

Yuranny Baldosea Mena
Hermin Alexander Velandia Fonseca Jhon Jaime Parra Macz

Susana Maria Silva Cañaver Daniela Dussán Garzón

física, es una actividad planeada, estructurada y repetitiva con el objetivo de mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física [37,40].

La resistencia cardiorrespiratoria es la habilidad para realizar ejercicio que involucre grandes grupos musculares con una intensidad moderada a vigorosa por periodos de tiempo prolongados [1].

El Comportamiento sedentario es definido como un gasto energético menor a 1.5 MET mientras se está sentado, reclinado o acostado como por ejemplo conducir/viajar en un vehículo, usar una pantalla (p. ej., mirar televisión, jugar videojuegos, usar una computadora) o leer [36].

La actividad física generalmente se clasifica como de intensidad ligera (1.5 a menos de 3 MET), moderada (3 a menos de 6 MET) o vigorosa (≥ 6 MET). Este concepto se puede ampliar aún más para expresar el volumen total de actividad física multiplicando la cantidad de tiempo (minutos u horas) dedicado a actividades de una intensidad determinada (es decir, moderada, vigorosa, etc.) por el valor MET asociado a esas actividades. La métrica resultante generalmente se expresa como MET-hr/semana o MET-min/semana de actividad física [21].

Bases fundamentales para entender la isquemia cerebral

El cerebro es un órgano metabólicamente muy activo que utiliza como único sustrato energético la glucosa para la generación de trifosfato de adenosina (ATP) y así mantener la integridad neuronal permitiendo un adecuado gradiente electroquímico transmembrana. Si el flujo sanguíneo cerebral es reducido la supervivencia del tejido en riesgo depende de la intensidad y la duración de la isquemia y la disponibilidad de flujo sanguíneo colateral [23].

Cuando los niveles de flujo sanguíneo cerebral alcanzan aproximadamente 25ml/100 g por minuto, existe una alteración de la actividad electroencefalografía e inicia a disminuir el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO₂) a niveles de 8-20 ml/100 g por minuto la función celular es severamente afectada causando una falla completa de la actividad eléctrica sin causar necrosis neuronal (penumbra) y a niveles menores de 8 ml/100 g por minuto existe necrosis celular [24] (Figura 2).

Eventos patológicos en el núcleo isquémico

Los procesos patológicos en el núcleo isquémico incluyen varios componentes (Figura 3). La oclusión de los vasos disminuye el suministro de glucosa y oxígeno. Esto inhibe la fosforilación oxidativa

y suprime la producción de ATP. Después de la activación de la glucólisis anaeróbica, se produce la acumulación de ácido láctico y acidosis tisular que inhibe el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ contribuyendo a la sobrecarga de calcio. El calcio citosólico activa diversas proteasas, lipasas y endonucleasas que destruyen componentes celulares. El calcio activa calpaínas y catepsinas que juegan un rol esencial en la neurodegeneración.

El agotamiento de ATP conduce a la falla de bomba Na⁺/K⁺ y Ca²⁺-ATPasas, caída de gradientes iónicos, afluencia de Na⁺ y Ca²⁺, e influjo de K⁺. El potasio extracelular media la despolarización de las células vecinas llevando a apertura de canales de calcio operados por voltaje y canales de calcio asociados con el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).

Ambos procesos resultan en influjo de calcio. La entrada de agua causa inflamación de la célula y de los orgánulos intracelulares, alteración de la membrana y edema. La liberación masiva de glutamato activa los receptores NMDA y AMPA en las células vecinas e induce su muerte por excitotoxicidad [22].

La falla en la bomba de calcio (Ca²⁺-ATPasa) en el retículo endoplásmico y en la membrana plasmática lleva a la acumulación de calcio en el citosol [22].

La perturbación de la cadena transportadora de electrones mitocondriales lleva a la producción de anión superóxido (O₂⁻) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo genera peroxidación de lípidos, disfunción de proteínas y daño en el ADN. El estrés oxidativo en el núcleo isquémico causa necrosis, mientras que el daño celular más débil en la penumbra provoca predominantemente apoptosis [22].

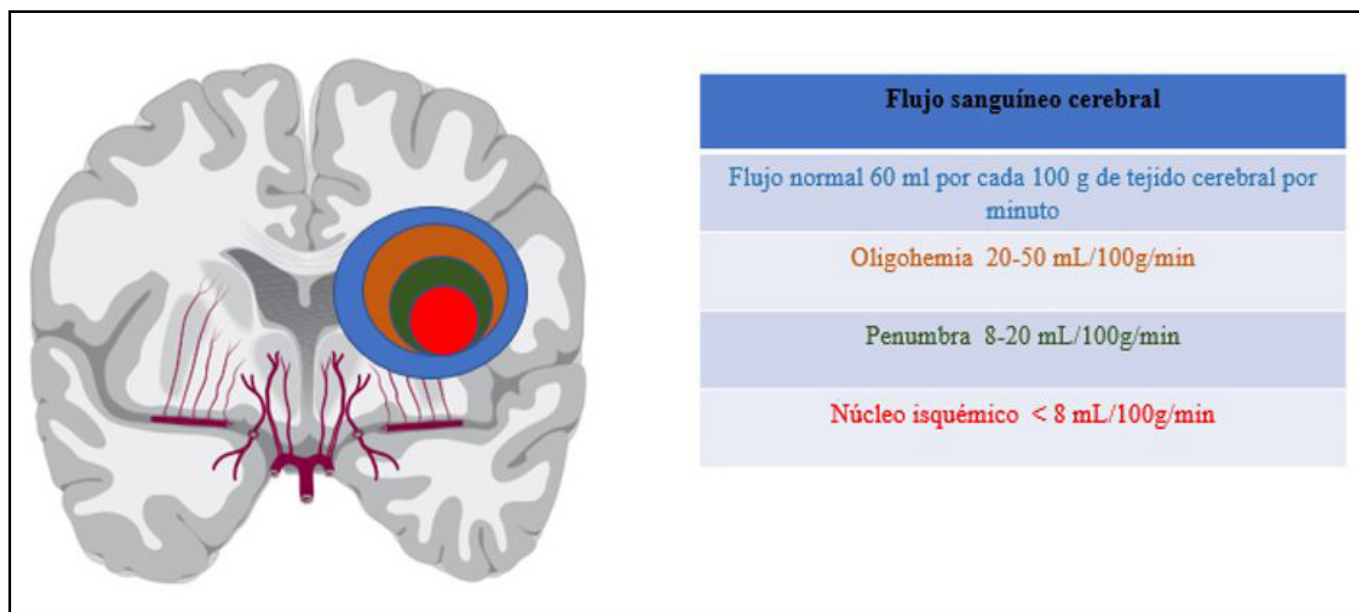
Factores pronósticos funcionales post-ACV

De cada 100 colombianos tratados por ACV, 37 requerirán algún tipo de ayuda para su cuidado personal al egreso (Rankin menor de 3) y 24 necesitarán asistencia para sus actividades de la vida diaria a los 30 días [42].

El tipo de limitación que se reporta con mayor frecuencia se relaciona con la movilización del miembro superior y del hemicuerpo contralaterales al infarto, seguido por dificultades con el lenguaje, tanto en la comprensión como en la expresión del mismo [42].

La movilización temprana de los pacientes con una mediana de 21 horas se asocia con una mayor independencia (escala de Rankin 0-2) a tres meses [42].

Ser mujer, la edad avanzada, la debilidad en las piernas, inatención o extinción (negligencia), se asocian

Figura 2: Umbrales de isquemia cerebral.

Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines de este estudio

Los receptores AMPA regulan en gran medida la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad [12,34].

Hay algunas neurotrofinas comunes, que incluyen factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína asociada al crecimiento axonal (GAP-43), factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I). Los aumentos de neurotrofinas inducidos por el entrenamiento físico juegan un papel importante en promover la plasticidad sináptica [12].

En pacientes con ictus subcortical existen cambios a nivel estructural y funcional de la corteza motora primaria (M1) lo cual se han relacionado con la recuperación de la función motora [35].

El cuerpo calloso es el encargado de la conectividad de áreas homólogas de ambos hemisferios permitiendo una coordinación de excitación-inhibición entre dichas áreas. En paciente con ACV en los cuales se ha lesionado M1 de un hemisferio se reduce su excitabilidad, induciendo un aumento de la función del M1 contralesional que conlleva aún más a la inhibición del M1 lesionado [35].

En pacientes con accidente cerebrovascular, la realización de ejercicios de rehabilitación unilateral puede aumentar la activación de M1 ipsilesional y reducir la inhibición transcallosa facilitando la recuperación motora [12].

Riesgo poligénico y ACV

En un estudio basado en la población con 11.568 adultos de mediana edad sin antecedente personal de accidente cerebrovascular al inicio del estudio,

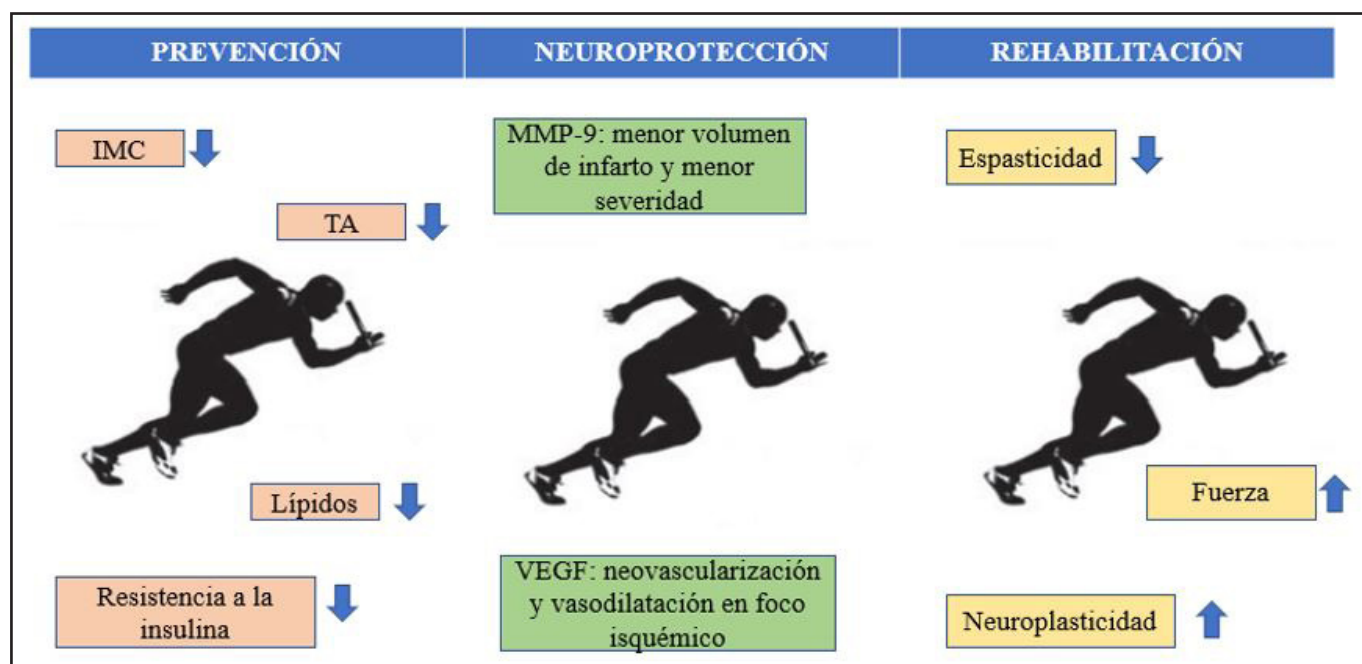
fueron seguidos durante una mediana de 28 años a los cuales se le calculó el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular a lo largo de la vida basado en una puntuación de riesgo poligénico y su relación con 7 factores de riesgo modificables (estrategia *Life's Simple 7* (LS7) de la AHA): colesterol total, presión arterial, glucosa en suero, actividad física, dieta, índice de masa corporal y tabaquismo [41].

Se encontró que una alta puntuación de riesgo poligénico (PRP) era asociada con mayor prevalencia de antecedentes familiares de accidente cerebrovascular, hipertensión y diabetes, y aquellos pacientes tenían un índice de masa corporal y un nivel de colesterol total en plasma altos; adicionalmente aquellos con un PRP alto también tenían la prevalencia más alta de LS7 inadecuado [41].

Se estimó que 1 de cada 7 personas experimentará un ACV a lo largo de su vida. Sin embargo, para aquellos con un riesgo genético alto y una salud cardiovascular inadecuada, esta estimación aumentó a 1 de cada 4. Estos individuos también tuvieron la supervivencia general y la supervivencia libre de accidente cerebrovascular más cortas, y aquellos con un riesgo genético bajo y una salud cardiovascular óptima tuvieron la supervivencia más prolongada.

El mantenimiento de un estilo de vida saludable a través de la adherencia a las recomendaciones de LS7 mitigó una PRP alta hasta en un 43 %, lo que corresponde a hasta casi 6 años más sin ictus [41].

Figura 4: Efectos del ejercicio físico en el ACV. Índice de masa corporal (IMC), Tensión arterial (TA), metaloproteína 9 (MMP-9), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)



Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de García-Cabo C, López-Cancio E. Ejercicio y Accidente cerebrovascular. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1228:195-203.

cardiovascular, 22-35% de mortalidad por todas las causas, 12-17% cáncer de mama, 9-10% cáncer de próstata, 17-31% depresión, mejoran calidad de vida y función cognitiva [1].

En un estudio de cohorte prospectivo donde se analizó la incidencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y mortalidad por todas las causas entre adultos mayores se empleó un acelerómetro durante 1 semana para medir el nivel de actividad física, demostrando que tanto la AF leve como la moderada se asociaron con un menor riesgo de eventos cerebrovasculares a diferencia del comportamiento sedentario [1,3].

Niveles medios de actividades de alta intensidad, en combinación con niveles altos de otras actividades de menor intensidad podrían ser óptimas para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de mediana edad y ancianas [14].

Tanto la AF ligera como caminar al menos 4 h/ semana al igual que la AF moderada 2-3 h/semana pre-ictus se asocian con una menor severidad del ACV (escala NIHSS 0 a 5) [17].

Personas con menos de 3000 MET-minutos/semana de actividad física eran más probable a tener ictus más severos en la admisión [11].

Individuos inactivos que permanecen en posición sedente durante más de 8 horas/día, tienen un riesgo alto de mortalidad por todas las causas [30] respecto a individuos que permanecen inactivos menos de 4

horas/día [1].

Existe una asociación significativa entre el sedentarismo y riesgo de ACV, que es independiente de los niveles de actividad física realizada [27], estos con tiempo en sedestación >10 h/día comparado con estos que tenían tiempo en sedestación menor a 5 h/día tiene riesgo aumentado de ictus después de un ajuste de multivariados incluyendo IMC y actividad física [1].

En un estudio de cohorte prospectivo se encontró que cuando el tiempo sedentario fue inferior a 3,7 h/d, no se observó un cambio significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular. Pero cuando se amplió a 6,5 h/d, cada hora adicional se asoció con un aumento del 6 % en el riesgo de accidente cerebrovascular. El altísimo nivel de sedentarismo (>11 h/día) aumentó significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular [28].

Se puede observar una relación dosis-respuesta favorable entre el recuento de pasos diarios y los eventos cardiovasculares, cada incremento de 2000 pasos por día hasta 10 000 pasos se asoció con una tasa de eventos cardiovasculares 10% menor. Además, por cada aumento de 2000 pasos por día sobre el valor inicial, hubo una reducción anual del 8 % en la tasa de eventos cardiovasculares (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) [1,2].

En mujeres adultas mayores el riesgo de muerte fue 41 % menor solo con 4.400 pasos/día y llegó a 58 %

Figura 5: Mecanismos de neuroplasticidad inducidos por el ejercicio después de un ACV isquémico. factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Proteína asociada al crecimiento axonal (GAP-43), Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I)



Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de Xing Y, Bai Y Una revisión de la neuroplasticidad inducida por el ejercicio en el accidente cerebrovascular isquémico: patología y mecanismos. Mol Neurobiol. 2020 oct;57(10):4218-4231.

Se ha propuesto un umbral de 10.000 pasos por día para ser considerado activo, aunque en personas con discapacidad o enfermedad crónica se ha sugerido un umbral de 6.500 a 8.500 pasos por día [18].

Los pacientes con ACV tienen altos niveles de tiempo sedentario (10.9 h/día) con bajos niveles de actividad física moderada a vigorosa (4.9 min/día) [1,26].

En un estudio pacientes post ACV en programada de rehabilitación encontró que aquellos que tenían altas dosis de actividad física aeróbica (mínimo 30 minutos día con intensidad > 40% de la frecuencia cardíaca de reserva que progresaba gradualmente a 60% de la frecuencia cardíaca de reserva) sumado a 2000 pasos/diarios por 4 semanas proporcionó una mayor resistencia, mejoró la velocidad de la marcha y la calidad de vida en estos pacientes [4].

En un estudio controlado aleatorizado tanto el entrenamiento aeróbico en cinta rodante al 60-80% de la frecuencia cardíaca de reserva como caminar al aire libre sobre el suelo por debajo del 40% de la frecuencia cardíaca de reserva tres sesiones de 40 min/semana durante 12 semanas mejoraron la depresión, resistencia y movilidad en las personas con ACV [9].

Participar en AF con más de 1000 MET-min/semana se asoció de forma independiente con mejores resultados funcionales a los 3 meses posteriores al accidente cerebrovascular [11]. En un estudio con sobrevivientes de ACV donde se examinaron las diferencias en la actividad física clasificando a los pacientes según la velocidad de marcha (<0,4 m/s, 0,4-0,8 m/s y >0,8 m/s) encontraron que los pacientes con velocidades de marcha >0,8 m/s dieron más pasos/día (mediana 4975), tuvieron mayor actividad física moderada-vigorosa (mediana 74 min/día) y menor tiempo sedentario [18].

Los sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares que realizan ejercicio moderado regular a largo plazo (más de 5 sesiones por semana y con una duración promedio de 40 minutos por sesión) tienen una tasa de recurrencia más baja. El ejercicio irregular aumenta el riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular [29].

Conclusiones

El ejercicio físico reduce la mortalidad y severidad del ictus, teniendo en cuenta que la mayor parte de

los pacientes que presentan un ACV tienen un estilo de vida predominantemente sedentaria, es de suma importancia incentivar la actividad física, llevando un enfoque personalizado de entrenamiento para clasificar adecuadamente estos pacientes, prestando especial atención aquellos que tienen una velocidad más lenta de marcha < 0.8 m/s que se traduce en menor número de pasos al día, por consiguiente menos tiempo de actividad física acumulada, lo cual podría afectar negativamente en el proceso de recuperación funcional posterior al ictus y aumentar el riesgo de recurrencia.

Es importante resaltar basado en la evidencia disponible que tanto el entrenamiento aeróbico en cinta rodante como las caminatas al aire libre generaron beneficios comparables a nivel cognitivo, resistencia y movilidad, por lo cual se convierte en una opción especialmente para personas con ACV en los cuales el nivel de disfunción motora no les permite realizar entrenamiento aeróbico y de esta forma se pueda fomentar altos niveles de actividad física de forma sostenida y mejorar la funcionalidad de estos pacientes.

La evidencia muestra que las personas sedentarias presentan un primer episodio de ACV 6 años antes respecto a las personas que realizaban algún tipo de actividad física, y tanto la actividad física (AF) ligera como caminar al menos 4 h/semana como la AF moderada 2-3 h/semana parecen ser beneficiosas sumado a la disminución del tiempo sedentario, por cada hora adicional a partir de las 8 horas de actividades dedicadas a un gasto < 1,5 MET hay un aumento exponencial del riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos sanos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

El autor declara que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implicar riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

El autor declara que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

El autor manifiesta que no existe ningún (os) conflicto (s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Ezzamel N, Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 6;146(10):e141. PMID: 35078371.
2. Kraus WE, Janz KF, Powell KE, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Daily step counts for measuring physical activity exposure and its relation to health. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51:1206-1212. doi: 10.1249/MSS.0000000000001932
3. Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Nordström A. Associations of objectively measured physical activity and sedentary time with the risk of stroke, myocardial infarction or all-cause mortality in 70-year-old men and women: a prospective cohort study. *Sports Med*. 2021; 51:339-349. doi: 10.1007/s40279-020-01356-y.
4. Klassen TD, Dukelow SP, Bayley MT, Benavente O, Hill MD, Krassioukov A, Liu-Ambrose T, Pooyania S, Poulin MJ, Schneeberg A, et al. Higher doses improve walking recovery during stroke inpatient rehabilitation. *Stroke*. 2020; 51:2639-2648. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029245.
5. Bautista AF, Lenhardt R, Yang D, Yu C, Heine MF, Mascha EJ, Heine C, Neyer TM, Rimmel K, Akca O. Early Prediction of Prognosis in Elderly Acute Stroke Patients. *Crit Care Explor*. 2019 Apr 29;1(4):e0007. doi: 10.1097/CCE.0000000000000007. PMID: 32166253; PMCID: PMC7063873.
6. GBD Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
7. GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
8. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank study. *Circulation*. 2018; 137:2583-2591. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432.
 9. Aguiar LT, Nadeau S, Britto RR, Teixeira-Salmela LF, Martins JC, Samora GAR, da Silva Júnior JA, Faria CDCM. Effects of aerobic training on physical activity in people with stroke: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2020;46(3):391-401. doi: 10.3233/NRE-193013. PMID: 32250336.
 10. Prior PL, Suskin N. Exercise for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Jun 26;3(2):59-68. doi: 10.1136/svn-2018-000155. PMID: 30191075; PMCID: PMC6122300.
 11. Kramer SF, Hung SH, Brodtmann A. The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Apr 22;19(6):28. doi: 10.1007/s11910-019-0949-4. PMID: 31011851.
 12. Xing Y, Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2020 Oct;57(10):4218-4231. doi:10.1007/s12035-020-02021-1. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691303.
 13. García-Cabo C, López-Cancio E. Exercise and Stroke. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1228:195-203. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_13. PMID: 32342459.
 14. MacDonald CJ, Madika AL, Gomes R, Severi G, Sibon I, Dabette S, Boutron-Ruault MC. Physical activity and stroke among women - A non-linear relationship. *Prev Med*. 2021 Sep; 150:106485. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106485. Epub 2021 Feb PMID: 33647351.
 15. Morovatdar N, Di Napoli M, Stranges S, Thrift AG, Kapral M, Behrouz R, Farzadfar MT, Andalibi MSS, Oskooie RR, Sawant A, Mokhber N, Azarpazhooh MR. Regular physical activity postpones age of occurrence of first-ever stroke and improves long-term outcomes. *Neurol Sci*. 2021 Aug;42(8):3203-3210. doi: 10.1007/s10072-020-04903-7. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241533.
 16. Vahlberg B Med Dr, PT, Bring A Med Dr, PT, Hellström K PT, Zetterberg L Med Dr, PT. Level of physical activity in men and women with chronic stroke. *Physiother Theory Pract*. 2019 Oct;35(10):947-955. doi: 10.1080/09593985.2018.1460646. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29659314.
 17. Reinholdsson M, Palstam A, Sunnerhagen KS. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology*. 2018 Oct 16;91(16):e1461-e1467. doi: 10.1212/WNL.00000000000006354. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232251; PMCID: PMC6202943.
 18. Fini NA, Bernhardt J, Holland AE. Low gait speed is associated with low physical activity and high sedentary time following stroke. *Disabil Rehabil*. 2021 Jul;43(14):2001-2008. doi: 10.1080/09638288.2019.1691273. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755311.
 19. Ghozy S, Zayan AH, El-Qushayri AE, Parker KE, Varney J, Kallmes KM, Morsy S, Abbas AS, Diestro JDB, Dmytriw AA, Shah J, Hassan AE, Islam SMS. Physical activity level and stroke risk in US population: A matched case-control study of 102,578 individuals. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Mar;9(3):264-275. doi: 10.1002/acn3.51511. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35094505; PMCID: PMC8935290.
 20. Levine DA, Duncan PW, Nguyen-Huynh MN, Ogedegbe OG. Interventions Targeting Racial/Ethnic Disparities in Stroke Prevention and Treatment. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3425-3432. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030427. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33104466; PMCID: PMC7594115.
 21. Katzmarzyk PT, Ross R, Blair SN, Després JP. Should we target increased physical activity or less sedentary behavior in the battle against cardiovascular disease risk development? *Atherosclerosis*. 2020 Oct; 311:107-115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.010. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32773106.
 22. Uzdensky AB. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins. *Apoptosis*. 2019 Oct;24(9-10):687-702. doi: 10.1007/s10495-019-01556-6. PMID: 31256300.
 23. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021 Dec;134(12):1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34454905.
 24. Chalet L, Boutelier T, Christen T, Raguenes D, Debatisse J, Eker OF, Becker G, Nighoghossian N, Cho TH, Canet-Soulas E, Mechtouff L. Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 9; 9:861913. doi: 10.3389/fcvm.2022.861913. PMID: 35355966; PMCID: PMC8959629.
 25. Wondergem R, Veenhof C, Wouters EMJ, de Bie RA, Visser-Meily JMA, Pisters MF. Movement Behavior Patterns in People with First-Ever Stroke. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3553-3560. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027013. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31658902; PMCID: PMC7597994.
 26. Morton S, Fitzsimons C, Hall J, Clarke D, Forster A, English C, Chastin S, Birch KM, Mead G. Sedentary behavior after stroke: A new target for therapeutic intervention. *Int J Stroke*. 2019 Jan;14(1):9-11. doi: 10.1177/1747493018784505. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29972335.
 27. Joundi RA, Patten SB, Williams JVA, Smith EE. Association Between Leisure Sedentary Time and Risk of Stroke in Young Individuals. *Stroke*. 2021 Nov;52(11):3562-3568. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034985. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34407638.
 28. Wang Z, Jin X, Liu Y, Wang C, Li J, Tian L, Teng W. Sedentary behavior and the risk of stroke: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Dec;32(12):2705-2713. doi: 10.1016/j.numecd.2022.08.024. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36333200.
 29. Hou L, Li M, Wang J, Li Y, Zheng Q, Zhang L, Yao Q, Zhang J, Dong S, Zhou M, Zhu C. Association between physical exercise and stroke recurrence among first-ever ischemic stroke survivors. *Sci Rep*. 2021 Jun 28;11(1):13372. doi: 10.1038/s41598-021-92736-5. PMID: 34183726; PMCID: PMC8238988.
 30. Hendrickx W, Riveros C, Askim T, Bussmann JBJ, Callisaya ML, Chastin SFM, Dean C, Ezeugwu V, Jones TM, Kuys SS, Mahendran N, Manns PJ, Mead G, Moore SA, Paul L, Pisters MF, Saunders DH, Simpson DB, Tiegies Z, Verschuren O, English C. An Exploration of Sedentary Behavior Patterns in Community-Dwelling People With Stroke: A Cluster-Based Analysis. *J Neurol Phys Ther*. 2021 Jul 1;45(3):221-227. doi: 10.1097/NPT.0000000000000357. PMID: 33867457.
 31. Huang ZX, Lin XL, Lu HK, Liang XY, Fan LJ, Liu XT. Lifestyles correlate with stroke recurrence in Chinese inpatients with first-ever acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2019 May;266(5):1194-1202. doi: 10.1007/s00415-019-09249-5. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30847644.
 32. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy KL, Tennant BL, for The 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary behavior and health: update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1227-41.

33. Pettee Gabriel K, Sidney S, Jacobs DR Jr, et al. Ten-year changes in accelerometer-based physical activity and sedentary time during midlife: the CARDIA study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(10):2145–50.
34. Schwenk J, Boudkkazi S, Kocylowski MK, Brechet A, Zolles G, Bus T, Costa K, Kollewe A, Jordan J, Bank J, Bildl W, Sprengel R, Kulik A, Roeper J, Schulte U, Fakler B (2019) An ER assembly line of AMPA-receptors controls excitatory neurotransmission and its plasticity. *Neuron* 104 (4):680-692 e689. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.08.033.
35. Peng Y, Liu J, Hua M, Liang M, Yu C (2019) Enhanced effective connectivity from ipsilesional to contralesional M1 in wellrecovered subcortical stroke patients. *Front Neurol* 10:909. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00909. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C.
36. Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955. PMID: 33239350; PMCID: PMC7719906.
37. Mahecha, S. Recomendaciones de actividad física: un mensaje para el profesional de la salud. *Revista de nutrición clínica y metabolismo.* 2019; 2(2), 44- 54.
38. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1105-1112. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0899.
39. Jefferis BJ, Parsons TJ, Sartini C, Ash S, Lennon LT, Papacosta O, Morris RW, Wannamethee SG, Lee IM, Whincup PH. Objectively measured physical activity, sedentary behaviour and all-cause mortality in older men: does volume of activity matter more than pattern of accumulation? *Br J Sports Med.* 2019 Aug;53(16):1013-1020. doi: 10.1136/bjsports-2017-098733. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29440040; PMCID: PMC6691867.
40. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Tenth edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, 2018.
41. Thomas EA, Enduru N, Tin A, Boerwinkle E, Griswold ME, Mosley TH, Gottesman RF, Fornage M. Polygenic Risk, Midlife Life's Simple 7, and Lifetime Risk of Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2022 Aug 2;11(15):e025703. doi: 10.1161/JAHA.122.025703. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35862192; PMCID: PMC9375491.
42. Jiménez Yepes CM, González Obando P, Vargas Olmos AC, Jiménez Obando M. Control temprano de los factores de mal pronóstico en el abordaje de los pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos. *Acta Neurol Colomb.* 2018; 34(2): 156-164. https://doi.org/10.22379/24224022205.