVID-19. Los casos positivos fueron confirmados por PCR. Los pacientes experimentaron síntomas leves de COVID-19 (fiebre, fatiga, tos, anosmia, ageusia...). Ningún paciente presentó enfermedad grave por COVID-19 ni requirió hospitalización. Sin embargo, debido a las normas sanitarias locales, todos los pacientes requirieron confinamiento domiciliario durante 1 mes sin posibilidad de continuar con su programa de rehabilitación. Las intervenciones fisiológicas comenzaron 20 días después de la primera prueba de PCR negativa.

Los participantes fueron aleatorizados en tres grupos de intervención diferentes, terapia convencional (n=40), realizada en el Hospital, terapia de biorretroalimentación (n=40), también realizada en el Hospital, y Telefisioterapia (TP) más estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y programa de ejercicio físico (n=40). El período de intervención duró tres meses y los participantes fueron reevaluados 30 días después.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, y previa aprobación del Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia.

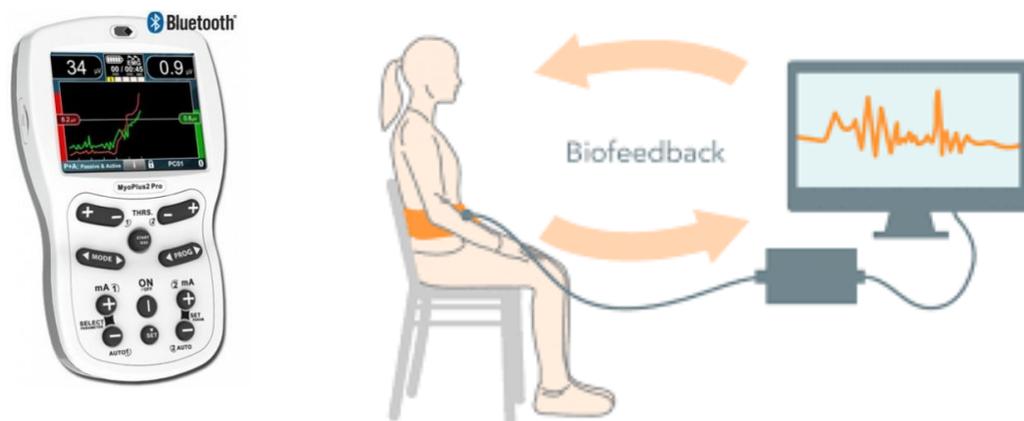
En la terapia convencional, en la mano parética, el fisioterapeuta realizó los siguientes ejercicios: movimientos con banda elástica, ejercicios de movilización activa autoasistida, ejercicios de extensión activa de muñeca y autoasistencia (realizados con una pequeña pelota sensorial). El paciente estaba sentado en una silla con respaldo sin apoyabrazos; en el lado hemipléjico se colocó una superficie plana a la altura de la rodilla. Después del ejercicio activo, se estiraron los músculos flexores de la mano y los dedos, y se movilizaron pasivamente las articulaciones de la muñeca y la mano. Además, en el pie parético se realizaron

ejercicios de fortalecimiento de los músculos flexores del pie con banda elástica. Si era necesario, el miembro inferior sano se colocaba en flexión de cadera y rodilla con el pie apoyado en la camilla, para mayor estabilidad del sujeto. Los pacientes también realizaron ejercicios activos de flexión de tobillo autoasistidos con una pelota sensorial. Si no era posible bipedestación, se colocaba al paciente en una silla con respaldo de forma que los miembros inferiores quedaran flexionados a 90° en cadera y rodilla con los pies apoyados en el suelo. Se realizaron tres sesiones semanales de una hora y media cada una durante 4 meses.

El grupo que recibió biorretroalimentación realizaron durante una hora fisioterapia convencional con los ejercicios descritos anteriormente y estimulación electromiográfica de superficie con biorretroalimentación con una duración de media hora durante 3 sesiones semanales durante 4 meses.

Finalmente, el grupo del programa de PT y ejercicio físico siguió una intervención basada en treinta minutos de estimulación electromiográfica de superficie. Para ello, se instruyó a pacientes y familiares sobre el uso de un dispositivo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (Neurotrans Myoplus 2 Pro System, Verity Medical Ltd, UK) (Figura 11), además de un programa de ejercicio físico, ejercicios que fueron supervisados por videollamada o por teléfono. Las recomendaciones se basaron en caminar 20 minutos, subir escaleras tres minutos con la supervisión de un familiar y diez minutos de bicicleta estática. Se recomendó a los pacientes que realizaran ejercicio con la supervisión de un familiar y sin agotamiento físico con una duración final de hora y media y tres sesiones semanales durante 4 meses

Figura 11. Dispositivo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (Neurotrans Myoplus 2 Pro System, Verity Medical Ltd, UK, y ejemplo de estimulación por biofeedback



#### 4.3.2. Mediciones de actividad electromiográfica y fuerza de la mano

La actividad electromiográfica (EMG) media se determinó con el Neurotrans Myoplus 2 Pro System (Verity Medical Ltd, UK), el mismo instrumento utilizado para llevar a cabo la intervención. Se evaluaron los músculos extensores y dorsiflexores. Después de excluir el primer segundo del período de actividad (para evitar la desviación de la primera contracción), las señales EMG se determinaron con una precisión de  $0,1 \mu\text{V}$ . Para normalizar los datos de EMG, los pacientes completaron dos contracciones isométricas máximas mientras se registraba el EMG. Se registraron dos ensayos de 10 s con un minuto de descanso entre ellos. Para analizar las señales EMG, las señales sin procesar se rectificaron de onda completa y se suavizaron con una ventana de 10 ms. Los

datos se adquirieron y normalizaron con el software para PC NeuroTrac® (Verity Medical Ltd, Reino Unido).

La fuerza isométrica (Nw) de la mano se evaluó con un dinamómetro digital portátil (Smedley digital hand dynamometer, RMS Ltd., UK). La medición se realizó tres veces consecutivas, con un intervalo de 2-3 minutos entre mediciones. Los valores de fuerza máxima se registraron para cada prueba y el valor de la mediana se consideró como el valor estándar, siguiendo las instrucciones del fabricante.

#### 4.3.3. Pruebas funcionales

En el presente trabajo se utilizó el Fugl-Meyer para determinar el estado funcional de pacientes con ictus. Se utilizaron las pruebas Fugl-Meyer Assessment for the Upper Extremity (FMA-UE) y Lower Extremity (FMA-LE). Los pacientes con mejor funcionalidad tuvieron puntuaciones superiores. Además, se determinó la capacidad de los pacientes para realizar las actividades básicas de la vida diaria mediante el índice de Barthel, el cual ha sido previamente validado y traducido. La versión en español de la prueba ha entregado una gran confiabilidad.

Considerando la edad avanzada de los participantes, se determinaron tres escalas adicionales. La escala FRAIL fue desarrollada por Morley et al., es una herramienta sencilla para evaluar el síndrome de fragilidad y está compuesta por los siguientes ítems: Fatiga, Resistencia, Deambulaci3n, Enfermedad y P3rdida de peso. Las puntuaciones de la escala de fragilidad oscilan entre 0 y 5 (es decir, 1 punto para cada componente; 0 = mejor a 5 = peor) y representan el estado de salud fr3gil (3-5), pre-fr3gil (1-2) y robusto (0).

El rendimiento f3sico (SPPB) consiste en la realizaci3n de tres pruebas: equilibrio (en tres posiciones: pies juntos, semit3ndem y t3ndem), velocidad de la marcha (sobre 2,4 o 4 metros) y levantarse y sentarse en una silla durante cinco veces. La puntuaci3n y valoraci3n de la SPPB resulta de la suma de las tres subpruebas, y oscila entre 0 (peor) y 12; los cambios en 1 punto tienen significado cl3nico. Una puntuaci3n inferior a 10 indica fragilidad y alto riesgo de

discapacidad. Finalmente, se evaluó la escala de Fuerza, ayuda para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y caídas (SARC-F). Esta es una herramienta simple para detectar la sarcopenia con mediciones simples. El punto de corte para alta probabilidad de sarcopenia se estableció en una puntuación igual o superior a cuatro puntos.

#### 4.3.4. Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo con nuestro trabajo previo, para obtener un poder estadístico ( $\beta$ ) del 80% y una diferencia del efecto del tratamiento entre grupos ( $d$ ) de 10  $\mu$ V en la actividad EMG. Se utilizó la prueba F para determinar el tamaño de la muestra, y el nivel de significación se estableció para un valor  $\alpha$  de 0,05. Finalmente, se estimó un tamaño de muestra de 25 individuos por grupo. Estos cálculos se realizaron con el software GPower 3.1.19. Para las variables continuas se evaluó la normalidad según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, a través de la cual pudimos confirmar la distribución normal de las variables de estudio. Las variables categóricas se evaluaron mediante métodos no paramétricos.

Las diferencias basales entre ambos grupos con respecto a las características clínicas y de otro tipo se analizaron mediante una prueba de ANOVA de una vía. Teniendo en cuenta que no hubo abandonos, los análisis de eficacia se realizaron sobre los datos obtenidos de los pacientes que se sometieron a la totalidad de las intervenciones (conjunto de finalistas), incluidas las evaluaciones basales y posteriores a la intervención. Como anteriormente, se utilizó una prueba de ANOVA de una vía para explorar posibles diferencias en el cambio de aquellos parámetros relacionados con la mejoría funcional del paciente. Los cambios se evaluaron comparando los datos obtenidos al final de la intervención con los datos iniciales ( $\Delta$  parámetro = datos finales - datos de referencia). Para confirmar estos datos y excluir posibles errores derivados de las características de los pacientes, se realizó un análisis ANCOVA bidireccional (tiempo  $\times$  grupo). Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se realizaron contemplando un nivel de significación de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con la ayuda del software SPSS para análisis estadístico (versión 24.0.7, SPSS Inc., Chicago, IL) y Graphpad PRISM (versión 8.0, GraphPad Software, San Diego, CA).



# V – RESULTADOS

---

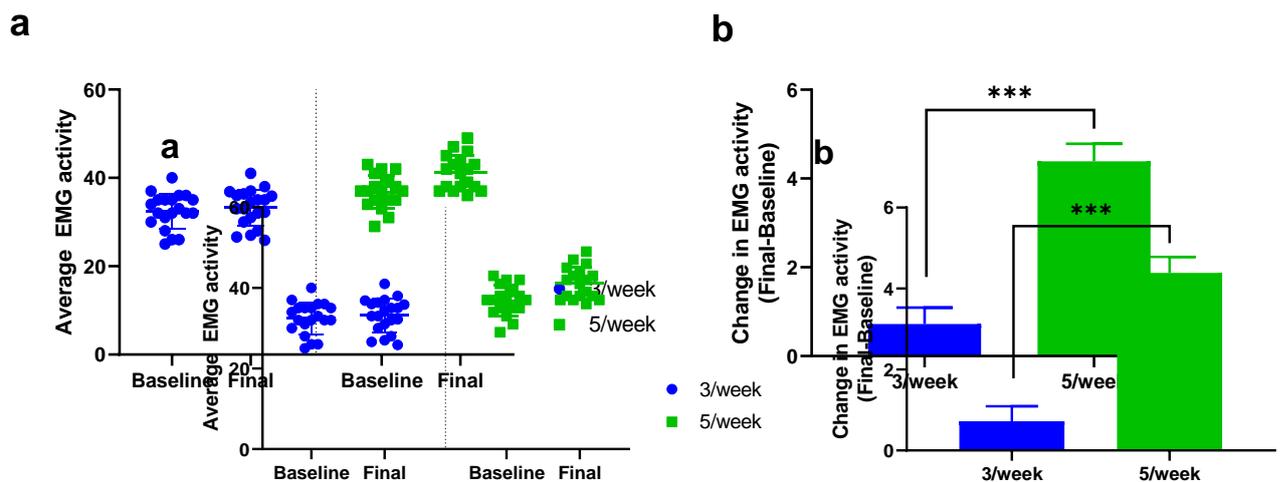


## V - RESULTADOS

### 5.1. ESTUDIO FASE 1. EFECTO DE LA TERAPIA DE ESPEJO INTENSIVA VERSUS CONVENCIONAL (REGISTRO CLINICALTRIALS.GOV #NCT04668963)

Los resultados de esta fase han sido publicados y están disponibles en detalle en el Anexo 2. Brevemente, se estudió el efecto de la terapia de espejo aplicada de forma intensiva en comparación con la forma convencional en diferentes parámetros clínicos. Cuando se analizó el efecto de la terapia sobre la actividad electromiográfica media, nuestros datos indicaron que la terapia intensiva produjo un aumento significativamente mayor en la actividad muscular en la extremidad parética en comparación con la terapia de espejo convencional (Figura 12). En concreto, si nos centramos en los valores individuales, podemos ver como el cambio de actividad en la terapia convencional apenas varía (Figura 12a), mientras que en la terapia intensiva casi todos los sujetos aumentaron su actividad, lo que se reflejó en diferencias estadísticamente significativas (Figura 12b).

Figura 12. Efecto de la terapia espejo sobre la actividad electromiográfica del miembro parético.



En la figura 13, mostramos el efecto de las diferentes intervenciones acerca de la habilidad de los pacientes para la realización de ABVD mediante el test de Barthel, la fuerza de la mano no parética, y la capacidad funcional del miembro parético en pacientes con ictus.

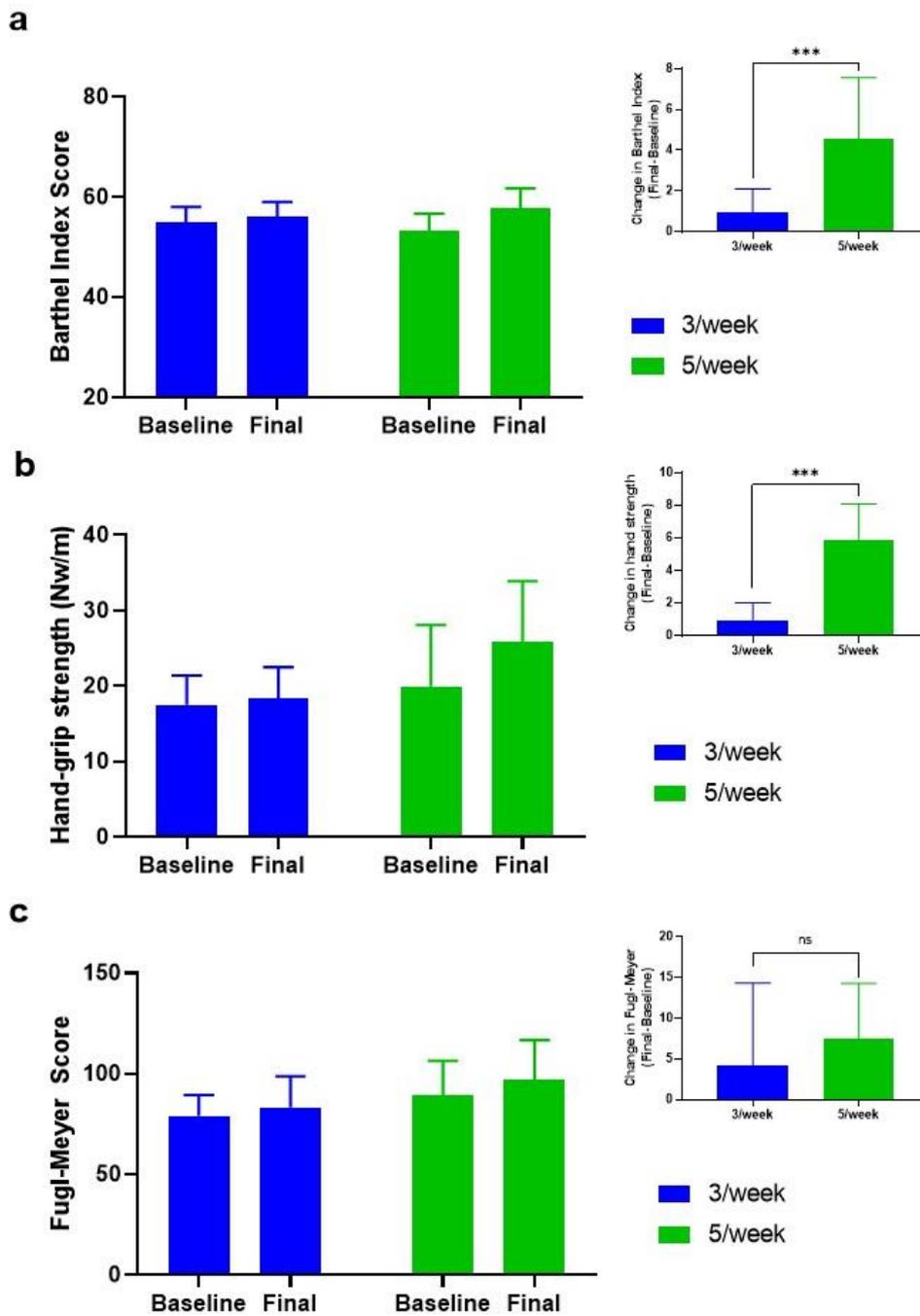
En concreto, los datos indican una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de terapia intensiva respecto a la terapia convencional en cuanto a las puntuaciones del test de Barthel (Figura 13a). Este dato es de gran importancia, ya que al tratarse de una población de edad avanzada, es probable que tenga una menor capacidad para realizar dichas funciones.

Del mismo modo, el grupo de intervención que fue sometido a una terapia intensiva mostró una mayor fuerza de la mano no afectada, ya que se observó un incremento de la fuerza isométrica respecto a los valores iniciales (Figura 13b). También debemos comentar que ambos grupos mejoraron respecto a los valores iniciales, sin embargo, al comparar el cambio global (valores finales – valores iniciales), observamos que dicho cambio global fue significativamente mayor en el grupo de intervención intensiva.

Desafortunadamente, no observamos un aumento estadísticamente significativo de la capacidad funcional del miembro afectado (medido por las puntuaciones del test de Fugl-Meyer) a la hora de comparar ambas intervenciones, aunque, de nuevo ambos grupos mejoraron ligeramente (Figura 13c).

En general, podemos afirmar que la pauta de intervención intensiva es más adecuada que la convencional por la mejora de la fuerza y la capacidad funcional, dos parámetros esenciales para mejorar la calidad de vida de estas personas. Sin embargo, para conseguir una mejora significativa en el miembro parético, al menos en personas de edad avanzada, esta intervención no sea suficientemente eficaz para alcanzar una mejora significativa.

Figura 13. Efecto de la terapia de espejo en el índice de Barthel (2a), la fuerza de prensión manual (2b) y la puntuación de Fugl-Meyer (2c). Los diagramas de barras (lado izquierdo) representan los valores medios al inicio y al final de la intervención. El cambio en los diferentes parámetros se muestra en los recuadros de la derecha. Los datos representan la media  $\pm$  sd. Las diferencias estadísticas se analizaron mediante un ANCOVA de medidas repetidas. \*\*\*  $p < 0,001$ .



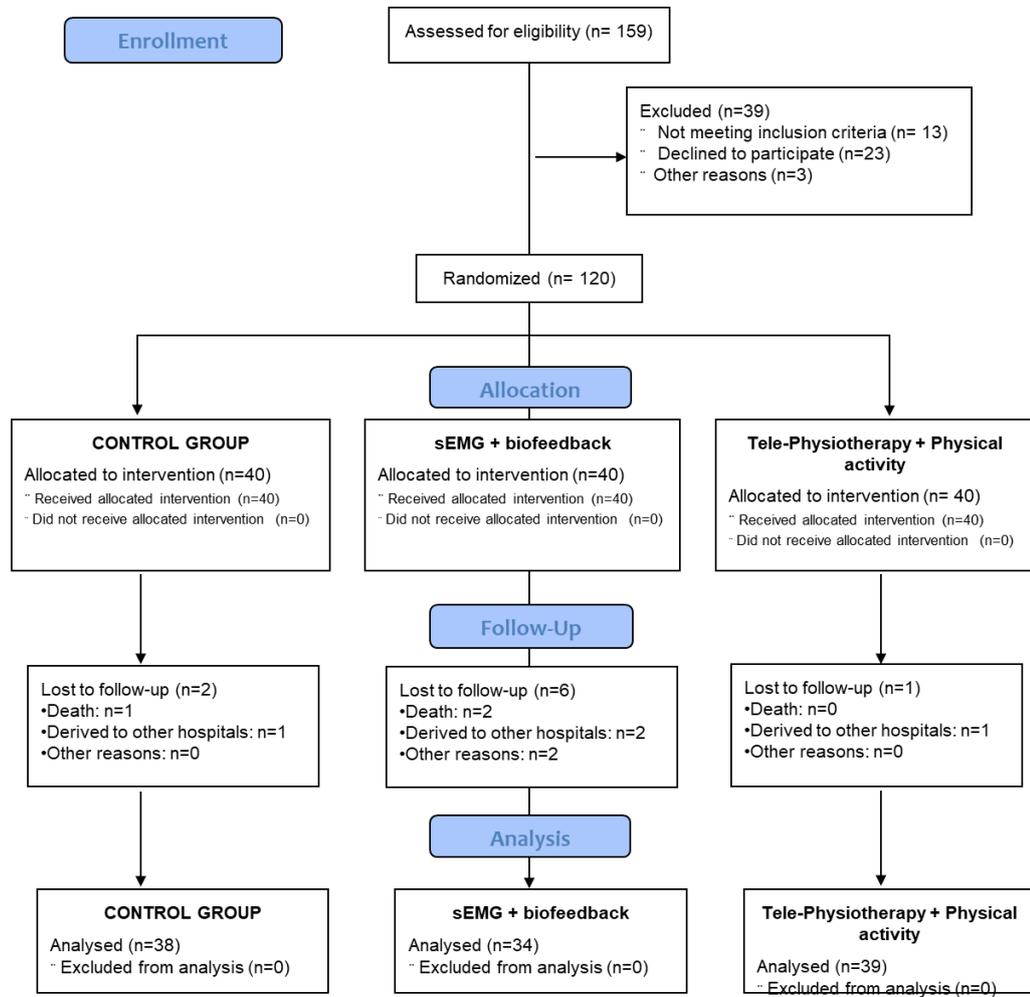
## 5.2. ESTUDIO FASE 2. EFECTO DE UN PROGRAMA DE TELEREHABILITACIÓN POR ACTIVIDAD FÍSICA (REGISTRO CLINICALTRIALS.GOV #NCT06048432)

Como en el momento de depósito de la presente tesis doctoral esta fase aún no ha sido publicada, vamos a describir con un poco más de detalle los resultados de esta fase.

### 5.2.1. Resultados generales sobre los participantes

Seis participantes en el grupo de biorretroalimentación, dos en el grupo de CP y uno en el grupo de TP + actividad física no concluyeron el estudio. Los motivos principales fueron la derivación a otros hospitales, que ocurrió en cuatro ocasiones, y el fallecimiento, que ocurrió en tres ocasiones. La figura 14 muestra el diagrama de flujo del estudio. La composición por sexos fue similar en todos los grupos e independiente de la asignación del grupo ( $\chi^2 = 4,621$ ,  $p = 0,099$ ). De manera similar, el número de personas con antecedentes de tabaquismo ( $\chi^2 = 1,543$ ,  $p = 0,462$ ) y antecedentes de accidentes cerebrovasculares ( $\chi^2 = 1,543$ ,  $p = 0,462$ ) fue similar e independiente de la asignación del grupo. Esta independencia era esperable si tenemos en cuenta la asignación aleatoria a los grupos de intervención.

Figura 14. Flujo de los pacientes en esta fase del estudio



La **Tabla 5:** describe las características iniciales de los participantes del estudio con actividad física. No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características basales

*Tabla 5. Características del estudio de los participantes con actividad física*

	<b>Conventional (n=38)</b>	<b>Biofeedback (n=34)</b>	<b>EMG + TP + PA (n=39)</b>	<b>p (ANOV A)</b>
Age (y)	76.5 ± 4.5	77.9 ± 3.1	75.9 ± 4.8	0.131
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.64 ± 1.70	26.59 ± 2.21	25.55 ± 2.70	0.099
SBP (mmHg)	116.6 ± 10.3	118.8 ± 13.1	118.5 ± 12.5	0.685
DBP (mmHg)	82.0 ± 11.1	83.1 ± 11.5	83.8 ± 11.8	0.800
EMG upper limb	53.2 ± 5.7	49.7 ± 9.9	51.6 ± 7.3	0.116
EMG lower limb	43.4 ± 6.2	48.4 ± 17.2	44.9 ± 6.8	0.141
F-M upper limb	82 ± 7	85 ± 7	82 ± 7	0.164
F-M lower limb	98 ± 8	95 ± 8	96 ± 8	0.119
Hand grip (Nw)	39 ± 5	36 ± 7	38 ± 5	0.121
Barthel	68 ± 7	68 ± 10	65 ± 7	0.170
FRAIL	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.5	0.839
SARC-F	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.5	0.848
SPPB	7.5 ± 1.2	7.1 ± 1.1	7.5 ± 1.3	0.249

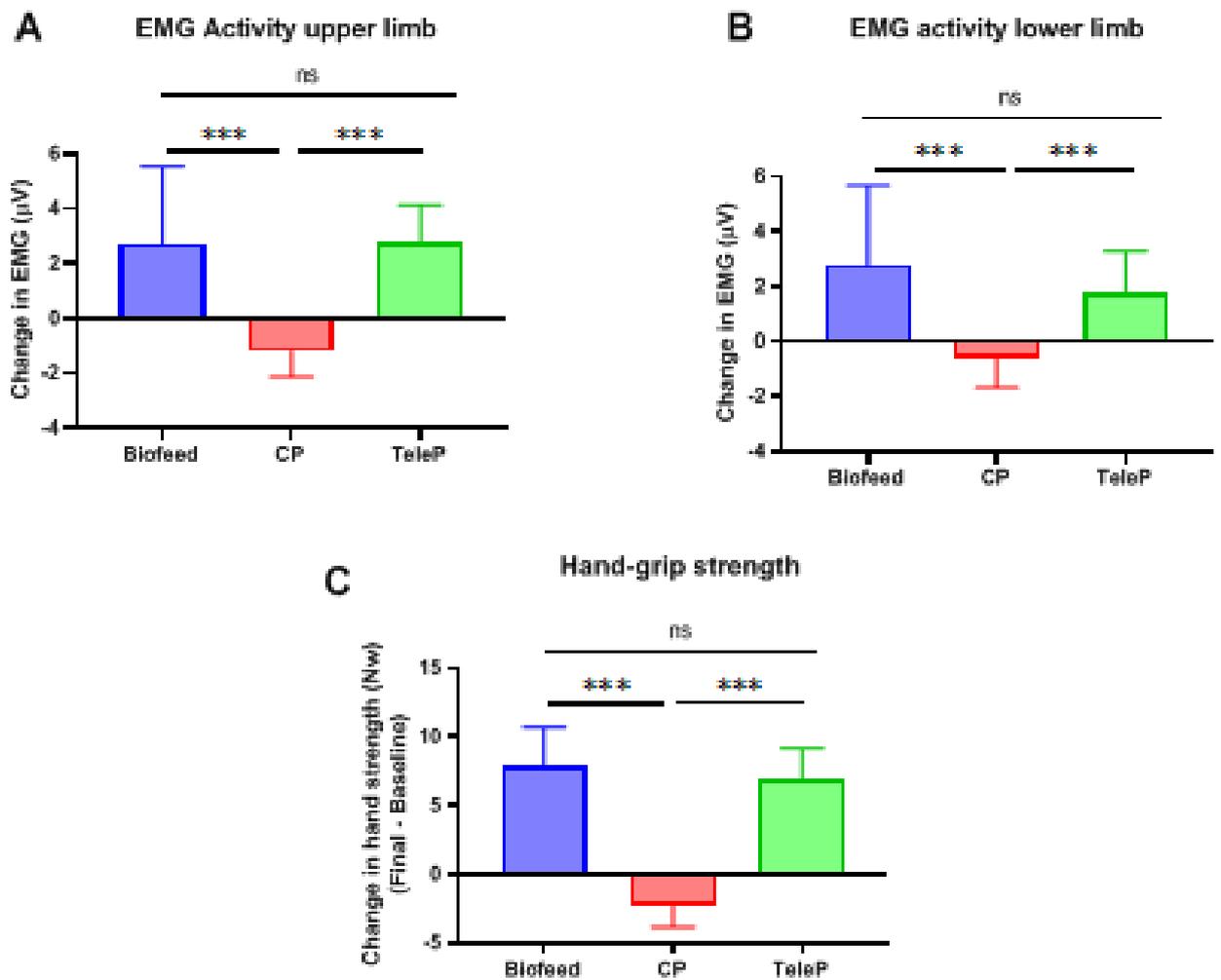
*Los datos representan la media ± sd. IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. EMG: actividad electromiográfica. F-M: puntuación de la prueba de Fugl-Meyer. Barthel: índice de Barthel para las actividades de la vida diaria. FRAIL: Escala frágil. SARC-F: cuestionario de cribado de sarcopenia. SPPB: batería de rendimiento físico corto. Las diferencias entre las características basales de los diferentes grupos se evaluaron mediante un ANOVA de una vía. Como no hubo diferencias estadísticamente significativas, no se realizó ninguna prueba post-hoc.*

### 5.2.2. Efecto de la intervención sobre los parámetros operativos de las extremidades paréticas

El análisis estadístico reveló que la biorretroalimentación (BF) y la telefisioterapia (TP) tuvieron un efecto mayor estadísticamente significativo que la fisioterapia convencional para mejorar la actividad EMG de las extremidades superiores ( $p < 0,001$  en ambas intervenciones); sin embargo, el efecto fue solo modesto y el aumento fue del 8 % con respecto a la actividad EMG inicial (Figura 15A). El análisis de covarianza mostró que el efecto se mantuvo después de ajustar por edad, género y valores de EMG basales ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ). La misma situación se observó en el miembro inferior, ya que BF y TP aumentaron la actividad EMG del miembro inferior ( $p < 0,001$  en ambos casos), y en esta situación, el efecto observado fue nuevamente modesto (aumento EMG ~ 6%) (Figura 15B). Nuevamente, el efecto fue independiente de las covariables.

Finalmente, la fuerza de prensión manual de la mano parética también aumentó significativamente con las intervenciones BF y TP, como ocurrió previamente (Figura 15C). En este tiempo, el efecto fue ligeramente mayor que en los otros parámetros, ya que, al final de la intervención, hubo un aumento del 15% en la fuerza de la mano con respecto a los datos basales. Una vez más, CP no modificó la fuerza de la mano. Curiosamente, en esta variable, los datos describieron una interacción significativa entre el efecto y el sexo ( $p = 0,030$ ), en el sentido de que en el grupo BF el efecto fue mayor en las mujeres, pero en el CP y TP el efecto fue mayor en hombres, no obstante, el efecto de la intervención siguió siendo estadísticamente significativo después del ajuste por posibles covariables ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

Figura 15. Cambios (valor final – valor basal) en la actividad electromiográfica del miembro superior parético (A) y miembro inferior (B) y en la fuerza de prensión manual (C). Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante ANCOVA de medidas repetidas de dos vías. \*\*\* denota un valor de  $p < 0,001$ . NS denota diferencias no estadísticamente significativas

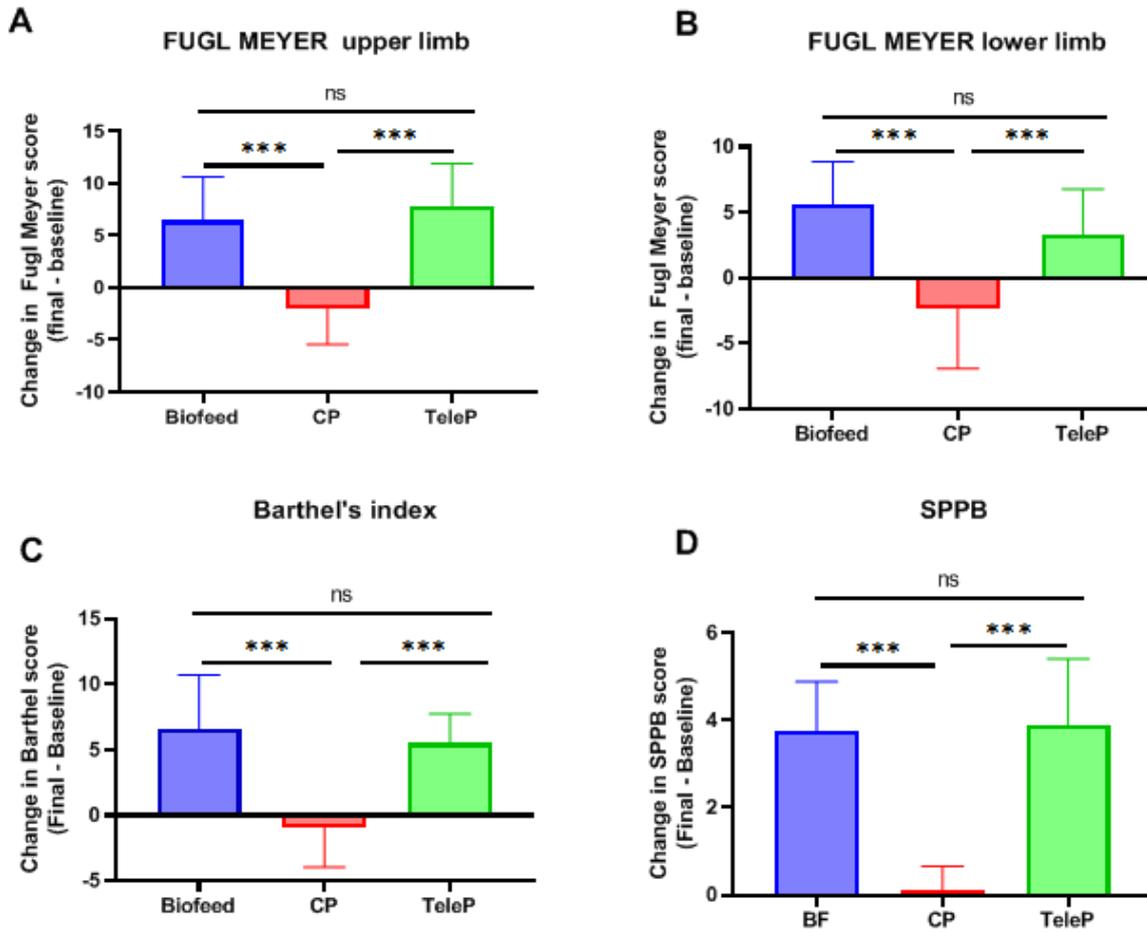


### 5.2.3. Efecto de la intervención sobre las medidas de actividad funcional de los participantes

En cuanto a las puntuaciones de Fugl-Meyer (Figuras 16A y 16B), al igual que ocurrió con la actividad EMG, el efecto fue significativamente mayor con las intervenciones BF y TP. Concretamente, en el miembro superior, la telefisioterapia consiguió la mejoría más alta, con un incremento respecto al basal de aproximadamente un 10% ( $p < 0,001$ ). BF también mejoró significativamente la puntuación de la prueba ( $p < 0,001$ ), mientras que CP no mostró cambios evidentes después del tratamiento. En el miembro inferior, en cambio, el mayor efecto se observó con el BF ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones de BF y TP en cuanto a las puntuaciones de Fugl-Meyer ( $p = 0,143$  en el miembro superior y  $p = 0,052$  en el miembro inferior). Como anteriormente, no hubo interacciones estadísticas entre estos cambios y el sexo, la edad o las puntuaciones de Fugl-Meyer basales, lo que refuerza las observaciones descritas sobre el efecto de las intervenciones.

Además de los parámetros anteriores que evalúan específicamente la mejoría del miembro parético como consecuencia de un ictus, en el presente trabajo se analizó la capacidad funcional antes y después de la intervención con otras pruebas o escalas de uso general para la población anciana, tales como como la prueba de Barthel, la escala FRAIL y las pruebas SPPB y SARC-F. En este sentido, el cambio en la puntuación del índice de Barthel fue significativamente mayor en el grupo BF (cambio = 7,5 puntos,  $p < 0,001$ ) (Figura 15C). TP también mejoró la puntuación de Barthel, pero en menor medida que BF. CP no mostró ningún efecto estadísticamente significativo en esta variable. Este efecto se conservó después de ajustar por posibles variables de confusión. Por otro lado, los datos de SPPB mostraron una mejora con todas las intervenciones, sin embargo, el efecto fue mayor con BF y TP, como en las situaciones anteriores ( $p < 0,001$  en ambos casos) (Figura 15D). Por el contrario, el procedimiento estadístico no reveló diferencias estadísticas con respecto a las escalas SARC-F o FRAIL.

Figura 16. Cambios (valor final – valor basal) en la puntuación de la prueba funcional de Fugl-Meyer del miembro superior (A) y miembro inferior (B) parético y en la puntuación del índice de Barthel (C) y la puntuación de la prueba SPPB (D). Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante ANCOVA de



## VI – DISCUSIÓN

---



## VI -DISCUSIÓN

### 6.1. ACERCA DE LA FASE 1.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la aplicación intensiva de terapia de espejo (MT) (5 veces/semana) frente a la aplicación estándar (3 veces/semana) en una cohorte de pacientes post-ictus hemipléjicos que envejecen (>70 años). Nuestros resultados sugieren que el tratamiento intensivo indujo una mayor mejora en la actividad EGM, la recuperación de la función motora (escala de Fugl-Meyer y escala de agarre manual) y una mejora significativa de la ejecución de las actividades básicas de la vida diaria (medida por el índice de Barthel).

La terapia del espejo es una terapia cognitiva que por su bajo coste derivado y su sencillez de aplicación ha sido ampliamente utilizada en la rehabilitación del ictus. La eficacia de esta terapia se ha demostrado tanto en la recuperación motora como en el alivio del dolor, aunque para establecer una recuperación precisa es fundamental evaluar la función motora antes de la terapia debe evaluarse durante los primeros 3 meses posteriores al ictus para obtener una recuperación funcional asociada al entrenamiento eficaz(237,271).

Varios informes sugieren que la aplicación de MT combinada con una sesión de terapia estándar puede mejorar la recuperación funcional mejor que la aplicación de MT sola(272). Nuestros resultados están de acuerdo con esta conclusión y refuerzan la hipótesis de que el uso de MT en combinación con otra terapia motora mejora la tasa de recuperación después de un accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada.

El ejercicio físico, la teleterapia y el ejercicio físico combinado mejora la recuperación funcional en pacientes con Ictus u otras patologías neurológicas en comparación con la terapia convencional (273–275).

Otros autores sugieren que la edad es un factor clave relacionado con el beneficio terapéutico en pacientes afectados por un ictus. Así, muchos reportes que estudian el efecto de la MT en pacientes afectados por un ictus se enfocan principalmente en personas más jóvenes (55-60 años), quizás basados en la

creencia de que estos pacientes tienen más posibilidades de recuperación debido a sus menores limitaciones funcionales. Por lo tanto, las personas más jóvenes pueden tener mejores perspectivas de recuperación funcional que las personas mayores(276,277). No obstante, el 75% de los ictus afectan a personas mayores de 65 años y otros autores afirman que la edad puede no ser un factor limitante para acceder a esta terapia ya que las personas mayores también pueden experimentar algún grado de recuperación, teniendo en cuenta sus evidentes limitaciones motoras debidas a esto, observamos una mejora significativa en el índice de Barthel de los pacientes después de una terapia intensiva, índice que ha sido ampliamente considerado como un indicador global de dependencia funcional después de un accidente cerebrovascular(278,279). Además, la MT también parece liderar la recuperación motora de los pacientes afectados por un ictus, hecho que también observamos con los resultados obtenidos por EMG, dinamómetro y en la escala de Fugl-Meyer(280–282). La mejora significativa observada en todos estos parámetros en el grupo tratado con MT intensivo sugiere que esta opción terapéutica puede inducir una mayor recuperación motora potencial en pacientes que envejecen después de un accidente cerebrovascular que la opción estándar. Hasta donde sabemos, este es el primer informe que estudia los beneficios de la MT en personas mayores avanzadas (> 70 años), y los resultados obtenidos sugieren que la MT no solo refuerza la hipótesis de que la edad es un factor que puede no se tiene que tener en cuenta con el fin de programas terapéuticas para la recuperación funcional post-ictus pero también puede ser una opción terapéutica adecuada y eficaz para la recuperación motora funcional en pacientes de edad avanzada.

Los mecanismos neurológicos que subyacen a los efectos beneficiosos aún no se comprenden completamente, pero varios investigadores sugieren la participación del sistema de neuronas espejo como un factor clave en el resultado. Además, en el cerebro sano los MT aumentan la actividad de la corteza occipital, sensoriomotora, suplementaria y premotora contralateral del miembro no afectado, y en el cerebro afectado parecen activar la corteza primaria ipsilateral y establecer nuevas vías en la corteza contralateral relacionadas con el movimiento del miembro parético, mejoras que están directamente relacionadas con el número de sesiones terapéuticas(283). Además, los músculos del miembro afectado presentaron actividad electromiográfica y existe una relación directa

entre la actividad del miembro pasivo y el tiempo de ejecución. En general, nuestros resultados apuntan que el uso de una terapia intensiva programada que combine la terapia estándar y la terapia de espejo no solo pueden mejorar la recuperación motora y funcional de las extremidades afectadas en pacientes de edad avanzada, sino que también es más beneficioso que el uso de una terapia combinada espaciada.

En este punto, se deben comentar varias limitaciones del presente estudio. Nuestro principal inconveniente fue el aumento no significativo de la puntuación de Fugl-Meyer en la opción intensiva, en parte consecuencia de la alta variabilidad en cuanto al beneficio de la terapia observada en los sujetos del grupo de terapia convencional. Probablemente, el bajo número de pacientes seleccionados esté limitando la interpretación de este resultado, inconveniente que puede ser solucionado en futuros estudios con mayor número de pacientes.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la MT combinada con otras rutinas terapéuticas no solo es una opción terapéutica que se puede utilizar en pacientes de edad avanzada, sino que también es una terapia eficaz que proporciona un beneficio potencial para la recuperación motora de las extremidades paréticas después de un accidente cerebrovascular, beneficios que mejoran significativamente con una aplicación intensiva (5 veces/semana). Son necesarios más estudios para establecer el mecanismo neurológico exacto por el que la opción de MT intensiva mejora significativamente la recuperación funcional motora que la estándar, una opción terapéutica que también hemos demostrado que puede ser plenamente aplicable en pacientes frágiles.

## 6.2. ACERCA DE LA FASE 2

El objetivo de este trabajo fue comparar el efecto de CP, biorretroalimentación (BF) y tele-fisioterapia (TP) más un programa de ejercicio físico sobre la actividad electromiográfica, la fuerza y la capacidad funcional en pacientes con hemiplejía post-ictus agravada por Covid-19. Evaluar la efectividad de un programa de tele-rehabilitación más biofeedback sEMG en miembros superiores e inferiores de pacientes mayores con hemiplejía post-ictus en comparación con terapia presencial convencional o terapia presencial más biofeedback tras un aislamiento prolongado por infección COVID-19 positiva (testado por PCR). Nuestros resultados apuntan que la tele-fisioterapia y la mejora del programa de ejercicio físico pueden inducir cambios electromiográficos en la recuperación de la actividad, la fuerza y la capacidad funcional tanto en los miembros superiores como en los inferiores de forma similar a la terapia de biorretroalimentación presencial en personas mayores, en contraste con la mejora no aparente o muy limitada con terapia convencional.

Siendo el deterioro motor la secuela estándar de oro tras el ictus, la recuperación funcional se basa en la restauración de la funcionalidad nerviosa y la compensación de las funciones perdidas. Pero las limitaciones físicas de las personas mayores y el deterioro cognitivo asociado al ictus hacen que la rehabilitación fisioterapéutica estándar programas de difícil aplicación y por lo tanto suelen obtener resultados limitados. Aparte de la secuela física, otro aspecto importante que no se suele tener en cuenta son los factores socioambientales (hábitos de vida, apoyo de la familia, apoyo de los servicios sanitarios y sociales...) y la rutina diaria que sigue el paciente tras el alta del hospital. Como las necesidades de evaluación de la rehabilitación suelen determinarse una vez y se basan en pruebas estandarizadas fuera del entorno domiciliario o comunitario del paciente, la terapia convencional no suele adaptarse a tales necesidades y, por tanto, tienen resultados limitados, probablemente debido a falta de programas terapéuticos personalizados que inducen a subestimar las necesidades de rehabilitación. Esto es especialmente importante en las personas mayores, una población especialmente afectada por el ictus (aproximadamente el 50% de los episodios de ictus se producen a partir de los 75 años y el 30% a partir de los 85

años. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que se sometieron a la terapia convencional no experimentaron una mejoría significativa ni en los parámetros operativos ni funcionales de las extremidades paréticas, resultados que pueden confirmar las aseveraciones anteriores.

Se ha demostrado que la biorretroalimentación directa por EGM es una terapia eficaz para restaurar la actividad de los músculos de las extremidades superiores e inferiores incluso en pacientes ancianos con accidente cerebrovascular, en contraste con los resultados de la terapia convencional. Esencialmente, el biofeedback presencial es una terapia basada en la participación activa del paciente en su propia recuperación, autorregulando sus propios procesos psicológicos. Este procedimiento tiene dos ventajas principales: reducción significativa de la necesidad de asistencia de un profesional de la salud durante las sesiones, y adaptó la terapia a las necesidades futuras del paciente para su rutina diaria después del alta. Así, la aplicación de esta terapia en la recuperación de la actividad motora de las extremidades superiores e inferiores ha mostrado resultados muy positivos incluso en pacientes de edad avanzada con hemiplejía. En el presente estudio, el grupo de biorretroalimentación mostró los mejores resultados de mejora en los parámetros operativos y las evaluaciones de actividad funcional de las extremidades paréticas, lo que respalda los resultados observados en estudios anteriores.

Todos estos resultados se obtienen con métodos presenciales (los pacientes siguiendo el programa de rehabilitación en unidades especializadas con personal dedicado). Pero un tema interesante es qué sucede si los pacientes se ven obligados a interrumpir su programa de rehabilitación debido a problemas inesperados. En este sentido, el paro local durante el año 2020 o el aislamiento obligatorio por positivo de COVID-19 supusieron una limitación de desplazamiento de todos los pacientes positivos. Esta interrupción indujo una interrupción de su terapia. Por lo tanto, las unidades de rehabilitación deben desarrollar estrategias novedosas obligadas a desarrollar alternativas para continuar con la recuperación del paciente. El progresivo aumento del acceso a Internet por parte de la población en general potencia la posibilidad de desarrollar protocolos fisioterapéuticos a distancia de forma similar a los presenciales. Con los avances de las tecnologías de las telecomunicaciones, la telemedicina (o el uso de estas tecnologías para intercambiar datos de salud en

línea para brindar tratamientos sin importar las barreras geográficas, temporales o culturales) ha surgido como una solución potencial para resolver este problema. Los beneficios de este procedimiento incluyen la provisión de protocolos fisioterapéuticos personalizados y prolongados en pacientes en lugares remotos minimizando los costos. En general, con una formación adecuada y con las infraestructuras adecuadas la terapia puede funcionar bien también en la atención del ictus (revisión 2022) y en aquellos pacientes afectados por la pandemia de COVID-19 puede ser su única posibilidad de continuar su programa de rehabilitación sin riesgos colaterales. Además, se han desarrollado programas de tele-rehabilitación para pacientes con ictus en situación prepandemia. Estos estudios previos señalaron que, aunque mostró potencial y se puede utilizar con resultados aceptables, había varias preocupaciones metodológicas y prácticas que debían resolverse antes de considerar esta terapia opcional. Debido al amplio espectro de trastornos neurológicos, motores y cognitivos inducidos por el accidente cerebrovascular, hay varias consideraciones que se pueden considerar para garantizar la accesibilidad y el compromiso de la terapia de tele-rehabilitación, ya que los posibles beneficios no deben ser superados por los desafíos técnicos

Nuestros resultados mostraron que nuestra intervención de tele-rehabilitación, con la ayuda de biorretroalimentación sEMG y actividad física, indujo una mejora significativa de los parámetros operativos y la actividad funcional en pacientes de manera similar a la biorretroalimentación presencial en pacientes con condiciones basales similares descritas anteriormente. Por tanto, la tele-fisioterapia con un programa de actividad física puede ser una buena opción alternativa para pacientes de edad avanzada en los que el desplazamiento al centro de atención sanitaria no sea posible por cualquier motivo (p. ej., enfermedad COVID-19).

En un primer momento, puede llamar la atención el empleo de programas de actividad física en pacientes con enfermedades neurológicas graves, como en el presente caso, pero es cierto que el ejercicio físico se ha usado desde hace tiempo tanto para el diagnóstico, como para la prevención y, como en el presente caso, para el tratamiento (284). Por ejemplo, el ejercicio agudo extenuante se usa en pruebas preclínicas como herramienta diagnóstica para detectar disfunciones sensorio-motoras y/o revelar la efectividad de los tratamientos, lo cual no se puede

hace en reposo. De hecho, la alteración de la unidad de activación motora, tanto en el miembro afectado, como en el miembro sano, se incrementa durante y después del ejercicio agudo (285,286) Además, hay una mayor actividad del tracto cortico-espinal justo después de un ejercicio agudo en cinta andadora en pacientes con ictus que han seguido un programa de ejercicio físico, en comparación con el grupo control de pacientes no entrenados (287) Por tanto, los programas de actividad física en pacientes con ictus son beneficiosos no sólo desde un punto de vista de la salud cardiorrespiratoria o la fuerza muscular, sino que también son una buena herramienta para mejorar la recuperación funcional y promover la neuroplasticidad neuronal (287) De hecho, se ha podido demostrar que los programas de actividad física en pacientes con ictus promueven la angiogénesis, la reactividad vasomotora y la liberación de factores neurotróficos, pero también reduce los procesos de apoptosis y la inflamación en la región periférica a la zona infartada (288) En cualquier caso, no podemos obviar que la actividad física por sí sola no es suficiente para restaurar completamente las funciones neuronales y motoras, de ahí que en el presente trabajo hayamos decidido combinar varias intervenciones, y compara la eficacia combinada de estas terapias.

Este es el primer informe que describe los posibles beneficios de esta terapia en pacientes de edad avanzada con secuela neurológica y motora post-ictus afectados por COVID-19, pero también señala que esta terapia sería adecuada para aquellas situaciones no directamente relacionadas con pandemias y en las que no es posible el desplazamiento de dichos pacientes a sus centros clínicos. Como el biofeedback sEMG se basa en la conversión de señales eléctricas derivadas de la actividad muscular en señales visuales y/o auditivas, el método involucra al paciente en su propia recuperación y puede controlar su propia evolución durante los procedimientos. Pero no solo el uso de la biorretroalimentación sEMG como opción para la tele-terapia puede beneficiar la recuperación del paciente. Un posible efecto secundario que también puede ser positivo para la recuperación en el hogar puede estar basado en el contexto social en el que el paciente realiza la rehabilitación. Así, al estar el paciente inmerso en su propio contexto social (su propia casa, adaptándose a sus hábitos de vida, con la ayuda de sus propios familiares y una mínima intervención del especialista sanitario), en lugar de estar en un hospital o centro especializado puede reforzar y estimular al paciente a cumplir con las tareas fisioterapéuticas diarias. Además,

como el superviviente de un ictus continúa incurriendo en importantes costes médicos y de rehabilitación durante los primeros 12 meses tras el alta, el uso de la tele-rehabilitación en estos pacientes debería ahorrar una cantidad significativa de recursos económicos para los sistemas de salud, locales y nacionales.

Aunque hasta nuestro conocimiento y atendiendo a la bibliografía revisada, este es el primer trabajo que confirma la utilidad de un programa de tele-rehabilitación mediante la actividad física en personas de edad avanzada, además del presente trabajo, existen evidencias que confirman la utilidad de estos programas en pacientes con ictus. En general, la elección de los ejercicios incluidos en este programa se debe a que los estudios previos han mostrado mayores beneficios en los ejercicios de larga duración y corta intensidad frente a los ejercicios agudos. Diversos estudios han mostrado que la intervención temprana con un programa de cinta andadora promueve la neuroplasticidad actuando sobre la actividad vasomotora cerebral y la angiogénesis, promoviendo liberación de factores neurotróficos, disminuyendo la apoptosis y la inflamación, manteniendo la integridad de la barrera hematoencefálica y mejorando el control de la activación muscular (289,290) De hecho, el ejercicio en cinta andadora incrementa la síntesis del factor VEGF (*vascular-endothelial growth factor*), y caveolina-1 (su principal proteína reguladora), lo que contribuye a explicar el incremento de nuevas vesículas neuronales y la densidad vascular (291,292) Este efecto beneficioso se ha visto en un periodo tan corto como 2 semanas de tratamiento con cinta andadora (293) aunque es importante destacar que este estudio se hizo en animales de laboratorio, por lo que extrapolar estos datos puede ser difícil. Además, el ejercicio físico diario en cinta andadora es capaz de inducir la expresión de un conjunto de proteínas GFAP (*Glial Fibrillary acidic proteins*), implicadas en la plasticidad vascular cerebral, lo que sugiere una mayor neovascularización en los pacientes con ictus que hacen ejercicio físico (290) Además, se incrementa la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), e incluso se ha observado que dicho incremento dura hasta 10 días después del ejercicio (294) El ejercicio físico también puede aumentar la expresión de algunos factores neurotróficos (como BDNF, NGF e IGF-1). En concreto, el ejercicio de resistencia estimula la síntesis de BDNF y su receptor (trkB), lo que aumenta la neuroplasticidad tras una isquemia o una hemorragia cerebral (295) Curiosamente, el incremento de BDNF o su receptor se ha observado en ambos

hemisferios, pero sobre todo, en el hemisferio afectado por el accidente cerebrovascular.

A la hora de poder confirmar la eficacia de un programa de actividad física debemos tener en cuenta diferentes factores como el volumen, intensidad, frecuencia y momento de inicio desde el ictus, ya que según estos factores, el ejercicio puede ser incluso perjudicial. Por ejemplo, en estudios en animales en los que se inició el ejercicio en las primeras 24 horas tras el ACV se observó un mayor volumen de infartación cortical y de atrofia talámica (34). Del mismo modo, ejercicios muy intensos y de corta duración pueden reducir la neurogénesis en ratas isquémicas. Según estos autores, además del incremento de temperatura, el ejercicio produce un aumento del estrés, acompañado de un incremento en los valores de corticosterona, que se sabe que es un factor neurodegenerativo (59)

En cualquier caso, el efecto de la actividad física en la neuroplasticidad y mejora funcional del paciente post-ictus todavía no está del todo clarificado, ya que existen pocos estudios que se hayan realizado en humanos con programas de actividad estandarizados. En general, simplemente existen recomendaciones de hacer actividad física en cinta, o en bicicleta. Por tanto, determinar la intensidad de ejercicio más adecuada, basándonos en parámetros objetivos como el consumo máximo de oxígeno o la frecuencia cardíaca máxima, es esencial para poder establecer una recomendaciones que sean generalizables. Además, hemos de tener en cuenta que el paciente post-ictus casi nunca va a alcanzar un rendimiento máximo, por lo que la evaluación tendrá que tenerse en cuenta tomando como valores basales la capacidad basal tras el ACV.

En el presente trabajo, debido a las circunstancias de la pandemia, hemos trabajado con un colectivo particular de pacientes, como son aquellos de edad avanzada que además han padecido la COVID-19. Algunos informes describieron complicaciones neurológicas después de una enfermedad grave por COVID-19(296,297). Como todos nuestros pacientes sufrieron solo síntomas leves y ninguno requirió hospitalización relacionada con la enfermedad, podemos descartar cualquier efecto secundario neurológico inducido por la propia enfermedad que pueda agravarse después del ictus.

En conjunto y teniendo en cuenta nuestros resultados, sugerimos que el biofeedback sEMG y ejercicio físico puede ser utilizado como herramienta fisioterapéutica para programas de tele-rehabilitación y ejercicio físico en

---

pacientes mayores afectados por un ictus. Una limitación de este estudio es el bajo número de pacientes que se reclutan para el estudio. Sin embargo, los resultados obtenidos previamente por nuestro grupo refuerzan fuertemente nuestra hipótesis actual como el uso de biorretroalimentación sEMG en esta frágil población y establecen un punto de partida para considerar el uso de la tele-rehabilitación y actividad física como una opción terapéutica seria en estos casos.

## **VII – CONCLUSIONES**

---



## VII - CONCLUSIONES

1. En conclusión, nuestros resultados apuntan a que la terapia espejo combinada con fisioterapia convencional no sólo es una buena opción terapéutica que puede usarse en pacientes de edad avanzada, sino que también es una terapia eficaz capaz de proporcionar un beneficio potencial para la recuperación motora de la hemiplejía post-ictus.

2. Aunque la mejoría observada fue modesta en aquellos sujetos con una aplicación intensiva (5 veces/semana), la mejora fue significativamente mayor que en la aplicación convencional, lo que nos permite concluir que la terapia intensiva es más apropiada para pacientes mayores con hemiplejía post-ictus que una terapia más espaciada en el tiempo.

3. Nuestros resultados mostraron que nuestra intervención de telerehabilitación con un programa de actividad física, indujo una mejora significativa de los parámetros operativos y la actividad funcional en los pacientes de manera similar a la biorretroalimentación presencial en pacientes con condiciones basales similares

4. La telefisioterapia mediante un programa sencillo de actividad física puede ser una buena opción alternativa para pacientes de edad avanzada en los que el desplazamiento al centro de fisioterapia no es posible por ningún motivo (por ejemplo, por enfermedad tipo COVID-19).

5. Esta es la primera vez que se describe los posibles beneficios de esta terapia mediante actividad física en pacientes de edad avanzada con secuelas neurológica y motora post-ictus. De todos modos, esta terapia no es exclusiva para afectados por la COVID-19, sino también consideramos que sería adecuada en aquellas situaciones no directamente relacionadas con pandemias y en las que el desplazamiento de estos pacientes a sus centros clínicos no es posible.

6. Un posible efecto colateral de esta intervención, que también puede ser positivo para la recuperación en el hogar, puede basarse en el contexto social en el que el paciente realiza la rehabilitación. Así, al estar el paciente inmerso en su propio contexto social (su propia casa, adaptándose a sus hábitos de vida, con la

ayuda de sus propios familiares y una mínima intervención del especialista sanitario), en lugar de estar en un hospital o centro especializado, se puede reforzar y estimular al paciente para que cumpla con las tareas fisioterapéuticas y de actividad física diarias.

6. Finalmente, dado que el superviviente de un accidente cerebrovascular sigue incurriendo en importantes costes médicos y de rehabilitación durante los primeros 12 meses después del alta, el uso de la telerehabilitación con un programa de actividad física en estos pacientes debería ahorrar una cantidad significativa de recursos económicos para los sistemas de salud.

## **VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---



## VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Respecto a la fase 1 de la presente tesis doctoral, la principal limitación que observamos fue la falta de efecto respecto a las puntuaciones del test funcional del miembro afectado (test de Fugl-Meyer), ya que aunque ambas aplicaciones (convencional e intensiva) mejoraron ligeramente, no hubo un efecto significativo. Esto se debió en parte a la alta variabilidad respecto a los beneficios observados, especialmente en el grupo de aplicación convencional. Probablemente, aunque los cálculos previos determinaron un tamaño de población adecuado, no se tuvo en consideración la alta variabilidad del colectivo a estudiar, es decir, las personas de edad avanzada, ya que podemos observar personas que han envejecido con un estado de salud (previo al ictus) adecuado, mientras que otras personas padecen otras enfermedades crónicas desde un largo periodo de tiempo.

Otro dato a destacar de esta fase 1, es que a pesar de la asignación aleatoria, diversas características basales fueron diferentes en ambos grupos. A pesar de que este aspecto se tuvo en cuenta a la hora de llevar a cabo los análisis estadísticos, hubiera sido de gran interés llevar a cabo el estudio en poblaciones más homogéneas.

Por otra parte, respecto a la fase 2, aunque es verdad que podemos encontrar limitaciones similares, como un tamaño muestral que se puede incrementar, creemos necesario comentar que esta fase se llevó a cabo durante un periodo de pandemia. Esto ha limitado significativamente la toma de datos, pero a su vez también nos ha empujado a desarrollar intervenciones eficaces en estos pacientes a pesar de las circunstancias. Hemos de comentar que, en general, la realización de actividad física en estos pacientes de edad tan avanzada es escasa o nula, a pesar de que ciertas evidencias han mostrado sus beneficios, por lo que consideramos que la tele-rehabilitación con actividad física puede ser una herramienta de gran utilidad.

Aun así, son necesarias futuras investigaciones, con diferentes programas de actividad física centrados en otras características, como por ejemplo la fuerza, para podemos mejorar la rehabilitación funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

Finalmente, consideramos que se necesitan más estudios para establecer el mecanismo neurológico exacto por el cual las intervenciones llevadas a cabo mejoran significativamente la recuperación funcional motora, y sobre todo sería interesante poder estudiar estos mecanismos a nivel individual, lo cual nos ayudaría a entender la alta variabilidad observada respecto a los beneficios de las terapias, y también ayudaría a poder diseñar mejores intervenciones para futuros estudios.

## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Hu X, Michael De Silva T, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449–71.
2. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Apr;7(4):189–200.
3. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep 1;66:70–80.
4. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*. 2015 Sep 8;187(12):887–93.
5. Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009 May 1;40(5).
6. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam T V. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*. 2011;6(1).
7. Gelderblom M, Leypoldt F, Steinbach K, Behrens D, Choe CU, Siler DA, et al. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke*. 2009 May 1;40(5):1849–57.
8. Testai FD, Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin*. 2008 Nov;26(4):963–85.
9. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1781–6.
10. Sofroniew M V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):638–47.
11. Nguyen TV V., Frye JB, Zbesko JC, Stepanovic K, Hayes M, Urzua A, et al. Multiplex immunoassay characterization and species comparison of inflammation in acute and non-acute ischemic infarcts in human and mouse brain tissue. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Sep 6;4(1):100.

12. Wu LT, Wang JL, Wang YL. Ophthalmic artery morphological and hemodynamic features in acute coronary syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Nov 1;62(14).
13. Wang ZK, Xue L, Wang T, Wang XJ, Su ZQ. Infiltration of invariant natural killer T cells occur and accelerate brain infarction in permanent ischemic stroke in mice. *Neurosci Lett.* 2016 Oct 28;633:62–8.
14. ElAli A, LeBlanc NJ. The Role of Monocytes in Ischemic Stroke Pathobiology: New Avenues to Explore. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(FEB).
15. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *International Journal of Stroke.* 2017 Jul 1;12(5):444–50.
16. Roy Choudhury G, Ryou MG, Poteet E, Wen Y, He R, Sun F, et al. Involvement of p38 MAPK in reactive astrogliosis induced by ischemic stroke. *Brain Res.* 2014 Mar 10;1551:45–58.
17. Khakh BS, Sofroniew M V. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat Neurosci.* 2015 Jun 25;18(7):942–52.
18. Sharpee TO, Destexhe A, Kawato M, Sekulić V, Skinner FK, Wójcik DK, et al. 25th Annual Computational Neuroscience Meeting: CNS-2016. *BMC Neurosci.* 2016 Aug;17(S1).
19. Yenari MA, Kauppinen TM, Swanson RA. Microglial Activation in Stroke: Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics.* 2010 Oct;7(4):378–91.
20. Chen J, Jin J, Zhang X, Yu H, Zhu X, Yu L, et al. Microglial Inc-U90926 facilitates neutrophil infiltration in ischemic stroke via MDH2/CXCL2 axis. *Molecular Therapy.* 2021 Sep 1;29(9):2873–85.
21. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4).
22. Jin R, Liu L, Zhang S, Nanda A, Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 Oct;6(5):834–51.

23. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019 Feb 1;316(2):C135–53.
24. Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, Holm TH, Dagnaes-Hansen F, Finsen B. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation*. 2008 Oct 23;5.
25. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Jul 1;77(14):2751–69.
26. Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, Vogel J, Wirth T, Schwaninger M. NF- $\kappa$ B is activated and promotes cell death in focal, cerebral ischemia. *Nat Med*. 1999 May;5(5):554–9.
27. Liu H, Xin L, Chan BPL, Teoh R, Tang BL, Tan YH. Interferon- $\beta$  administration confers a beneficial outcome in a rabbit model of thromboembolic cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2002 Jul 19;327(2):146–8.
28. Wallace BK, Jelks KA, O'Donnell ME. Ischemia-induced stimulation of cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransport involves p38 and JNK MAP kinases. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 Feb;302(3).
29. Gupta R, Ghosh S. Putative roles of mitochondrial Voltage-Dependent Anion Channel, Bcl-2 family proteins and c-Jun N-terminal Kinases in ischemic stroke associated apoptosis. *Biochim Open*. 2017 Jun 1;4:47–55.
30. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: What progress has been made? [Internet]. Vol. 40, *Neuroepidemiology*. Neuroepidemiology; 2013 [cited 2021 Oct 21]. p. 229–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364221/>
31. Li X, Tse VC, Au-Doung LW, Wong ICK, Chan EW. The impact of ischaemic stroke on atrial fibrillation-related healthcare cost: A systematic review. Vol. 19, *Europace*. Oxford University Press; 2017. p. 937–46.
32. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics [Internet]. Vol. 12, *International Journal of Stroke*. Int J Stroke; 2017 [cited 2021 Oct 21]. p. 13–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794138/>

33. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(Issue 3, Supplement 2):S5–12.
34. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;
35. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Álamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: Epidemiologic Incidence and Patterns; A Health Sentinel Network Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Oct 21];18(1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110138/>
36. Edvinsson L. Cerebrovascular endothelin receptor upregulation in cerebral ischemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Jan;7(1):26–33.
37. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality a statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):315–53.
38. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, Maclehorse RF, Diem SJ, Chen LY, et al. Association of Anticoagulant Therapy with Risk of Fracture among Patients with Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Oct 21];180(2):245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764956/>
39. Wang LJ, Crofts SC, Nixon TP, Goudreau BJ, Chang DC, Conrad MF, et al. Impact of Adding Carotid Endarterectomy to Supra-aortic Trunk Surgical Reconstruction. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 21];69:27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599112/>
40. Chohan SA, Venkatesh PK, How CH. Long-term complications of stroke and secondary prevention: An overview for primary care physicians [Internet]. Vol. 60, *Singapore Medical Journal*. Singapore Med J; 2019 [cited 2021 Oct 21]. p. 616–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889205/>
41. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*

- [Internet]. 2019 Sep 26 [cited 2021 Oct 21];25(38):4063–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553287/>
42. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Feb 27];395(10224):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>
  43. Carr C, Kahn L, Mathkour M, Biro E, Bui CJ, Dumont AS. The shifting burden of neurosurgical disease: Vietnam and the middle-income nations. *Neurosurg Focus*. 2018 Oct;45(4):E12.
  44. J F. Self-management support interventions for persons with chronic disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13(9).
  45. Foster G, Taylor SJC, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(4).
  46. Worthen-Chaudhari L. Effectiveness, Usability, and Cost-Benefit of a Virtual Reality-Based Telerehabilitation Program for Balance Recovery after Stroke: A Randomized Controlled Trial. Vol. 96, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2015. p. 1544.
  47. Lloréns R, Noé E, Colomer C, Alcañiz M. Effectiveness, usability, and cost-benefit of a virtual reality-based telerehabilitation program for balance recovery after stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Oct 21];96(3):418-425.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448245/>
  48. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146–603.
  49. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Van Dijk EJ, De Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: Risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(6):315–25.

50. Slujitoru AŞ, Enache AL, Pinteia IL, Rolea E, Stocheci CM, Pop OT, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2012;53(4):917–26.
51. O'Collins VE, Donnan GA, MacLeod MR, Howells DW. Hypertension and experimental stroke therapies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013 Aug;33(8):1141–7.
52. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group. *Neurology*. 2015 Jun 2;84(22):2224–8.
53. Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JAE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke*. 1999;30(1):1–6.
54. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MSV. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan study. *Neurology*. 2009;73(21):1774–9.
55. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007;30(9):464–72.
56. Hafez S, Eid Z, Alabasi S, Darwiche Y, Channaoui S, Hess DC. Mechanisms of Preconditioning Exercise-Induced Neurovascular Protection in Stroke. *J Stroke*. 2021 Sep 1;23(3):312–26.
57. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V., Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;94(10):1062–9.
58. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):143–52.
59. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):447–54.
60. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute

- Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric Critical Care Medicine*. 2023 Feb 1;24(2):143–68.
61. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Eden S V., et al. Differences in intracerebral hemorrhage between Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Neurology*. 2006 Jan;66(1):30–4.
  62. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
  63. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Hebert P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7;335(8693):827–38.
  64. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
  65. Gasowski J, Staessen JA, Celis H, Fagard RH, Thijs L, Birkenhäger WH, et al. Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: Objectives, protocol, and initial progress. *J Hum Hypertens*. 1999;13(2):135–45.
  66. Chowdhury MZI, Yeasmin F, Rabi DM, Ronksley PE, Turin TC. Predicting the risk of stroke among patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of C-statistics. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8).
  67. Gencer B, Marston NA, Im KA, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1637–43.
  68. Denti L, Cecchetti A, Annoni V, Merli MF, Ablondi F, Valenti G. The role of lipid profile in determining the risk of ischemic stroke in the elderly: A case-control study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;37(1):51–62.
  69. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Feb 26;342(7795):479.

70. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation*. 2016 Mar 8;133(10):979–87.
71. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav*. 2011 Sep;1(1):44–54.
72. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143–211.
73. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke*. 1991;22(4):527–30.
74. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol*. 2019 Sep 1;18(9):857–64.
75. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003 Jul 1;34(7):1699–703.
76. Marren SM, Beale A, Yiin GSC. Hyperosmolar hyperglycaemic state as a stroke cause or stroke mimic: An illustrative case and review of literature. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2022 Jan 1;22(1):83–6.
77. Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: A network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 28;18(1).
78. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Mar 16;325(11):1088–98.
79. Stringberg A, Camden R, Qualls K, Naqvi SH. Update on Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Mo Med*. 2019 Jul 1;116(4):303–7.
80. Hoyte L, Barber P, Buchan A, Hill M. The rise and fall of NMDA antagonists for ischemic stroke. *Curr Mol Med*. 2004 Mar 25;4(2):131–6.

81. Hewitt KE, Stys PK, Lesiuk HJ. The use-dependent sodium channel blocker mexiletine is neuroprotective against global ischemic injury. *Brain Res.* 2001 Apr 20;898(2):281–7.
82. Kotoda M, Hishiyama S, Ishiyama T, Mitsui K, Matsukawa T. Amiodarone exacerbates brain injuries after hypoxic-ischemic insult in mice. *BMC Neurosci.* 2019 Dec 21;20(1).
83. Segura T, Calleja S, Jordan J. Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May;9(7):1071–85.
84. Bowler RP, Sheng H, Enghild JJ, Pearlstein RD, Warner DS, Crapo JD. A catalytic antioxidant (AEOL 10150) attenuates expression of inflammatory genes in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2002 Oct 15;33(8):1141–52.
85. Block HS, Biller J. Commonly asked questions: Thrombolytic therapy in the management of acute stroke. *Expert Rev Neurother.* 2013 Feb;13(2):157–65.
86. Collen D. Molecular mechanisms of fibrinolysis and their application to fibrin-specific thrombolytic therapy. *J Cell Biochem.* 1987;33(2):77–86.
87. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013 May 31;2013(5).
88. Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol.* 2004 Jul;61(7):1066–70.
89. Li XH, Yin FT, Zhou XH, Zhang AH, Sun H, Yan GL, et al. The Signaling Pathways and Targets of Natural Compounds from Traditional Chinese Medicine in Treating Ischemic Stroke. *Molecules.* 2022 May 1;27(10).
90. Glushakova O, Glushakov A, Miller E, Valadka A, Hayes R. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ.* 2016;2(1):28.
91. Mandavia R, Qureshi MI, Dharmarajah B, Head K, Davies AH. Safety of carotid intervention following thrombolysis in acute ischaemic stroke. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2014 Nov 1;48(5):505–12.

92. Josephson SA, Saver JL, Smith WS. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. *Neurocrit Care*. 2009 Feb;10(1):43–9.
93. Hao C, Ding W, Xu X, Sun Q, Li X, Wang W, et al. Effect of recombinant human prourokinase on thrombolysis in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Biomed Rep*. 2018 Jan 1;8(1):77–84.
94. Agrawal A, Golovoy D, Nimjee S, Ferrell A, Smith T, Britz G. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian J Neurosurg*. 2012 Dec;7(4):166–70.
95. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *The Lancet*. 2012;380(9849):1231–40.
96. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;380(9849):1241–9.
97. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688–97.
98. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The causative classification of stroke system: An international reliability and optimization study. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1277–84.
99. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. Vol. 18, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2012. p. 452–6.
100. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.

101. Lai SM, Duncan PW. Evaluation of the American Heart Association Stroke Outcome Classification. *Stroke* [Internet]. 1999 [cited 2021 Oct 21];30(9):1840–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471433/>
102. Schiariti V, Longo E, Shoshmin A, Kozhushko L, Besstrashnova Y, Król M, et al. Implementation of the international classification of functioning, disability, and health (ICF) core sets for children and youth with cerebral palsy: Global initiatives promoting optimal functioning. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Oct 23];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200412/>
103. O’Young B, Gosney J, Ahn C. The Concept and Epidemiology of Disability [Internet]. Vol. 30, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. *Phys Med Rehabil Clin N Am*; 2019 [cited 2021 Oct 23]. p. 697–707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563163/>
104. Radajewska A, Opara JA, Kucio C, Błaszczyszyn M, Mehlich K, Szczygiel J. The effects of mirror therapy on arm and hand function in subacute stroke in patients. *International Journal of Rehabilitation Research* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 May 5];36(3):268–74. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004356-201309000-00011>
105. Taylor J. Sick cell disease. In: *Pediatric Surgery: Diagnosis and Treatment* [Internet]. *BMJ Case Rep*; 2022 [cited 2021 Oct 23]. p. 653–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314812/>
106. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Vol. 377, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2011. p. 1693–702.
107. Pinter MM, Brainin M. Rehabilitation after stroke in older people. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):104–8.
108. Wang D, Liu F, Zhu L, Lin P, Han F, Wang X, et al. FGF21 alleviates neuroinflammation following ischemic stroke by modulating the temporal and spatial dynamics of microglia/macrophages. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2021 Oct 23];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867781/>

109. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;11(SUPPL. 1):2–8.
110. Foo LS, Harston G, Mehndiratta A, Yap WS, Hum YC, Lai KW, et al. Clinical translation of amide proton transfer (APT) MRI for ischemic stroke: A systematic review (2003-2020). *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Aug 1;11(8):3797–811.
111. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Feb 1;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39.
112. Shin M, Sohn MK, Lee J, Kim DY, Lee SG, Shin Y Il, et al. Effect of Cognitive Reserve on Risk of Cognitive Impairment and Recovery After Stroke: The KOSCO Study. *Stroke [Internet]*. 2020 Jan 1 [cited 2021 Oct 28];51(1):99–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822247/>
113. Schianchi T, Meschi T, Briganti A, Novarini A, Donati A, Pieroni G, et al. Post-acute long stay and extensive rehabilitation: study of the first year of work at a long stay university hospital unit. *Ann Ital Med Int [Internet]*. 2001 [cited 2021 Oct 28];16(1):32–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11688348/>
114. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review [Internet]. Vol. 19, *Current Atherosclerosis Reports*. *Curr Atheroscler Rep*; 2017 [cited 2021 Oct 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116473/>
115. Lee J, Seo E, Choi J, Min J. Effects of patient participation in the management of daily nursing goals on function recovery and resilience in surgical patients. *J Clin Nurs [Internet]*. 2018 Jul 1 [cited 2021 Oct 30];27(13–14):2795–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399909/>
116. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol [Internet]*. 2014 Apr 16 [cited 2021 Oct 30];72(5–6):309–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323674/>

117. Palm F, Kraus M, Safer A, Wolf J, Becher H, Grau AJ. Management of oral anticoagulation after cardioembolic stroke and stroke survival data from a population based stroke registry (LuSSt). *BMC Neurol* [Internet]. 2014 Oct 8 [cited 2021 Oct 30];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294430/>
118. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 26, *Clinical Rehabilitation*. *Clin Rehabil*; 2012 [cited 2021 Oct 30]. p. 291–313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023891/>
119. Kauw F, Takx RAP, De Jong HWAM, Velthuis BK, Kappelle LJ, Dankbaar JW. Clinical and imaging predictors of recurrent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 45, *Cerebrovascular Diseases*. *Cerebrovasc Dis*; 2018 [cited 2021 Oct 30]. p. 279–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936515/>
120. Stowe JD, Cooney TM. Examining rowe and kahn’s concept of successful aging: Importance of taking a life course perspective. *Gerontologist*. 2015 Feb 1;55(1):43–50.
121. Zhang ZD, Milman S, Lin JR, Wierbowski S, Yu H, Barzilai N, et al. Genetics of extreme human longevity to guide drug discovery for healthy ageing. *Nat Metab*. 2020 Aug 1;2(8):663–72.
122. Martin P, Kelly N, Kahana B, Kahana E, Willcox BJ, Willcox DC, et al. Defining successful aging: A tangible or elusive concept? *Gerontologist* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Oct 30];55(1):14–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840916/>
123. Singh PP, Demmitt BA, Nath RD, Brunet A. The Genetics of Aging: A Vertebrate Perspective [Internet]. Vol. 177, *Cell*. *Cell*; 2019 [cited 2021 Oct 30]. p. 200–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901541/>
124. Healy A, Erenberg G, Kaminer RK, La Camera R, Nackashi JA, Poncher JR, et al. Learning disabilities, dyslexia, and vision [Internet]. Vol. 90, *Pediatrics*. *Pediatrics*; 1992 [cited 2021 Nov 1]. p. 124–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357342/>
125. Hekmatimoghaddam S, Dehghani Firoozabadi A, Zare-Khormizi MR, Pourrajab F. Sirt1 and Parp1 as epigenome safeguards and microRNAs as

- SASP-associated signals, in cellular senescence and aging. *Ageing Res Rev.* 2017 Nov 1;40:120–41.
126. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting aging and senescence—current concepts and open lessons [Internet]. Vol. 8, *Cells. Cells*; 2019 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731770/>
  127. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence [Internet]. Vol. 28, *Trends in Cell Biology. Trends Cell Biol*; 2018 [cited 2021 Nov 2]. p. 436–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477613/>
  128. Grammatikakis I, Panda AC, Abdelmohsen K, Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Ageing.* 2014;6(12):992–1009.
  129. Macedo JC, Vaz S, Logarinho E. Mitotic dysfunction associated with aging hallmarks. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. *Adv Exp Med Biol*; 2017 [cited 2021 Nov 2]. p. 153–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600786/>
  130. Guo Y, Hong YA, Cai W, Li L, Hao Y, Qiao J, et al. Effect of a WeChat-Based intervention (Run4Love) on depressive symptoms among people living with HIV in China: A randomized controlled trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Nov 2];22(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044751/>
  131. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Bell CM, Mahon JL, Leiter LA, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 - Therapy. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 2];25(5):287–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417859/>
  132. Brivio P, Paladini MS, Racagni G, Riva MA, Calabrese F, Molteni R. From Healthy Aging to Frailty: In Search of the Underlying Mechanisms. *Curr Med Chem.* 2019 Jul 23;26(20):3685–701.
  133. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method

- based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jan;68(1):62–7.
134. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016 Jun 1;31:3–10.
  135. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255–63.
  136. Lang PO, Heitz D, Hédelin G, Dramé M, Jovenin N, Ankri J, et al. Early markers of prolonged hospital stays in older people: a prospective, multicenter study of 908 inpatients in French acute hospitals. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jul;54(7):1031–9.
  137. Amieva H, Ouvrard-Brouillou C, Dartigues JF, Pérès K, Tabue Teguo M, Avila-Funes A. Social Vulnerability Predicts Frailty: Towards a Distinction between Fragility and Frailty? *J Frailty Aging*. 2022 Jul 1;11(3):318–23.
  138. Kehler DS, Theou O. The impact of physical activity and sedentary behaviors on frailty levels. *Mech Ageing Dev*. 2019 Jun 1;180:29–41.
  139. Da Silva VD, Tribess S, Meneguci J, Sasaki JE, Garcia-Meneguci CA, Carneiro JAO, et al. Association between frailty and the combination of physical activity level and sedentary behavior in older adults. *BMC Public Health*. 2019 Jun 7;19(1).
  140. Billot M, Calvani R, Urtamo A, Sánchez-Sánchez JL, Ciccolari-Micaldi C, Chang M, et al. Preserving Mobility in Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia: Opportunities, Challenges, and Recommendations for Physical Activity Interventions. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1675–90.
  141. Simonsen EB. Contributions to the understanding of gait control. *Dan Med J* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 2];61(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814597/>
  142. Thelen DG, Schultz AB, Alexander NB, Ashton-Miller JA. Effects of age on rapid ankle torque development. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 2];51(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8808994/>
  143. ten Haaf DSM, Eijsvogels TMH, Bongers CCWG, Horstman AMH, Timmers S, de Groot LCPGM, et al. Protein supplementation improves lean

- body mass in physically active older adults: a randomized placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Nov 2];10(2):298–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848096/>
144. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: A systematic review [Internet]. Vol. 43, *Sports Medicine. Sports Med*; 2013 [cited 2021 Nov 2]. p. 627–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568373/>
  145. Disterhoft JF, Oh MM. Alterations in intrinsic neuronal excitability during normal aging [Internet]. Vol. 6, *Aging Cell. Aging Cell*; 2007 [cited 2021 Nov 2]. p. 327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517042/>
  146. Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging [Internet]. Vol. 39, *Ageing Research Reviews. Ageing Res Rev*; 2017 [cited 2021 Nov 2]. p. 59–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017879/>
  147. Crecelius AR, Kirby BS, Hearon CM, Luckasen GJ, Larson DG, Dinunno FA. Contracting human skeletal muscle maintains the ability to blunt  $\alpha$ 1-adrenergic vasoconstriction during KIR channel and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibition. *Journal of Physiology* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2021 Nov 2];593(12):2735–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893955/>
  148. Fleck SJ, Falkel JE. Value of Resistance Training for the Reduction of Sports Injuries. *Sports Medicine* [Internet]. 1986 [cited 2021 Nov 2];3(1):61–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3633121/>
  149. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological Science in the Public Interest, Supplement*. 2008 Oct;9(1):1–65.
  150. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against

- SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
151. Michel JP, Ecartot F. Integrating functional ageing into daily clinical practice. *J Frailty Sarcopenia Falls* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Nov 2];04(02):30–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300715/>
  152. Mehta S. Bone loss, contraception and lactation [Internet]. Vol. 72, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 1993 [cited 2021 Nov 3]. p. 148–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8385847/>
  153. Da Silva ESM, Santos GL, Catai AM, Borstad A, Furtado NPD, Aniceto IAV, et al. Effect of aerobic exercise prior to modified constraint-induced movement therapy outcomes in individuals with chronic hemiparesis: A study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Neurol*. 2019 Aug 15;19(1).
  154. Ferguson HJ, Brunsdon VEA, Bradford EEF. The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 6];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446798/>
  155. Magrini MA, Thiele RM, Colquhoun RJ, Barrera-Curiel A, Blackstock TS, DeFreitas JM. The reactive leg drop: A simple and novel sensory-motor assessment to predict fall risk in older individuals. *J Neurophysiol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Nov 6];119(4):1556–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357449/>
  156. Zdzieblik D, Oesser S, Baumstark MW, Gollhofer A, König D. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: A randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2021 Nov 6];114(8):1237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26353786/>
  157. Nachmani H, Shani G, Shapiro A, Melzer I. Characteristics of first recovery step response following unexpected loss of balance during walking: A dynamic approach. *Gerontology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 6];66(4):362–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069450/>

158. Shirasawa T. [Longevity society and bio-gerontology]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2012;49(1):36–9.
159. Couzin-Frankel J. Aging genes: The Sirtuin story unravels. *Science* (1979). 2011 Dec 2;334(6060):1194–8.
160. Frontera WR. Physiologic Changes of the Musculoskeletal System with Aging: A Brief Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Nov 1;28(4):705–11.
161. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):371–86.
162. Buckwalter JA, Woo SLY, Goldberg VM, Hadley EC, Booth F, Oegema TR, et al. Soft-tissue aging and musculoskeletal function. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 1993;75(10):1533–48.
163. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2021 Nov 2];396(10267):1979–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220855/>
164. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015 Nov 1;230(11):2618–25.
165. Joannis S, Nederveen JP, Snijders T, McKay BR, Parise G. Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem Cells and Vascularization. *Gerontology*. 2016 Dec 1;63(1):91–100.
166. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012 Apr 13;110(8):1097–108.
167. Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, Madeo F, Kroemer G. Autophagy in cardiovascular aging. *Circ Res*. 2018;123(7):803–24.
168. Skloot GS. The Effects of Aging on Lung Structure and Function. *Clin Geriatr Med*. 2017 Nov 1;33(4):447–57.
169. Zeleznik J. Normative aging of the respiratory system. *Clin Geriatr Med*. 2003 Feb;19(1):1–18.

170. Sprung J, Gajic O, Warner DO. Review article: Age related alterations in respiratory function - Anesthetic considerations. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(12):1244–57.
171. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Jun;30(6):992–1008.
172. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018 Nov 20;320(19):2020–8.
173. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. 2016 Jun 1;17(3):567–80.
174. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018 Jan 1;16(1):140–232.
175. Servey JT, Stephens M. Cardiac Rehabilitation: Improving Function and Reducing Risk. *Am Fam Physician*. 2016 Jul 1;94(1):37–43.
176. Bargehr J, Thomas CS, Oken KR, Thomas RJ, Lopez-Jimenez F, Trejo-Gutierrez JF. Predictors of Suboptimal Gain in Exercise Capacity After Cardiac Rehabilitation. *American Journal of Cardiology*. 2017 Mar 1;119(5):687–91.
177. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jul 1;24(10):1017–31.
178. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2018 Aug 1;48(8):1781–97.

179. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, Van Buuren F, Takken T, Börjesson M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Dec;19(6):1333–56.
180. Löllgen H, Bachl N. Cardiovascular prevention and regular physical exercise: Activity and training as the true “polypill.” *Herz.* 2016 Dec 1;41(8):664–70.
181. Trushina EN, Vybornov VD, Riger NA, Mustafina OK, Solntseva TN, Timonin AN, et al. [The efficiency of branched chain aminoacids (BCAA) in the nutrition of combat sport athletes]. *Vopr Pitan.* 2019;88(4):48–56.
182. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Mar 1;99(6):362–9.
183. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am.* 2019 Mar 1;103(2):295–308.
184. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, Silva GS, Akinyemi RO, Ovbiagele BI, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet.* 2018 Oct 1;392(10154):1269–78.
185. Electromyography. *Clin Privil White Pap.* 2009 May;(205):1–24.
186. Yang L, Tucker D, Dong Y, Wu C, Lu Y, Li Y, et al. Photobiomodulation therapy promotes neurogenesis by improving post-stroke local microenvironment and stimulating neuroprogenitor cells. *Exp Neurol.* 2018 Jan 1;299(Pt A):86–96.
187. Wang Q, Wills M, Han Z, Geng X, Ding Y. Mini Review (Part I): An Experimental Concept on Exercise and Ischemic Conditioning in Stroke Rehabilitation. *Brain Circ.* 2020;6(4):242.
188. Gagliardi JA, Maciel N, Castellano JL, Masoli O, Miksztowicz V, Berg G, et al. Relationship between endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor and its variation with exercise. *Thromb Res.* 2016 Jan 1;137:92–6.
189. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar 1;63:1–19.

190. Choi SH, Chung M, Park SW, Jeon NL, Kim JH, Yu YS. Relationship between Pericytes and Endothelial Cells in Retinal Neovascularization: A Histological and Immunofluorescent Study of Retinal Angiogenesis. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32(1):70–6.
191. Stapor PC, Azimi MS, Ahsan T, Murfee WL. An angiogenesis model for investigating multicellular interactions across intact microvascular networks. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Jan 15;304(2).
192. Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Mar;5(3).
193. Zito C, Manganaro R, Carerj S, Antonini-Canterin F, Benedetto F. Peripheral Artery Disease and Stroke. *J Cardiovasc Echogr.* 2020 Apr 1;30(Suppl 1):S17–25.
194. Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol.* 1997;35(3):363–70.
195. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Jun 16;15(4).
196. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci.* 1993;13(7):2739–48.
197. Liu L, Liu Y, Yan X, Zhou C, Xiong X. The role of granulocyte colony-stimulating factor in breast cancer development: A review. *Mol Med Rep.* 2020;21(5):2019–29.
198. Xing Y, Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020 Oct 1;57(10):4218–31.
199. Liu Y, Zhu C, Guo J, Chen Y, Meng C. The Neuroprotective Effect of Irisin in Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2020 Dec 22;12.
200. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician.* 2017 Oct 1;96(7):436–40.

201. Martí-Fàbregas J, Delgado-Mederos R, Crespo J, Peña E, Marín R, Jiménez-Xarrié E, et al. Circulating endothelial progenitor cells and the risk of vascular events after ischemic stroke. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4).
202. GBD 2016 Stroke Collaborators CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 11;
203. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602.
204. Bonkhoff AK, Hope T, Bzdok D, Guggisberg AG, Hawe RL, Dukelow SP, et al. Recovery after stroke: the severely impaired are a distinct group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Apr 1;93(4):369–78.
205. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan;22(1):64–71.
206. Cooke E V., Mares K, Clark A, Tallis RC, Pomeroy VM. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010 Oct 13;8.
207. Veerbeek JM, Van Wegen E, Van Peppen R, Van Der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 4;9(2).
208. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke*. 2002;33(8):2123–36.
209. MacLellan CL, Keough MB, Granter-Button S, Chernenko GA, Butt S, Corbett D. A critical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for poststroke recovery. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Oct;25(8):740–8.
210. Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation: Prescribing motor therapy after stroke. Vol. 28,

- Current Opinion in Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 549–55.
211. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581–98.
  212. Simpson AN, Bonilha HS, Kazley AS, Zoller JS, Simpson KN, Ellis C. Impact of Outpatient Rehabilitation Medicare Reimbursement Caps on Utilization and Cost of Rehabilitation Care After Ischemic Stroke: Do Caps Contain Costs? *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Nov 1;96(11):1959-1965.e4.
  213. Godwin KM, Wasserman J, Ostwald SK. Cost associated with stroke: Outpatient rehabilitative services and medication. *Top Stroke Rehabil*. 2011 Jan 1;18(1):676–84.
  214. Rochmah TN, Rahmawati IT, Dahlui M, Budiarto W, Bilqis N. Economic burden of stroke disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 2;18(14).
  215. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Dec 19;396(10267):2006–17.
  216. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2016 May 1;1862(5):915–25.
  217. Eltringham SA, Kilner K, Gee M, Sage K, Bray BD, Pownall S, et al. Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*. 2018 Nov 1;46(3–4):97–105.
  218. Ramachandran VS. Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and Freudian psychology. *Int Rev Neurobiol*. 1994 Jan 1;37(C):291–333.
  219. Ol HS, Van Heng Y, Danielsson L, Husum H. Mirror therapy for phantom limb and stump pain: A randomized controlled clinical trial in landmine amputees in Cambodia. *Scand J Pain*. 2018 Jul 3;

220. Moseley GL, Gallace A, Spence C. Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain*. 2008 Aug 15;138(1):7–10.
221. Bowering KJ, O'Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2013 Jan;14(1):3–13.
222. Sütbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, Koseoglu BF. Mirror Therapy Enhances Lower-Extremity Motor Recovery and Motor Functioning After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 May;88(5):555–9.
223. Tofani M, Santecchia L, Conte A, Berardi A, Galeoto G, Sogos C, et al. Effects of Mirror Neurons-Based Rehabilitation Techniques in Hand Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 1;19(9).
224. Madhoun HY, Tan B, Feng Y, Zhou Y, Zhou C, Yu L. Task-based mirror therapy enhances the upper limb motor function in subacute stroke patients: A randomized control trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020 Jun 1;56(3):265–71.
225. Tai RY, Zhu JD, Cheng CH, Tseng YJ, Chen CC, Hsieh YW. Cortical neural activity evoked by bilateral and unilateral mirror therapy after stroke. *Clin Neurophysiol*. 2020 Oct 1;131(10):2333–40.
226. Garry MI, Loftus A, Summers JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res*. 2005 May;163(1):118–22.
227. Tominaga W, Matsubayashi J, Deguchi Y, Minami C, Kinai T, Nakamura M, et al. A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity. *Neuroimage*. 2009 Jun;46(2):500–4.
228. Kang YJ, Ku J, Kim HJ, Park HK. Facilitation of corticospinal excitability according to motor imagery and mirror therapy in healthy subjects and stroke patients. *Ann Rehabil Med*. 2011;35(6):747.
229. Matthys K, Smits M, Van der Geest JN, Van der Lugt A, Seurinck R, Stam HJ, et al. Mirror-Induced Visual Illusion of Hand Movements: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Apr;90(4):675–81.

230. Michielsen ME, Selles RW, Van Der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ, et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Mar;25(3):223–33.
231. Fritsch C, Wang J, Dos Santos LF, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C. Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(2):269–80.
232. Rossiter HE, Borrelli MR, Borchert RJ, Bradbury D, Ward NS. Cortical mechanisms of mirror therapy after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Jun 9;29(5):444–52.
233. Louie DR, Lim SB, Eng JJ. The Efficacy of Lower Extremity Mirror Therapy for Improving Balance, Gait, and Motor Function Poststroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan 1;28(1):107–20.
234. Nogueira NG de HM, Parma JO, Leão SES de A, Sales I de S, Macedo LC, Galvão ACDR, et al. Mirror therapy in upper limb motor recovery and activities of daily living, and its neural correlates in stroke individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res Bull*. 2021 Dec 1;177:217–38.
235. Lee D, Lee G. Effect of afferent electrical stimulation with mirror therapy on motor function, balance, and gait in chronic stroke survivors: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(4):442–9.
236. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May 1;18(5):439–58.
237. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
238. Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 May 27;29(4):349–61.
239. Engel WK. Classification of neuromuscular disorders. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971 Feb;7(2):18–37.

240. De Luca CJ. Myoelectrical manifestations of localized muscular fatigue in humans. *Crit Rev Biomed Eng.* 1984;11(4):251–79.
241. Contreras B, Vigotsky AD, Schoenfeld BJ, Beardsley C, Cronin J. A comparison of gluteus maximus, biceps femoris, and vastus lateralis electromyography amplitude in the parallel, full, and front squat variations in resistance-trained females. *J Appl Biomech.* 2016 Feb 1;32(1):16–22.
242. Suzuki H, Conwit RA, Stashuk D, Santarsiero L, Metter EJ. Relationships between surface-detected EMG signals and motor unit activation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(9):1509–17.
243. Chowdhury RH, Reaz MBI, Bin Mohd Ali MA, Bakar AAA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors (Switzerland).* 2013 Sep 17;13(9):12431–66.
244. Liu P, Liu L, Martel F, Rancourt D, Clancy EA. Influence of joint angle on EMG-torque model during constant-posture, quasi-constant-torque contractions. *Journal of Electromyography and Kinesiology.* 2013 Oct;23(5):1020–8.
245. Li Y, Chen X, Zhang X, Zhou P. Several practical issues toward implementing myoelectric pattern recognition for stroke rehabilitation. *Med Eng Phys.* 2014;36(6):754–60.
246. Xu K, He L, Mai J, Yan X, Chen Y. Muscle Recruitment and Coordination following Constraint-Induced Movement Therapy with Electrical Stimulation on Children with Hemiplegic Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015 Oct 9;10(10).
247. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz ˆO, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. *Ann Neurol.* 2013 Jul;74(1):100–8.
248. Patten C, Condliffe EG, Dairaghi CA, Lum PS. Concurrent neuromechanical and functional gains following upper-extremity power training post-stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2013;10:1.
249. Glanz M, Klawansky S, Chalmers T. Biofeedback therapy in stroke rehabilitation: A review. *J R Soc Med.* 1997;90(1):33–9.

250. Ay H, Arsava EM, Andsberg G, Benner T, Brown RD, Chapman SN, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke*. 2014 Dec 11;45(12):3589–96.
251. Older Adult Falls in Emergency Medicine: 2019 Update. *Clin Geriatr Med*. 2019 May 1;35(2): 205-19.
252. Mang CS, Campbell KL, Ross CJD, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther*. 2013 Dec;93(12):1707–16.
253. Sherman RA. Instrumentation methodology for recording and feeding-back surface electromyographic (SEMG) signals. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2003 Jun;28(2):107–19.
254. Felici F, Del Vecchio A. Surface Electromyography: What Limits Its Use in Exercise and Sport Physiology? *Front Neurol*. 2020 Nov 6;11:578504.
255. Zadnia A, Kobravi HR, Sheikh M, Hosseini HA. Generating the Visual Biofeedback Signals Applicable to Reduction of Wrist Spasticity: A Pilot Study on Stroke Patients. *Basic Clin Neurosci*. 2018 Jan 1;9(1):15–26.
256. Winters JM. Telerehabilitation research: Emerging opportunities. *Annu Rev Biomed Eng*. 2002;4:287–320.
257. Havran MA, Bidelspach DE. Virtual Physical Therapy and Telerehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2021 May 1;32(2):419–28.
258. Laver KE, George S, Thomas S, Deutsch JE, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
259. Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M, Lannin NA, George S, Sherrington C. Telerehabilitation services for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jan 31;2020(1).
260. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1679–81.
261. McIntyre M, Robinson LR, Mayo A. Practical Considerations for Implementing Virtual Care in Physical Medicine and Rehabilitation: For the Pandemic and Beyond. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Jun 1;99(6):464–7.

262. Stephenson A, Howes S, Murphy PJ, Deutsch JE, Stokes M, Pedlow K, et al. Factors influencing the delivery of telerehabilitation for stroke: A systematic review. *PLoS One*. 2022 May 1;17(5).
263. León-Salas B, González-Hernández Y, Infante-Ventura D, de Armas-Castellano A, García-García J, García-Hernández M, et al. Telemedicine for neurological diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023 Jan 1;30(1):241–54.
264. Barkhudaryan A, Doehner W, Scherbakov N. Ischemic Stroke and Heart Failure: Facts and Numbers. An Update. *J Clin Med*. 2021 Mar 9;10(5):1–14.
265. Jackson CA, Mishra GD. Depression and risk of stroke in midaged women: A prospective longitudinal study. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1555–60.
266. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina E V. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: Frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(1):124–31.
267. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002 Nov 1;33(11):2718–21.
268. Cramer SC, Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci*. 2000 Jun 1;23(6):265–71.
269. Orchardson R. Aphasia - the hidden disability. *Dent Update*. 2012;39(3):168–74.
270. Aguilera Eguía R, Zafra Santos E, Ibacache Palma A. Motor function improvement with mirror therapy in stroke patients: a CAT. *Medwave*. 2013 Dec 26;13(11):e5868–e5868.
271. Ana D, Paz L. Eficacia de la combinación de Terapia en Espejo Basada en Tareas, Entrenamiento Orientado a Tareas y Estimulación Eléctrica Funcional en pacientes con ACV. Proyecto de investigación.
272. Johnson L, Williams G, Sherrington C, Pilli K, Chagpar S, Auchetl A, et al. The effect of physical activity on health outcomes in people with moderate-to-severe traumatic brain injury: a rapid systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 Dec 1;23(1).

273. Lei C, Sunzi K, Dai F, Liu X, Wang Y, Zhang B, et al. Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*. 2019 Nov 1;14(11).
274. Wang SCY, Kassavou A. Digital Health Behavioural Interventions to Support Physical Activity and Sedentary Behaviour in Adults after Stroke: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis of Controlled Trials. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2023 Jan 1;13(1).
275. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1925–33.
276. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
277. Arellano M, Miralles R. El paciente anciano con un ictus. *Medicina Integral*. 2002 Dec 1;40(10):446–59.
278. Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological Age is a predictor of mortality in Ischemic Stroke. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
279. Singer B, Garcia-Vega J. The Fugl-Meyer Upper Extremity Scale. *J Physiother*. 2017;63(1):53.
280. Silveira LTY da, Silva JM da, Soler JMP, Sun CYL, Tanaka C, Fu C. Assessing functional status after intensive care unit stay: the Barthel Index and the Katz Index. *Int J Qual Health Care*. 2018 May 1;30(4):265–70.
281. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1538–41.
282. Reboredo Silva M, Soto-González M. Efectos de la terapia de espejo en el ictus. Revisión sistemática. *Fisioterapia*. 2016 Mar 1;38(2):90–8.
283. De Araújo RC, Rocha DN, Pitangui ACR, Pinotti M. The influence of dynamic orthosis training on upper extremity function after stroke: A pilot study. *J Healthc Eng*. 2014;5(1):55–66.

284. Li L, Rong W, Ke Z, Hu X, Yip SP, Tong KY. Muscle activation changes during body weight support treadmill training after focal cortical ischemia: A rat hindlimb model. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21(2):318–26.
285. Pin-Barre C, Laurin J. Physical Exercise as a Diagnostic, Rehabilitation, and Preventive Tool: Influence on Neuroplasticity and Motor Recovery after Stroke. Vol. 2015, *Neural Plasticity*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
286. Forrester LW, Hanley DF, Macko RF. Effects of treadmill exercise on transcranial magnetic stimulation-induced excitability to quadriceps after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Feb;87(2):229–34.
287. Liebigt S, Schlegel N, Oberland J, Witte OW, Redecker C, Keiner S. Effects of rehabilitative training and anti-inflammatory treatment on functional recovery and cellular reorganization following stroke. *Exp Neurol*. 2012 Feb;233(2):776–82.
288. Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2011 Aug 17;201(2):no-no.
289. Mizutani K, Sonoda S, Hayashi N, Takasaki A, Beppu H, Saitoh E, et al. Analysis of protein expression profile in the cerebellum of cerebral infarction rats after treadmill training. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Feb;89(2):107–14.
290. Zhao Y, Pang Q, Liu M, Pan J, Xiang B, Huang T, et al. Treadmill Exercise Promotes Neurogenesis in Ischemic Rat Brains via Caveolin-1/VEGF Signaling Pathways. *Neurochem Res*. 2017 Feb 1;42(2):389–97.
291. Hansen T, Moss A, Brindle N. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in neurovascular regeneration and protection following stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2008 Nov 14;5(4):236–45.
292. Malá H, Rasmussen CP. The effect of combined therapies on recovery after acquired brain injury: Systematic review of preclinical studies combining enriched environment, exercise, or task-specific training with other therapies. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(1):25–64.
293. Gertz K, Priller J, Kronenberg G, Fink KB, Winter B, Schröck 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;99(10):1132–40.
294. Chen J, Qin J, Su Q, Liu Z, Yang J. Treadmill rehabilitation treatment enhanced BDNF-TrkB but not NGF-TrkA signaling in a mouse intracerebral hemorrhage model. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):28–32.
295. Ortiz-Prado E, Escobar-Espinosa C, Paz C, Vásconez-González E, Espinosa PS, Ortiz-Prado E, et al. Complicaciones neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2) Revisión de la literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2020;29(2):78–82.
296. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul 1;87:18–22.

**X – ANEXOS**

---



## **IX - ANEXOS**

**ANEXO 1.** Visto bueno Comité de Ética para la presente Tesis Doctoral

**ANEXO 2.** Publicación European Journal of Neurology

## DATOS DEL PROYECTO

<b>Título:</b>	"Nuevas terapias en la neurorehabilitación motora en pacientes post-ictus"	
<b>Investigador Principal</b>	<b>Nombre</b>	<b>Correo-e</b>
Dr.	Juan José Hernández Morante	jjhernandez@ucam.edu

## INFORME DEL COMITÉ

<b>Fecha</b>	<b>22/03/2021</b>	<b>Código</b>	<b>CE032104</b>
--------------	-------------------	---------------	-----------------

### Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	<b>X</b>
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	<b>X</b>
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

### Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

### Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta



## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

**Sugerencias al Investigador**

--

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	<b>X</b>
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

**MOTIVACIÓN**

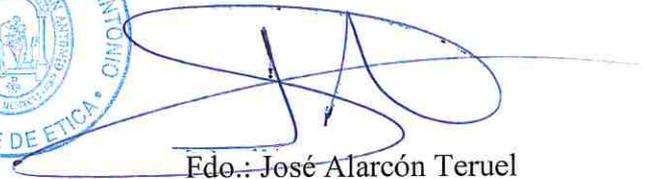
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

# Effectiveness of Intensively Applied Mirror Therapy in Older Patients with Post-Stroke Hemiplegia: A Preliminary Trial

Ana Belén Gámez Santiago<sup>a</sup> Carlos Manuel Martínez Cáceres<sup>b</sup>  
Juan José Hernández-Morante<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Physiotherapy Service, "Sagrado Corazón" Hospital, Malaga, Spain; <sup>b</sup>IMIB – Experimental Pathology Service, Arrixaca Hospital, Murcia, Spain; <sup>c</sup>Faculty of Health and Life Sciences, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

## Keywords

Stroke · Mirror therapy · Older adults · Upper limb · Hemiplegia

## Abstract

**Introduction:** The present work was carried out to determine the effectiveness of neuromuscular stimulation triggered by mirror therapy (MT) in older patients with post-stroke hemiplegia by two different intervention protocols, either intensively or spaced. **Methods:** A preliminary trial conducted on Spanish rehabilitation centres was conducted. Forty older patients (>70 years) with diagnosed post-stroke hemiplegia were randomly distributed to intensive intervention group (5 times/week for 6 weeks) or to spaced intervention group (3 times/week for 10 weeks), which underwent a similar number of MT sessions ( $n = 30$ ). Muscle strength and activity were measured at baseline and at the end of treatment. Functional ability was also evaluated. **Results:** Although both interventions improved muscle activity parameters, intensive MT showed a significantly and statistically higher intervention effect on electromyographic activity ( $p < 0.001$ ) and muscle strength ( $p < 0.001$ ) than the spaced over time protocol. Attending to the Barthel Index scores, the effect on functionality was also greater in the in-

tensive therapy group ( $p < 0.001$ ), although the functional improvement measured by the Fugl-Meyer test was similar ( $p = 0.235$ ). The effect of the interventions was independent of age and clinical antecedents. **Conclusion:** Intensive MT appears to be more effective than a more spaced over time therapy; therefore, at least in the older adults, this treatment protocol should be recommended in the post-stroke recovery of these patients. Further studies will confirm with certainty whether this treatment is the most suitable guideline for to treat these patients.

© 2022 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Cerebral ischemia or intracranial haemorrhage is the key characteristics of several cerebrovascular diseases like the stroke [1]. The disruption of the functional neuronal integrity because of a stroke can affect both motor and cognitive states [2–4]. The most characteristic motor sequel of a stroke is hemiplegia, characterized by loss of voluntary movement, muscle tone, and osteotendinous reflexes from the affected hemiparetic body [5–7].

As life expectancy has increased, the population has been gradually becoming older, which has increased the prevalence and incidence of cardiovascular diseases and

other age-related conditions. Biomedical advances have allowed to increase the life expectancy after processes as harmful as a stroke [8–11]. These circumstances force the search for new therapies, which must also be effective in older people [12–14].

Mirror therapy (MT) was born in the late 1990s and was initially used to treat “phantom limb” symptoms after amputation. More recently, the effectiveness of this therapy in motor rehabilitation on post-stroke hemiparetic limbs has been also described. Because of its low price and simplicity, it has become one of the most widely used therapies. The purpose of the MT is to perform bilateral and synchronous movements with the non-paretic limb, creating an illusion of movement in the brain [12, 15, 16].

Some post-stroke patients suffer from neglect syndrome, which is the inability or difficulty to detect, attend to or respond to stimuli presented contralaterally to an injured brain, in the absence of elementary sensory or motor disorders [17, 18]. In motor negligence, the patient is often unable to maintain a posture for long. In this situation, MT is useful since the patients see the position of the reflected hand, which assists as a visual input to generate a kinaesthetic memory and re-establishing neural connections, according to the principles of neuronal plasticity [19–21].

The effectiveness of MT on brain injury can be explained in three ways. Firstly, mirror neurons can recognize an action and activate motor learning through imitation. Secondly, neurological damage from a stroke usually causes inflammation and oedema that interrupts the transmission of motor information, causing paralysis. The illusion of movement created MT reawakens these motor pathways by reactivating them. Finally, after suffering a stroke, patients have a different activity in their cerebral hemispheres, being much lower in the injured hemisphere. The performance of MT contributes to reducing this imbalance [12, 22, 23].

However, despite its valuable role in patients with post-stroke hemiplegia, the effectiveness of MT in older subjects has not been defined so clearly. Indeed, a limited number of studies have evaluated the effect of this intervention in older adults [24], and none have focused on functional recovery of these subjects. For all the above, the aim of the present study was to analyse the application and effectiveness of MT in older people (>70 years) and to compare the benefits between an intensively applied (5 times/week) MT protocol and a more spaced over time (3 times/week) procedure.

## Materials and Methods

### *Design and Subjects*

A randomized study was carried out from September 2019 to March 2020, at the University Hospital facilities. To evaluate the impact of MT on patients with post-stroke hemiplegia, a pilot-study was designed. Although is a preliminary study, this randomized trial adhered to the CONSORT guidelines. The CONSORT checklist is available as online supplementary Table S1 (for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000522413](http://www.karger.com/doi/10.1159/000522413)). The present trial was planned to follow a double-blind (de facto masking) design; neither the participants nor the researcher who carried out the MT knew the purpose of the study. The subjects that took part in the study were unconscious of the protocols and assignments between the groups. The trial was registered on [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT04668963).

To obtain a similar size in both groups, a randomization in blocks with a 1:1 allocation ratio was performed. For this, one researcher (C.M.M.C.) filled 22 sheets with the word CONTROL and 22 sheets with the word INTERVENTION. All sheets were then introduced in envelopes of the same size and colour. The first 44 subjects who were directed to the physiotherapy services of the hospital and consented to take part in the study randomly chose one envelope and gave it to the researcher without opening it. Randomization divided the participants into two groups, depending on whether they were treated with intensive MT or followed an intervention spaced. Patients understood that they were part of a study but they did not know if they belonged to the active comparator (based on de facto blinding).

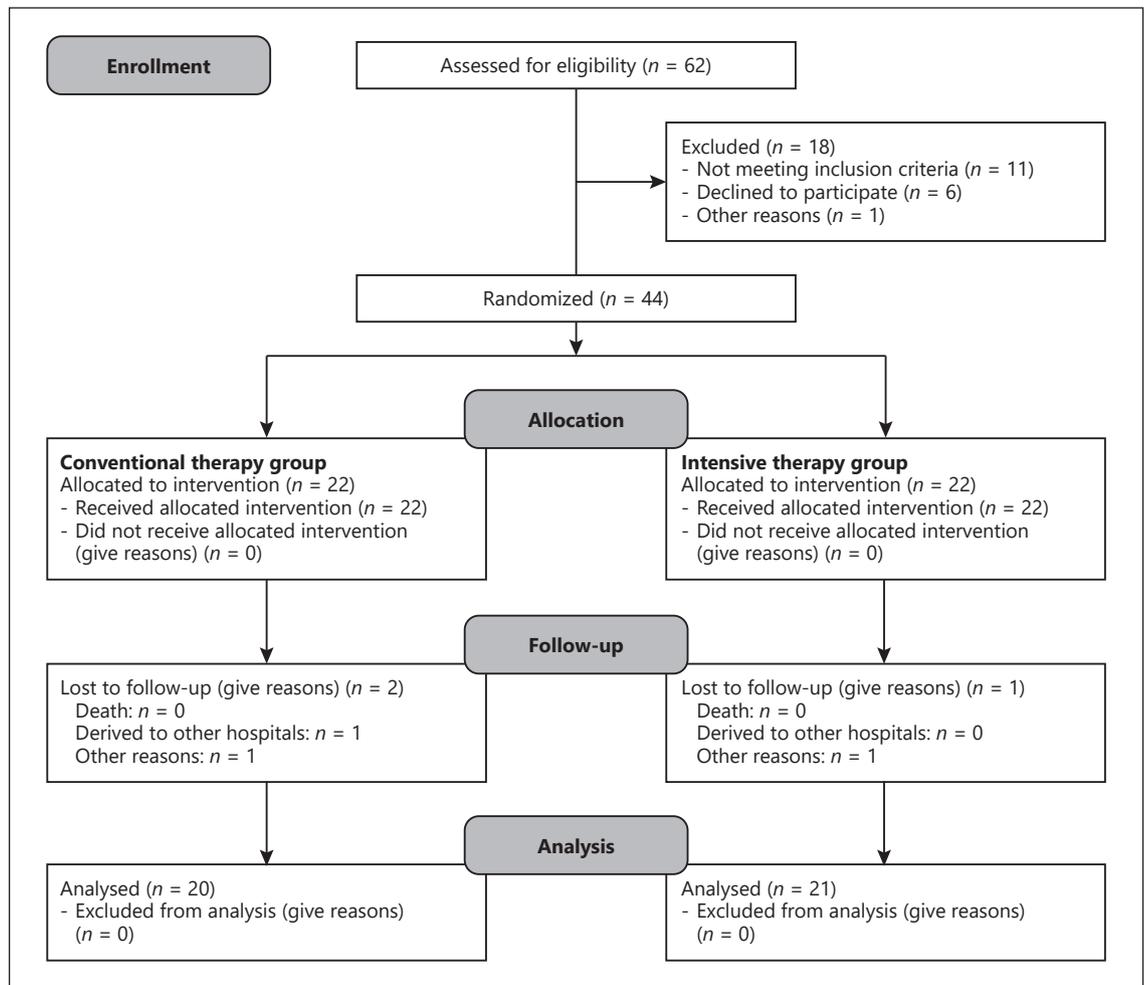
The day before the beginning of the intervention, the participants performed a series of mobility and functionality tests, as described below. After intervention, all participants were re-examined to measure their performance on the mobility tests and to evaluate possible changes in the functionality parameters.

The present work was carried out with the previous written authorization from the Hospital Clinical Committee and Universidad Católica de Murcia Ethics Committee (reference number #CE032104). All research was performed under local legislation on biomedical research (Spanish Law 14/2007 about Biomedical Research). Patients were informed about the design of the study orally and in written form. Consent to take part in the study was also requested in both ways. An explanation of the research project in the ethical sense was also given, informing them about the aim of the results obtained, warranting confidentiality and anonymity of the data, and respecting the Helsinki Declaration Agreement.

### *Participants*

To estimate the sample size, a 2-sided *F* test was carried out, considering a significance level of 95%, an 80% of statistical power and a difference treatment effect between groups (*d*) at least of 10  $\mu$ V on electromyographic activity (GPower 3.0 Software, Dusseldorf, Germany) [25]. As described previously, a standard deviation of 10  $\mu$ V was assumed [26]. According to this method, a minimum of 12 subjects per group should be selected. Figure 1 shows the flow diagram of this study. Finally, 44 subjects derived from the Neurological Service of the hospital were collected.

Selection criteria included voluntary aging patients (75–85 years old) with ischaemic stroke diagnosed by imaging (CT or MR), to be included into physiotherapy therapy between 2 and 6 weeks after the stroke (mean of  $20 \pm 2$  days), with brain damage



**Fig. 1.** Study flow diagram.

and a significant limitation of hand extension and foot dorsiflexion stroke-derived without spasticity (Ashworth scale 1 or 1+). All patients were right-handed and hemiparetic left-sided, without previous experience in isometric evaluations.

Exclusion criteria included patients with haemorrhagic stroke, with a surface EMG signal  $<0.5 \mu\text{V}$ , those with previous neurological comorbidity which comprise muscle strength, patients with medical treatment which may affect muscle strength, patients with pacemaker and those with severe psychiatric conditions cognitive decline (MMSE  $< 25$  points) or dementia (beyond the aging-related degenerative progression). All evaluations of cognitive and sensory states were performed in the same Neurological Service.

#### *Conventional Physiotherapy*

All patients perform the same routine for 60 min, which included: hand stretching, wrist extension and flexion, strength grip with a therapeutic ball, and rolling a ball on the table. Once these exercises were completed, stretching exercises with elastic tape to reinforce the extensor muscles of the fingers, and a wrist and self-assisted active mobilization routine were also performed. Thus, the

patient, sitting in the same way as in the previous exercises, interlocks the fingers of both hands with the elbow flexed  $90^\circ$ , without supporting it, and the forearm in a neutral position. The patient brought his wrist to flexion and extension, helping himself with the healthy hand. Finally, self-assisted and active wrist extension exercises, performed with a sensory ball with a spiked surface for soft stimulation and small size, were also carried out. Successively, a Functional Electrical Stimulation (EEF) was carried out for 20 min, with a frequency of 20 Hz and a pulse of  $300 \mu\text{s}$ , with a Neurotrac Myo Plus 2 (Verity Medical, Romsey, UK); the placement of the electrodes was 2 cm from the external epicondyle of the elbow and between the styloid processes of the radius and ulna.

#### *Mirror Therapy*

Besides the physiotherapy, both groups received several MT sessions depending on the random allocation. The intensive therapy group participants received 5 MT session/week for 6 weeks, which makes 30 sessions. The conventional therapy group received the same number of sessions but more spaced in time, consisting in 3 MT session/week for 10 weeks. To carry out the MT,

**Table 1.** Sociodemographic and clinical baseline characteristics of both control and sEMG-B groups

	Intensive therapy (n = 20)	Conventional therapy (n = 21)	p value (t test, $\chi^2$ )
Sex (women), n (%)	10 (44)	13 (57)	0.443
Age, yr	76±4	78±5	0.101
Stroke history, n (%)	14 (50)	14 (50)	0.819
Smoking history, n (%)	12 (55)	10 (46)	0.427
NIHSS-score	5.6±1.0	5.5±0.8	0.814
Weight, kg	72.8±7.5	71.5±6.8	0.570
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.6±3.0	24.9±3.8	0.015
Barthel index (score)	53±16	55±13	0.703
Hemiparetic limb F-M score	89±17	79±10	0.022
Hemiparetic limb mean EMG activity, $\mu$ V	36.3±4.0	32.5±4.0	0.004
Hand-grip strength, Nw	19.9±8.2	17.5±3.9	0.236

Data represent mean  $\pm$  SD. EMG activity represents the average EMG activity of a 15-min session, in microvolt, analysed with the Neurotrac Myoplus 2 Pro system. Differences between groups were analyzed by Student's *t* test. BMI, body mass index; FM, Fugl-Meyer.

patients were seated on a chair, with the mirror positioned between the upper limbs perpendicular to the subject's midline and with the unaffected upper limb facing the reflective surface. Following the physiotherapist indications, the patients observed the reflection of their unaffected limb while performing the following movements with both arms, the affected one as good as possible: flexion and extension of the shoulder, elbow, wrist and finger, prone supination of the forearm.

#### Measures

Mean activity of the extensor and dorsiflexor muscles during all activity stages of each EMG session was analysed with the same instrument that was used for the intervention, which was considered as an indicator of average muscle activity. For calculations, the first second of each activity period was excluded. The accuracy of the EMG signals was 0.1  $\mu$ V. Isometric strength (Nw) of the hand was assessed with a hand-held digital dynamometer (Smedley digital hand dynamometer; RMS Ltd., London, UK). The measurement was performed three times consecutively, with a 2–3-min interval between measurements. Peak force values were recorded for each trial, and the median value was considered as the standard value, following the manufacturer's instructions.

The evaluation of the physical performance was conducted through the Fugl-Meyer (FM) evaluation test [27]. The FM Assessment for the Upper Extremity (FMA-UE) and the Lower Extremity (FMA-LE) tests were employed [28]. The patients with better physical performance showed higher scores. Finally, the ability of the patients to perform basic daily living activities was determined through the Barthel index, which, in its Spanish translation, provided a Cronbach's alpha greater than 0.70 [27].

#### Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted with the assistance of the Department of Biostatistics of the Catholic University. They were blinded to patient's allocation, and groups were identified as ACTIVE = 1 and COMPARATOR = 0. Considering the reduced final sample size, normality was assessed through the Shapiro-Wilk test,

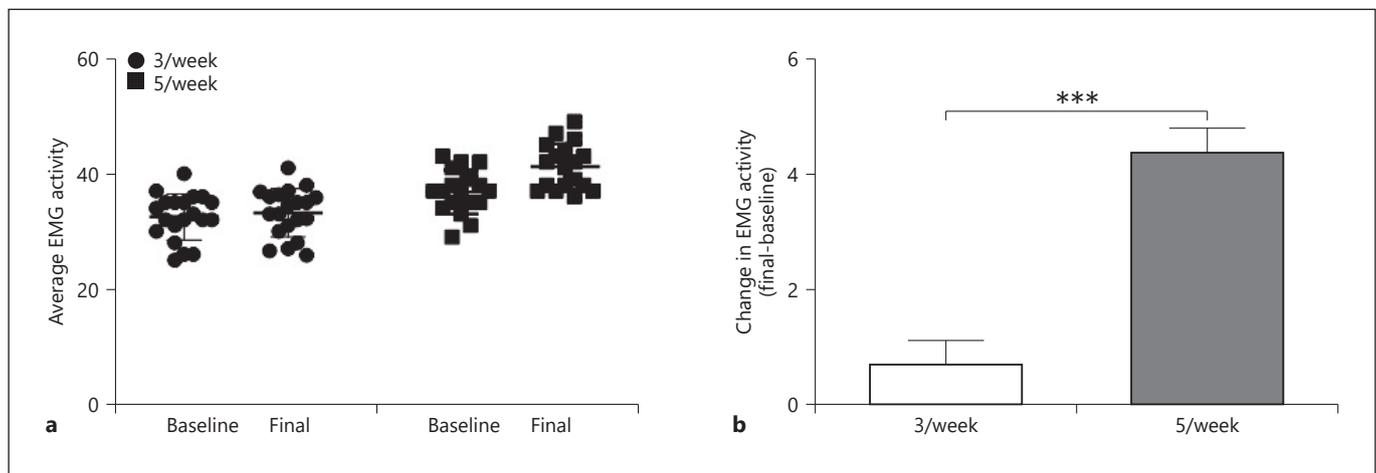
which revealed that the primary outcome variable was normally distributed. Therefore, parametric tests were employed. Firstly, a basic descriptive statistical analysis was performed to evaluate the general characteristics of the study population. Baseline characteristic differences between both groups were analysed by a *t* test. Efficacy analyses were performed on the data from the completers set, which included all participants that underwent the entire intervention sessions. The present results are based on this analysis set unless otherwise noted. The same *t* test was used to determine possible differences in the change of mobility and functionality parameters at the end of the treatment compared to the baseline values ( $\Delta$  parameter = final value – baseline value), in order to assess possible estimated treatment effect differences between the groups.

To evaluate the mean arm activity changes, an a priori two-way (time  $\times$  group) ANCOVA analysis was carried out to determine a possible interaction between the activity changes and the treatment groups. This test was also conducted to exclude possible bias due to age, sex, and other clinical antecedents. Baseline characteristics were further considered as covariates to eliminate potential bias due to significant differences in baseline values of these characteristics between the conventional therapy and the intensive therapy group. All statistical tests were two-tailed and were performed considering a significance level of  $p < 0.05$ . The analysis was carried out with the help of the SPSS software for statistical analysis (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

### General Characteristics of the Participants

The general basal characteristics of all the participants from both the intensive therapy group and the conventional pattern therapy group are shown in Table 1. All the 42 participants but one (intensive therapy: 21 [50%], con-



**Fig. 2.** Effect of mirror therapy on average EMG activity. Scatter dot plot (a) represent individual values at baseline and at the end of the intervention. The change in average EMG activity is shown in (b). Data represent mean  $\pm$  SD. Statistical differences were analysed by a repeated-measures ANCOVA. \*\*\* $p < 0.001$ .

ventional therapy: 20 [50%]) completed the trial (Fig. 1). As shown in Table 1, the demographic and basal clinical characteristic scores of both groups were comparable (Table 1). Despite a similar weight, the baseline BMI of the participants in the intensive therapy groups was slightly higher. Only the FM score and the mean EMG activity were statistically significantly higher in the intensive than the conventional therapy group. However, both groups were similar in terms of age, sex, stroke and smoking antecedents, Barthel Index score and the hand-grip strength. In addition, both groups showed identical scores in the NIH-Stroke scale, which shows that both groups suffered a similar impairment caused by the stroke. This similarity was expected, considering the random allocation of the subjects in each group.

#### *Effect of Intensive versus Conventional MT*

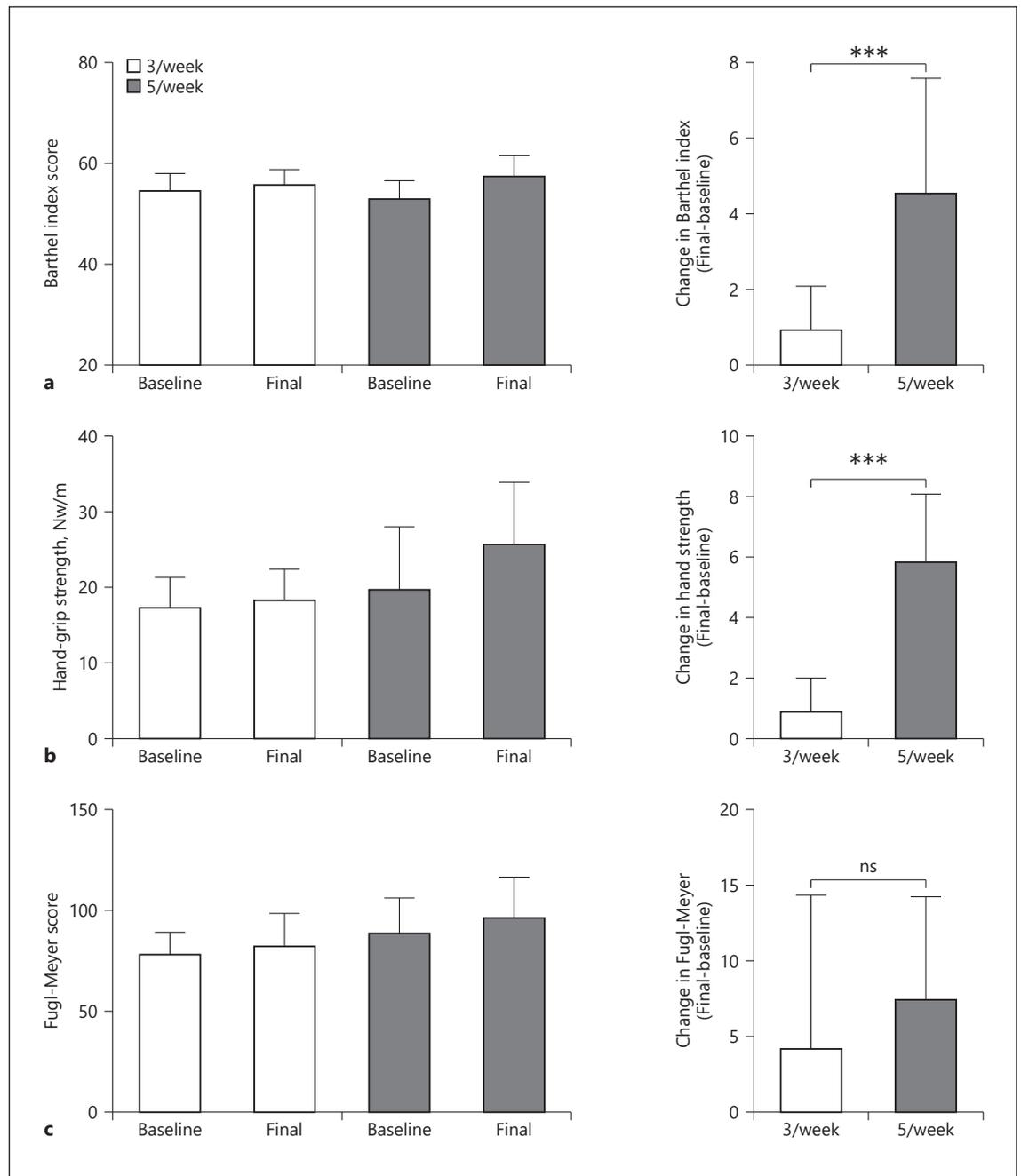
The effect of intensively applied MT compared to the conventional form was studied in different clinical parameters. When the effect of therapy on mean electromyographic activity was analysed, our data indicated that intensive therapy produced a significantly greater increase in muscle activity in the paretic limb compared to conventional MT (15% vs. 2%, respectively,  $p < 0.001$ ) (Fig. 2). Specifically, if we focus on individual values, we can see how the change in activity in conventional therapy barely varies (Fig. 2a), while in with the intensive therapy almost all subjects increased their activity, which was reflected in statistically significant differences (Fig. 2b).

Figure 3 shows the changes in functional ability, according to the Barthel index, the hand-grip strength, and the recovery of motor activity according to the FM test score. Although all the variables improved owed to the intervention, the effect of intensive therapy was statistically significantly greater for the Barthel index (Fig. 3a) and hand strength (Fig. 3b), while the improvement of the test of FM was similar in both interventions (Fig. 3c); although, in this case, the high variability in the conventional intervention or the baseline differences between groups could be limiting the statistical procedure.

A figure to summarize the effect of the intervention on the different outcome variables is available as online supplementary Figure S1. In addition, detailed treatment data (including 95% CI) are available in online supplementary Table S1.

#### **Discussion/Conclusion**

The aim of this study was to evaluate the effect of intensive application of MT (5 times/week) versus the standard application (3 times/week) in a cohort of post-stroke hemiplegic aging patients (>70 years old). Our results suggest that intensive treatment induced a higher improve in EGM activity, recovery of motor function (FM scale and hand-grip scale) and a significant improve of the execution of basics activities in daily life (measured by the Barthel index).



**Fig. 3.** Effect of mirror therapy on Barthel Index (a), hand-grip strength (b) and Fugl-Meyer score (c). Bar plots (left-side) represent mean values at baseline and at the end of the intervention. The change in the different parameters is shown in the right insets. Data represent mean  $\pm$  SD. Statistical differences were analysed by a repeated-measures ANCOVA. \*\*\*  $p < 0.001$ .

MT is a cognitive therapy that, due to its low derived costs and simplicity in application, has been widely used in stroke rehabilitation. The effectiveness of this therapy has been shown either in motor recovery [29] and pain relief, although to establish an accurate recovery is essen-

tial to evaluate the motor function before the therapy [30, 31] and the therapy must be assessed during the first 3 months after stroke to get an effective training-associated functional recovery [32].

Several reports suggest that the application of MT combined with a session of standard therapy may improve the functional recovery better than the application of MT alone [33]. Our results are according to this conclusion and reinforce the hypothesis about the use of MT in combination with another motor therapy improve the recovery rate after stroke in aging patients.

Other authors suggest that the age is a key factor related to the therapeutic benefits of the post-stroke rehabilitation therapies. Thus, many reports that studied the effect of MT in patients affected by stroke [31] were mainly focused in younger people (55–60 years), probably based on the belief that these patients have a better chance for recover because of their lower functional limitations [34]. Therefore, younger people may have better perspectives on functional recovery than the older ones [35]. The 75% of strokes affect people elder than 65 years old and other authors claim that the age may be not a limiting factor to access to this therapy because elder people can also experiment some recovery, considering their obvious motor limitations due to the aging process [36, 37]. Regarding this, we observed a significant improvement in patients Barthel index after an intensive therapy, an index which has been widely considered as a global indicator of functional dependence after stroke [38]. Additionally, MT also seems to lead motor recovery of patients affected by stroke [39], a fact that we also observed with the results obtained by EMG, dynamometer and in the FM scale.

The significant improvement observed in all these parameters in the intensive MT-treated group suggests that this therapeutic option may induce higher potential motor recovery in aging patients after stroke than the standard option. To our knowledge, this is the first report which study the benefits of MT in advanced elder people (>70 years old), and the results obtained suggest that MT not only reinforce the hypothesis that the age is a factor which may not be considering in order to programme therapeutic strategies to post-stroke functional recovery but it also may be suitable and effective therapeutic option for functional motor recovery in aging patients. However, considering the limited sample size, the data derived from the present study should be corroborated in large population studies.

The neurological mechanisms underlying the beneficial effects are still not fully understood, but several researchers suggest the involvement of the mirror neuron system as a key player in the outcome [40]. In the healthy brain, MT increases the activity of occipital, sensorimotor, supplementary, and premotor cortex contralateral of the non-affected limb [41], and in the affected brain, it

seems to activate primary ipsilateral cortex and establish new pathways in the contralateral cortex related with movement of the paretic limb, improvements which are directly related with the number of therapeutic sessions [42]. Moreover, the muscles of the affected limb showed electromyographic activity and there is a direct relationship between the activity of the passive limb and the performance time [43]. Overall, our results point that the use of an intensive programmed therapy which combines standard and MT not only may improve the motor and functional recovery of the affected limbs in aging patients but also is more beneficial than the use of a spaced combined therapy.

At this point, several limitations of the present study should be commented. Our main inconvenience was the non-significant increase of FM scoring in the intensive option, which was partly a consequence of the high variability regarding the benefit of the therapy observed in the subjects of the conventional therapy group. Probably, the low number of patients selected is limiting the interpretation of this result, an inconvenience which may be solved in future studies using a higher number of patients [44, 45]. In addition, despite the random allocation, several baseline characteristics were significantly different between both groups. Although this was considered to conduct the statistical analysis, a more homogeneous baseline population could have provided greater statistical validity.

In conclusion, our results point to MT combined with conventional physiotherapy not only is a good therapeutic option which can be used in advanced age patients but also is an effective therapy able to provide a potential benefit to motor recovery of post-stroke hemiplegia. Although the improvement observed was modest in those subjects with an intensive application (5 times/week), it was statistically significant. Additionally, the post hoc data regarding effect size and statistical power allow us to conclude that the intensive therapy is more appropriate for older patients with post-stroke hemiplegia than a more spaced over time therapy. More studies are necessary to establish the exact neurologic mechanism by which intensive MT significantly improve motor functional recovery, but attending to the present work, we suggest that this therapeutic option may be considered as a suitable alternative to be employed even in fragile patients.

## Acknowledgments

We would like to thank study participants, project personnel, and other members of the research. We also thank Manuel Canteras, PhD, for his assistance with statistical data analysis.

## Statement of Ethics

The present work was carried out with previous written authorization from the Hospital Clinical Committee and Universidad Católica de Murcia Ethics Committee (Reference number #CE032104). All research was performed in accordance with local legislation on biomedical research (Spanish Law 14/2007 about Biomedical Research). Patients were informed about the design of the study orally and in written form. Consent to participate in the study was also requested in both ways, that is, informed written and oral consent from patients was required. An explanation of the research project in the ethical sense was also given, informing them about the aim of the results obtained, warranting confidentiality and anonymity of the data, and respecting the Helsinki Declaration Agreement.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

- 1 Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberger D, Weber GM, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood*. 2015 Jul;126(4):494–9.
- 2 Larivière S, Ward NS, Boudrias MH. Disrupted functional network integrity and flexibility after stroke: relation to motor impairments. *Neuroimage Clin*. 2018 Jan;19:883–91.
- 3 Furlan L, Conforto AB, Cohen LG, Sterr A. Upper limb immobilisation: a neural plasticity model with relevance to poststroke motor rehabilitation. *Neural Plast*. 2016;2016:8176217.
- 4 Saver JL. Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2356–62.
- 5 Bonnyaud C, Pradon D, Bensmail D, Roche N. Dynamic stability and risk of tripping during the timed up and go test in hemiparetic and healthy subjects. *PLoS One*. 2015 Oct;10(10):e0140317.
- 6 Balasubramanian CK, Neptune RR, Kautz SA. Foot placement in a body reference frame during walking and its relationship to hemiparetic walking performance. *Clin Biomech*. 2010 Jun;25(5):483–90.
- 7 Derungs A, Amft O. Estimating wearable motion sensor performance from personal biomechanical models and sensor data synthesis. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):11450.
- 8 Ay H, Arsava EM, Andberg G, Benner T, Brown RD, Chapman SN, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3589–96.
- 9 Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):315–53.
- 10 Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(4):459–80.
- 11 Brookes RL, Crichton S, Wolfe CDA, Yi Q, Li L, Hankey GJ, et al. Sodium valproate, a histone deacetylase inhibitor, is associated with reduced stroke risk after previous ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2018;49(1):54–61.
- 12 Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul;7(7):CD008449.
- 13 Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factors unique to women. *Stroke*. 2018;49(3):518–23.
- 14 Benedek A, Cernica D, Mester A, Opincariu D, Hodas R, Rodean I, et al. Modern concepts in regenerative therapy for ischemic stroke: from stem cells for promoting angiogenesis to 3D-bioprinted scaffolds customized via carotid shear stress analysis. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(10):2574.
- 15 Choi HS, Shin WS, Bang DH. Mirror therapy using gesture recognition for upper limb function, neck discomfort, and quality of life after chronic stroke: a single-blind randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2019;25:3271–8.
- 16 Imaizumi S, Asai T, Koyama S. Agency over phantom limb enhanced by short-term mirror therapy. *Front Hum Neurosci*. 2017 Oct;11:483.
- 17 Stewart C, Subbarayan S, Paton P, Gemmell E, Abraha I, Myint PK, et al. Non-pharmacological interventions for the improvement of post-stroke activities of daily living and disability amongst older stroke survivors: a systematic review. *PLoS One*. 2018 Oct;13(10):e0204774.
- 18 Pedroli E, Serino S, Cipresso P, Pallavicini F, Riva G. Assessment and rehabilitation of neglect using virtual reality: a systematic review. *Front Behav Neurosci*. 2015 Aug;9:226.
- 19 Sharpee TO, Destexhe A, Kawato M, Sekulic V, Skinner FK, Wójcik DK, et al. 25th annual computational neuroscience meeting: CNS-2016. *BMC Neurosci*. 2016 Aug;17(Suppl 1):54.
- 20 Ito T, Brincat SL, Siegel M, Mill RD, He BJ, Miller EK, et al. Task-evoked activity quenches neural correlations and variability across cortical areas. *PLoS Comput Biol*. 2020 Aug;16(8):e1007983.
- 21 Van Rensbergen G, Nawrot T. Medical conditions of nursing home admissions. *BMC Geriatr*. 2010 Jul;10(1):46.
- 22 Bähr F, Ritter A, Seidel G, Puta C, Gabriel HHW, Hamzei F. Boosting the motor outcome of the untrained hand by action observation: mirror visual feedback, video therapy, or both combined-what is more effective? *Neural Plast*. 2018;2018:8369262.
- 23 Lim KB, Lee HJ, Yoo J, Yun HJ, Hwang HJ. Efficacy of mirror therapy containing functional tasks in poststroke patients. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(4):629–36.

## Funding Sources

The present work was partially funded by PMAFI-COVID19/10 PLAN, from the Support for Research Help Program of the Catholic University of Murcia.

## Author Contributions

Conceptualization: J.J.H.-M. and C.M.M.C.; methodology: A.B.G.S. and J.J.H.-M.; formal analysis: C.M.M.C.; investigation: J.J.H.-M. and C.M.M.C.; resources: A.B.G.S. and C.M.M.C.; data curation: J.J.H.-M.; all authors: writing – original draft preparation and review and editing.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are openly available in Mendeley Data Repository at <http://doi.org/10.17632/r25srygyb5.1>.

- 24 Fong KNK, Ting KH, Zhang JJQ, Yau CSF, Li LSW. Event-related desynchronization during mirror visual feedback: a comparison of older adults and people after stroke. *Front Hum Neurosci*. 2021 May;15:629592.
- 25 Mayr S, Erdfelder E, Buchner A, Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2007;3(2):51–9.
- 26 Gámez AB, Hernandez Morante JJ, Martínez Gil JL, Esparza F, Martínez CM. The effect of surface electromyography biofeedback on the activity of extensor and dorsiflexor muscles in elderly adults: a randomized trial. *Sci Rep*. 2019 Sep;9(1):13153.
- 27 González N, Bilbao A, Forjaz MJ, Ayala A, Orive M, García-Gutierrez S, et al. Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May;30(5):489–97.
- 28 See J, Dodakian L, Chou C, Chan V, McKenzie A, Reinkensmeyer DJ, et al. A standardized approach to the Fugl-Meyer assessment and its implications for clinical trials. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(8):732–41.
- 29 Kim MK, Ji SG, Cha HG. The effect of mirror therapy on balance ability of subacute stroke patients. *Hong Kong Physiother J*. 2016 Jun;34:27–32.
- 30 Brunetti M, Morkisch N, Fritzsche C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, et al. Potential determinants of efficacy of mirror therapy in stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2015 Aug;33(4):421–34.
- 31 Blanco-Alonso M, Da Cuña-Carrera I, González-González Y. Efectividad de la terapia en espejo en la rehabilitación del ictus efectiveness of mirror therapy in stroke rehabilitation. *Arch Neurocienc*. 2020;24:48–59.
- 32 Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan;22(1):64–71.
- 33 Luo Z, Zhou Y, He H, Lin S, Zhu R, Liu Z, et al. Synergistic effect of combined mirror therapy on upper extremity in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020 Apr;11:155.
- 34 Franck JA, Smeets RJEM, Seelen HAM. Changes in actual arm-hand use in stroke patients during and after clinical rehabilitation involving a well-defined arm-hand rehabilitation program: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2019 Apr;14(4):e0214651.
- 35 Kong Q, Ma X, Wang C, Feng W, Ovbiagele B, Zhang Y, et al. Influence of age ranges on relationship of complex aortic plaque with cervicocephalic atherosclerosis in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jun;28(6):1586–96.
- 36 Povroznik JM, Ozga JE, Vonder Haar C, Engler-Chiurazzi EB. Executive (dys)function after stroke: special considerations for behavioral pharmacology. *Behav Pharmacol*. 2018 Oct;29(7):638–53.
- 37 Valkenborghs SR, Vliet P, Nilsson M, Zaleska K, Visser MM, Erickson KI, et al. Aerobic exercise and consecutive task-specific training (AEaCTT) for upper limb recovery after stroke: a randomized controlled pilot study. *Physiother Res Int*. 2019 Jul;24:e1775.
- 38 Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979 Apr;60(4):145–54.
- 39 Arya KN. Underlying neural mechanisms of mirror therapy: implications for motor rehabilitation in stroke. *Neurol India*. 2016 Jan;64(1):38.
- 40 Hamzei F, Lämpchen CH, Glauche V, Mader I, Rijntjes M, Weiller C. Functional plasticity induced by mirror training: the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Jun;26(5):484–96.
- 41 Wang J, Fritzsche C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz KH, Brunetti M, et al. A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. *J Rehabil Med*. 2013;45(4):410–3.
- 42 Kang YJ, Ku J, Kim HJ, Park HK. Facilitation of corticospinal excitability according to motor imagery and mirror therapy in healthy subjects and stroke patients. *Ann Rehabil Med*. 2011;35(6):747.
- 43 Furukawa K, Suzuki H, Fukuda J. Motion of the drawing hand induces a progressive increase in muscle activity of the non-dominant hand in Ramachandran's mirror-box therapy. *J Rehabil Med*. 2012;44(11):939–43.
- 44 Hiragami S, Inoue Y, Harada K. Minimal clinically important difference for the Fugl-Meyer assessment of the upper extremity in convalescent stroke patients with moderate to severe hemiparesis. *J Phys Ther Sci*. 2019;31(11):917–21.
- 45 Roman N, Miclaus R, Repanovici A, Nicolau C. Equal opportunities for stroke survivors' rehabilitation: a study on the validity of the upper extremity Fugl-Meyer assessment scale translated and adapted into Romanian. *Medicina*. 2020 Aug;56(8):409.

Esta hoja en blanco es la **contraportada**, por lo que no lleva encabezado (hay un cambio de sección).