

# Estudio multicéntrico: Identificación de nuevos biomarcadores sanguíneos de reparación cerebral durante terapia neurorehabilitadora tras el ictus (estudio SMARRTS).

**SMARRTS Study: Studying MArkers of Repair in Rehabilitation Therapy after Stroke**

VHIR-HUVH

H. Gorliz

La Fe València

(Hospital A Coruña, Hospital Germans Tries i Pujol)



## BACKGROUND

Ictus

Segunda causa de mortalidad y discapacidad en el mundo

101 millones de personas viven con secuelas de un Ictus en todo el mundo

15 millones de personas sufrirán su primer accidente cerebrovascular cada año.

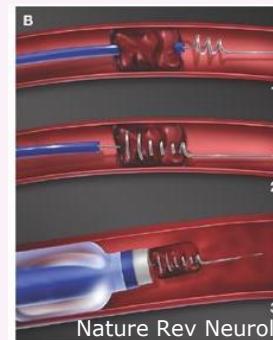
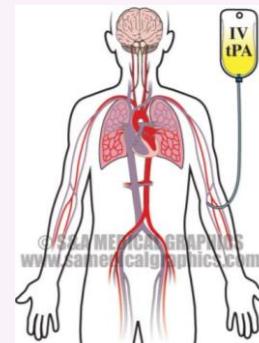
6,5 millones morirán como consecuencia del accidente cerebrovascular cada año

En promedio, el 50 % de los pacientes con accidente cerebrovascular vivirán con una discapacidad

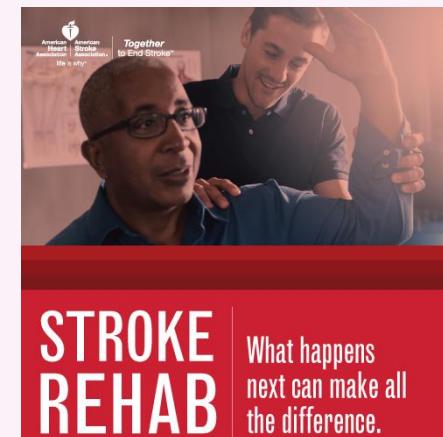
World Stroke Organization, 2022

**Terapias de reperfusión agudas para el ictus isquémico** Programas de Neurorehabilitación

4.5-8h tras inicio de síntomas

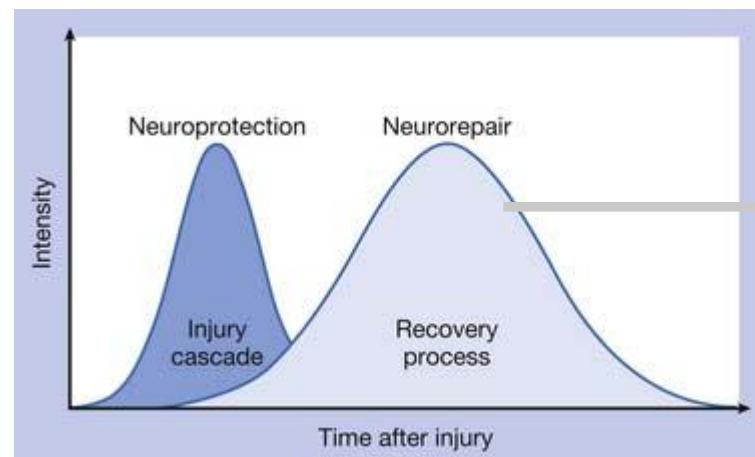
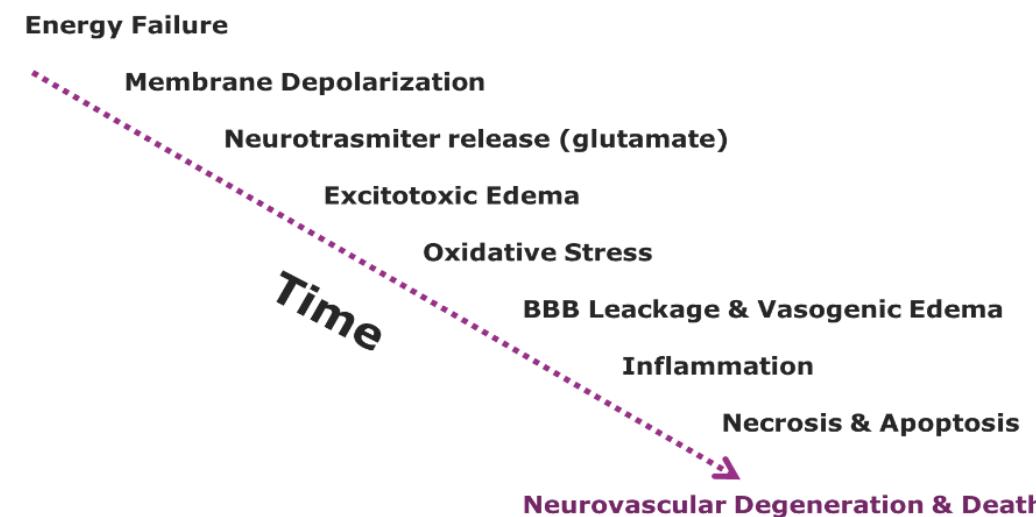


15% de los pacientes con un ictus reciben estos tratamientos

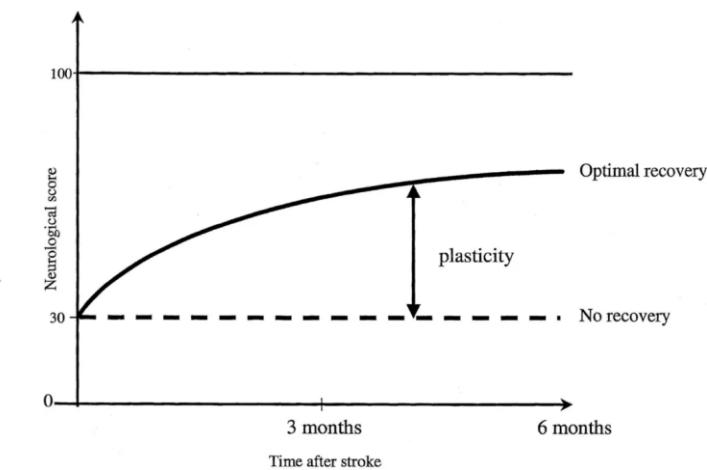
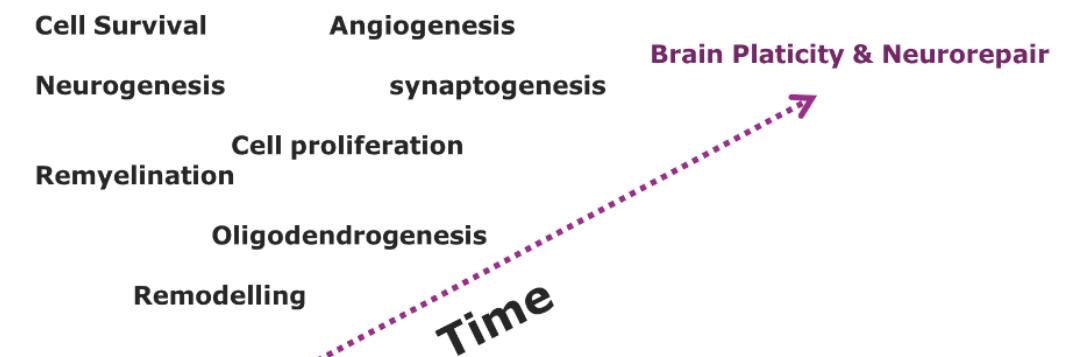


AHA/ASA

## Mecanismos de daño cerebral



## Mecanismos de reparación cerebral

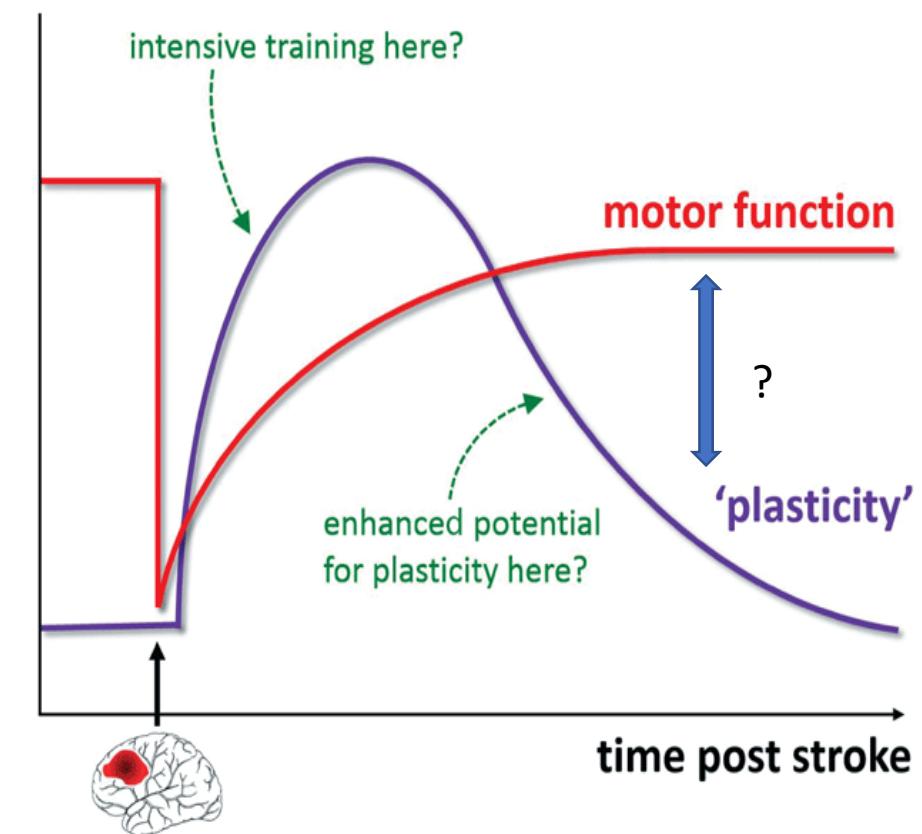


**La neurorrehabilitación** después del ictus implica programas multidisciplinarios altamente especializados, coordinados por un médico rehabilitador e involucrando a múltiples profesionales (neurologos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, neuropsicólogos, enfermeros, trabajadores sociales), **con el objetivo de mejorar el estado funcional y la calidad de vida**

**Estos tratamientos pueden durar hasta 1 año.**

**Las decisiones sobre el tipo de terapia (física, ocupacional, logopedia, etc.) y la intensidad (dosis) de la terapia varían con el tiempo**

**Podemos monitorizar la reparación/plasticidad cerebral con el objetivo final de mejorar el manejo clínico de la rehabilitación post-ictus?**



**Los biomarcadores deberían permitir evaluar la activación, magnitud o respuesta a un proceso biológico en condiciones fisiológicas o patológicas.**

Tipos:

Proteínas ←

Metabolitos

Genes (mutaciones o polimorfismos)

mRNA

miRNA

Exosomas

Imagen

Origen:

Sangre

Suero/Plasma ←

Orina

Tejido

CSF

Saliva

En el ictus, se buscan para guiar la toma de decisiones en la práctica clínica, y este campo se ha centrado en biomarcadores agudos para el diagnóstico del ictus o respuestas a corto plazo.

La búsqueda de biomarcadores que respondan a la base biológica de la recuperación cerebral después del ictus y su relación con la rehabilitación post-ictus sigue siendo muy limitada.

## OBJETIVO

Explorar el valor **como biomarcadores en sangre de la recuperación durante terapia de rehabilitadora post-ictus** de moléculas conocidas por potenciar o inhibir específicamente la **PLASTICIDAD NEUROVASCULAR** después del ictus: **PUEDEN LOS BIOMARCADORES ORIENTAR LAS TERAPIAS DE REHABILITACIÓN?**

## **Biomarcadores (seleccionados por datos previos relacionados con evolución post-ictus o relacionados con la neuroplasticidad cerebral)**

**ANGIOGENIN**, aislada por primera vez de una línea de adenocarcinoma humano como un potente factor pro-angiogénico. Más tarde, fue clasificada como un miembro de la superfamilia de ribonucleasas A, denominada RNasa 5, involucrada en la biogénesis de ribosomas y relacionada con la supervivencia celular. Está ampliamente presente en células y fluidos humanos en condiciones fisiológicas.

David et al. 2019, Gabriel-Salazar et al. 2021, Maki et al. 2018

**ENDOSTATIN**, fragmento proteolítico del colágeno XVIII, inicialmente descrito como un inhibidor de la angiogénesis, también se ha descrito que ejerce acciones inhibitorias sobre la remodelación de la matriz y los mecanismos de neurogénesis, ambos cruciales durante la reparación cerebral. En el ictus, se ha reportado estar aumentada en plasma durante la fase aguda del ictus isquémico, asociado con un mayor riesgo de muerte o discapacidad severa al tercer mes.

(O'Reilly MS et al. Cell. 1997; Wenzel D et al. Circ Res. 2006; Ohab JJ et al. J Neurosci. 2006; Zhang C et al. Atherosclerosis. 2020; Navarro-Sobrino M et al. Atherosclerosis. 2011).

**GROWTH DERIVED FACTOR -10** es un factor de crecimiento secretado que promueve el crecimiento axonal a través de la señalización del receptor TGF $\beta$ . Se encuentra aumentado en el cerebro después de la isquemia, potenciando la remodelación axonal en la corteza peri-infarto y mejorando la recuperación motora tras la isquemia. No ha sido estudiado como biomarcador en sangre después del ictus o durante la terapia de rehabilitación.

(Carmichael ST et al. Exp Neurol. 2017; Li SJ et al. Neurosci Lett. 2019; Li S et al. Nat Neurosci. 2015)

**Uroquinase PLASMINOGEN ACTIVATOR** es una serina proteasa que, al unirse a su receptor (uPAR) cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual inicia una cascada proteolítica en la superficie celular que degrada componentes de la matriz extracelular relacionados con mecanismos inflamatorios y de remodelación tisular. Estudios experimentales muestran que la expresión de uPA y uPAR aumenta en el cerebro durante la fase de recuperación tras una isquemia cerebral, y que esta unión promueve la recuperación neurológica y la reorganización de las espinas dendríticas y neuritas. La forma soluble bioactiva del uPAR en sangre ha sido utilizada como biomarcador de enfermedades cardiovasculares y se ha relacionado con el ictus isquémico y mortalidad a 5 años.

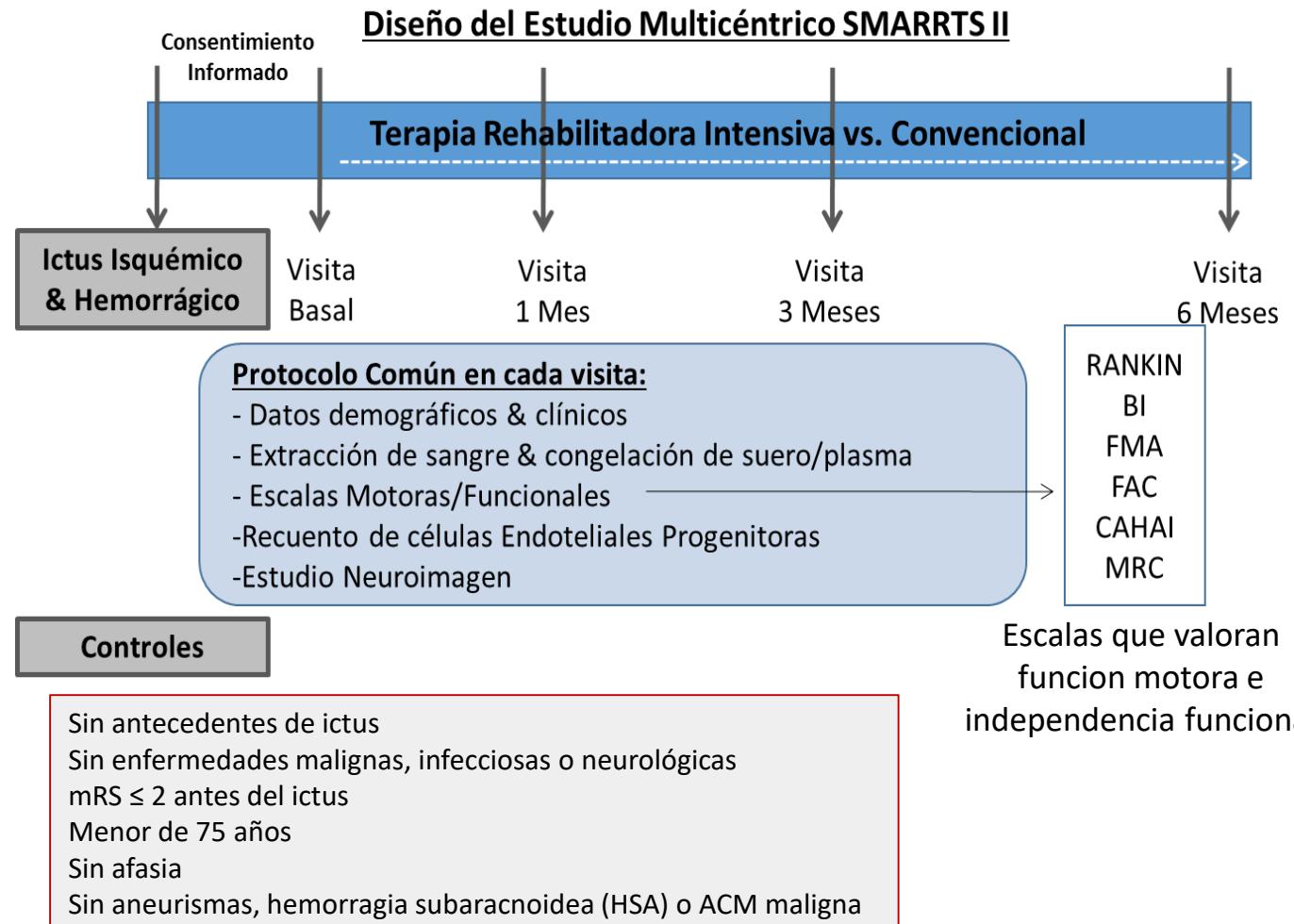
(Yepes M. Neural Regen Res. 2020; Wu F et al. J Neurosci. 2014; Diaz A et al. J Neurosci. 2017; Eugen-Olsen J, et al. J Intern Med. 2010; Persson M, et al. 2014; Onatsu J et al. 2017)

# Protocolo de Estudio

## SMARRTS\* y SMARRTS-II COHORT

### Studying Markers of Angiogenesis and Repair during Rehabilitation Therapy after Stroke

\* SMARRTS I primera subcohorte de ictus isquémicos en HUVH



Laboratorio Neurovascular-VHIR  
Unidad de Neurorehabilitación-HUVH

Centro Participante SMARRTS-II	Intensiva (≥3h/día)	No Intensiva (≤2 h/día)	Controles	Estudio Neuroimagen
H.Universitario Vall d'Hebron **	Si		Si	Si
Hospital Mútua de Terrassa	Si		Si	Si
H. Parc Taulí- Sabadell **	Si		Si	-
Hospital Universitari i Politècnic La Fe **	Si		Si	Si
Consorci Sociosanitari Pere Virgili	**	Si	Si	-
H. Universitari Manresa		Si	Si	-
H.Marítimo de Oza- A Coruña	**	Si	Si	-
H.Universitario Marqués de Valdecilla		Si	Si	Si
H. Universitari Germans Tries i Pujol **	Si	Si	Si	Si
H. de Gorliz-Bizkaia **	Si	Si	Si	-

RHB Intensiva vs. No-intensiva  
Isquemico & Hemorragico

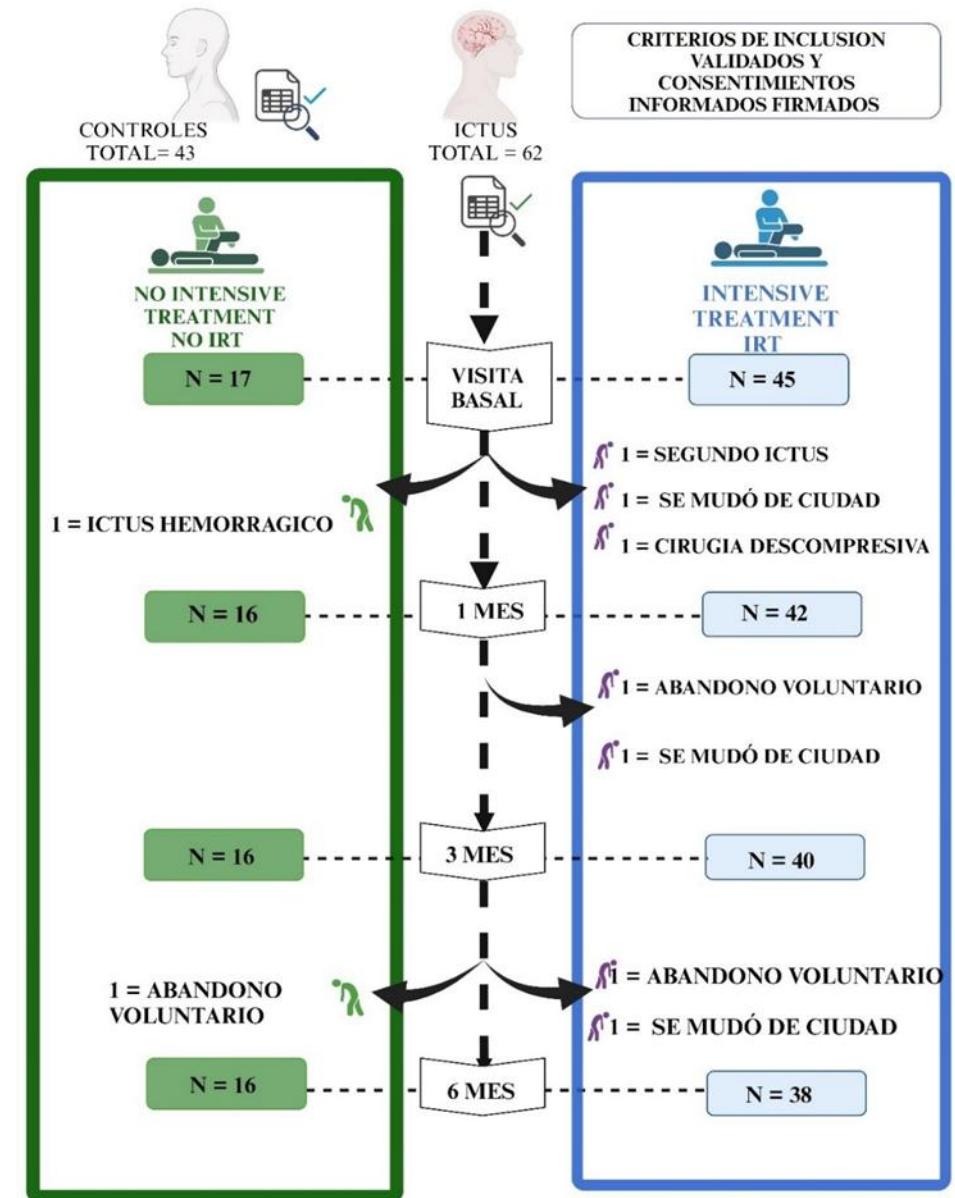
IRT= mínimo 15 horas a la semana de RHB

## Métodos-Resumen

Los biomarcadores fueron evaluados en una **cohorte de 62 pacientes con ictus, provenientes de un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y multicéntrico**, con evaluaciones de resultados funcionales y toma de muestras de sangre durante el seguimiento (basales y a los uno, tres y seis meses después de iniciar la terapia de rehabilitación), así como en **43 sujetos controles**.

Los **niveles séricos se determinaron mediante ELISA**, junto con una **batería de pruebas para evaluar la discapacidad** durante el seguimiento.

Se construyeron modelos estadísticos lineales mixtos para investigar el **valor pronóstico potencial de los biomarcadores propuestos**.



## Las características basales de las dos cohortes de estudio

Variable	Cohorte de Ictus (n = 62)	Cohorte de Control (n = 43)	p-valor
Edad (años)	58 (52- 65)	65 (55- 97)	0,11
Sexo, hombres	<b>79,7 (51)</b>	<b>20,3 (13)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Factores de riesgo y comorbilidades</b>			
Alcohol	27,4 (17)	23,8 (10)	0,65
Tabaco	<b>37,1 (23)</b>	<b>16,7 (7)</b>	<b>0,02</b>
Fibrilación auricular	9,7 (6)	0 (0)	0,07
Hipertensión	61,3 (38)	46,5 (20)	0,16
Dislipidemia	40,3 (25)	46,5 (20)	0,52
Diabetes mellitus	19,7 (12)	18,6 (8)	0,89
Obesidad	29,5 (18)	34,9 (15)	0,56
Ejercicio previo	<b>39,0 (23)</b>	<b>76,7 (33)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Cardiopatía	6,5 (4)	0 (0)	0,14
Osteoarticular	12,9 (8)	32 (14)	0,01
Psiquiátrico	16,1 (10)	9,3 (4)	0,31
<b>Medicación previa</b>			
Antiagregantes plaquetarios	21 (13)	14,3 (6)	0,38
Anticoagulantes	4,8 (3)	0 (0)	0,27
Estatinas	38,7 (24)	28,6 (12)	0,28
Antihipertensivos	53,2 (33)	40,5 (17)	0,2
Antidiabéticos	17,7 (11)	14,3 (6)	0,64
<b>Niveles basales de biomarcadores</b>			
ANG (ng/mL)	<b>520,8 ± 139,2</b>	<b>432,8 ± 155,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
Endostatin ng/mL	<b>132,1 (111-163,6)</b>	<b>109,40 (98,5-140,2)</b>	<b>&lt;0,01</b>
GDF-10 pg/mL	1278,6 (843,7-1941,5)	976,5 (852,8-1450,7)	0,06
Human Upa pg/mL	2704,4 (2211,9-3274,5)	676,42 (562,3-792,6)	0,11
Human uPAR pg/mL	581,2 (474,7-686,5)	2557,7 (2233,9-2893,8)	0,10

## Características clínicas de la cohorte de ictus

Variable	ICTUS (n = 62)
Rankin	3 (4-5)
NIHSS	12 (8-17)
NIHSS (motor)	7 (4-9)
Lateralidad del ictus, Izquierdo	53,3 (33)
Tipo de ictus, isquémico	72,6 (45)
Territorio vascular	
Carótida	5,3 (35)
Vertebrobasilar	16 (10)
Etiología isquémica	
Cardioembólico	16 (10)
Aterotrombótico	16 (10)
Lacunar	17,7 (11)
Otros	8 (5)
Indeterminado	14,5 (9)
Clasificación OCSP	
TACI	29 (15)
PACI	9,6 (6)
LACI	22,5 (14)
POCI	8 (4)
Tratamiento agudo	
Terapia trombolítica	9,6 (6)
Tratamiento endovascular	9,6 (6)
Transformación hemorrágica	1,6 (1)
Tipo de ictus, hemorrágico	27,4 (17)
Localización hemorrágicos	
Profunda	24,1 (15)
Lobar	3,2 (2)
Etiología hemorrágica	
Hipertensiva	24,1 (15)
Indeterminada	3,2 (2)

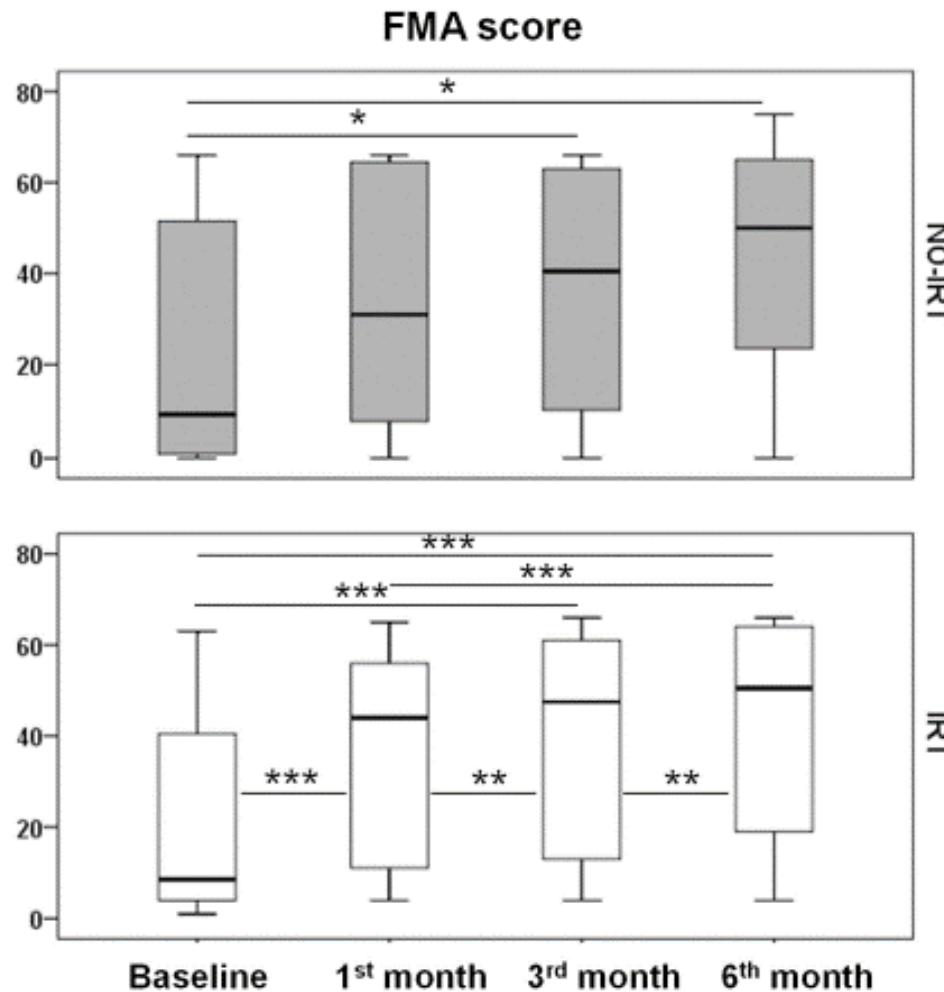
En cuanto a las características clínicas del ictus en los dos subgrupos de tratamiento rehabilitador: IRT (intensivo) y NO IRT (no intensivo), presentaron características similares al ingreso.

Variable	IRT (n = 45)	NO-IRT (n = 17)	p-valor
Edad (años)	56,4 (52-63)	60,6 (52-71)	0,24
Sexo, hombres (%)	82,2 (37)	82,4 (14)	0,72
Factores de riesgo y comorbilidades			
Alcohol (%)	28,9 (13)	23,5 (4)	0,72
Tabaco (%)	40,0 (18)	29,5 (5)	0,53
Fibrilación auricular (%)	8,9 (4)	11,8 (2)	0,64
Hipertensión (%)	66,7 (30)	47,1 (8)	0,23
Dislipidemia (%)	46,7 (21)	23,5 (4)	0,09
Diabetes mellitus (%)	25,0 (11)	5,9 (1)	0,15
Obesidad (%)	29,5 (13)	29,4 (5)	1,00
Ejercicio previo (%)	38,1 (16)	41,2 (7)	0,80
Cardiopatía (%)	11,8 (2)	4,4 (2)	0,30
Osteoarticular (%)	8,9 (4)	23,5 (4)	0,18
Psiquiátrico (%)	20 (9)	5,9 (1)	0,26
Medicación previa			
Antiagregantes plaquetarios (%)	22,2 (10)	17,6 (3)	1,00
Anticoagulantes (%)	4,4 (2)	5,9 (1)	1,00
Estatinas (%)	<b>46,7 (21)</b>	<b>17,6 (3)</b>	<b>0,03</b>
Antihipertensivos (%)	55,6 (25)	47,1 (8)	0,58
Antidiabéticos (%)	22,2 (10)	5,9 (1)	0,26
Bioamrcadores Basales			
ANG ng/mL	502,7 ± 133,8	570,9 ± 145,8	0,09
Endostatin ng/mL	131,7 (111,0-162,0)	138,5 (117,3-180,1)	0,604
GDF-10 pg/mL	1384,8 (888,4-1951,0)	1210,0 (815,1-1752,1)	0,624
Human uPA pg/mL	617,5 (481,0-733,9)	565,9 (458,8- 630,2)	0,105
Human uPAR pg/mL	2819,1 (2448,8-3433,7)	2668,0 (2112,1-2944,1)	0,199

Variable	IRT (n = 45)	NO-IRT (n = 17)	p-valor
Rankin	4,5 (4-5)	5 (4-5)	0,46
NIHSS	12 (7,5-17)	11 (6-14)	0,32
NIHSS (motor)	7 (4-9)	6,5 (5-11)	0,65
Lateralidad del ictus, Izquierdo	48,9 (22)	41,2 (7)	0,58
Tipo de ictus, isquémico	73,3 (33)	70,6 (11)	0,82
Territorio vascular			0,7
Carótida	78,8 (25)	83,3 (10)	
Vertebrobasilar	24,2 (8)	16,7 (2)	
Etiología isquémica			0,45
Cardioembólico	27,3 (9)	8,3 (1)	
Aterotrombótico	21,2 (7)	25 (3)	
Lacunar	18,2 (6)	41,7 (5)	
Otros	12,1 (4)	8,3 (1)	
Indeterminado	21,2 (7)	16,7 (2)	
Clasificación OCSP			0,35
TACI	46,9 (15)	27,3 (3)	
PACI	15,6 (5)	9,1 (1)	
LACI	25 (8)	54,6 (6)	
POCI	12,5 (4)	9,1 (1)	
Tratamiento agudo			
Terapia trombolítica	15,4 (4)	11,8 (2)	0,48
Tratamiento endovascular	6,7 (3)	17,6 (3)	0,33
Transformación hemorrágica	4 (1)	0 (0)	1
Tipo de ictus, hemorrágico	26,7 (12)	29,4 (5)	0,53
Localización hemorrágica			0,51
Profunda	91,7 (11)	80 (4)	
Lobar	8,3 (1)	20 (1)	
Etiología hemorrágica			0,33
Hipertensiva	83,3 (10)	100 (5)	
Indeterminada	16,7 (2)	0 (0)	

## Características del tratamiento rehabilitador y estatus funcional en visita basal

Variable	IRT (n = 45)	NO-IRT (n = 17)	p-valor
<b>Régimen de hospitalización</b>			
Rehabilitación hospitalaria	95,6 (43)	100 (17)	1
Rehabilitación en hospital de día	4,4 (2)	0 (0)	1
Tiempo desde ictus al programa de rehabilitación (días)	14 (9–19)	11 (8–14)	0,09
Tiempo desde ictus a toma de muestra (días)	14 (8,25–19)	10 (6–13,5)	0,08
Horas/semana de rehabilitación iniciales	<b>15 (15–16)</b>	<b>7,5 (5–9)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Puntuaciones funcionales</b>			
Rankin	4 (3–5)	5 (3,2–5)	0,2
Barthel	35 (20–68)	23 (20–36,5)	0,12
NIHSS	9 (5–14)	9 (4–11)	0,38
<b>CAHAI</b>	<b>13 (13–16)</b>	<b>18,5 (13–82)</b>	<b>0,02</b>
FMA	8,5 (4–7)	8,0 (4–7)	0,94
FAC	0 (0–2)	0 (0–2,7)	0,78
MRC proximal miembros superiores	2 (0–4)	2,5 (0–3)	0,99
MRC distal miembros superiores	1 (0–4)	0,5 (0–3,5)	0,95
MRC proximal miembros inferiores	2 (1–4)	3 (2–4)	0,98
MRC distal miembros inferiores	1 (0–4)	1 (0–3)	0,34
MAS proximal miembros superiores	0 (0–1)	0 (0–1)	0,33
MAS distal miembros superiores	0 (0–0,5)	0,5 (0–3,5)	0,73
MAS proximal miembros inferiores	0 (0–1)	0 (0–1)	0,82
MAS distal miembros inferiores	0 (0–0,5)	0 (0–1)	0,36



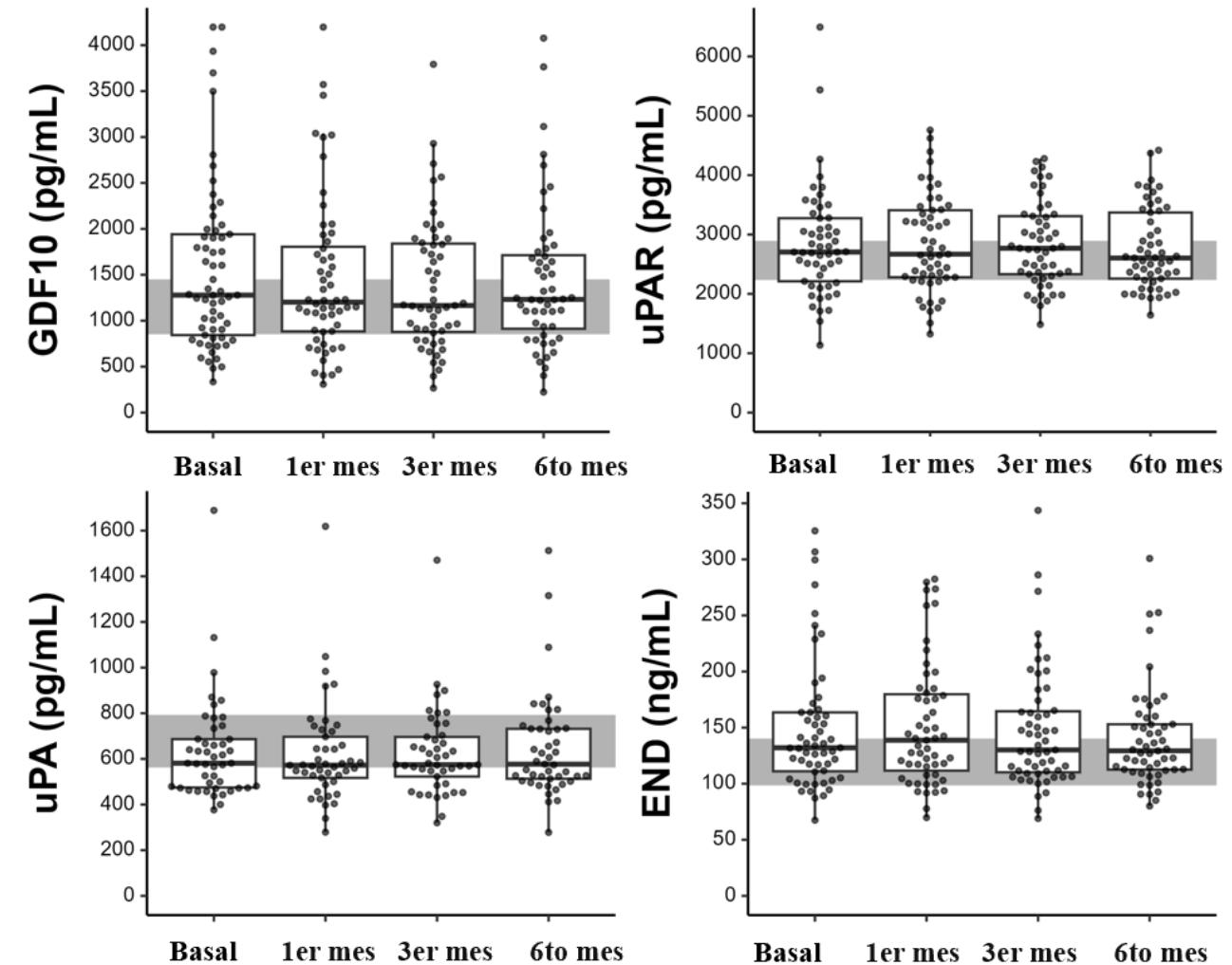
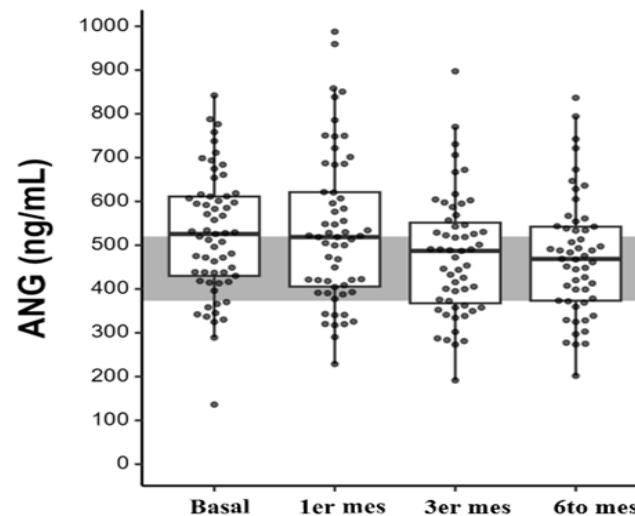
Los pacientes de ambas terapias mostraron una recuperación similar a los 6 meses; sin embargo, aquellos en **el grupo de IRT demostraron algunas mejorías más tempranamente** en escalas sensorimotoras y funcionales (FMA, CAHAI y FAC).

En el test de la marcha (*walking speed*), a los 3 meses, **el grupo IRT alcanzó un nivel completo de ambulación comunitaria (0,89 m/s)**, pero no fue así para el grupo NO-IRT (0,56 m/s)

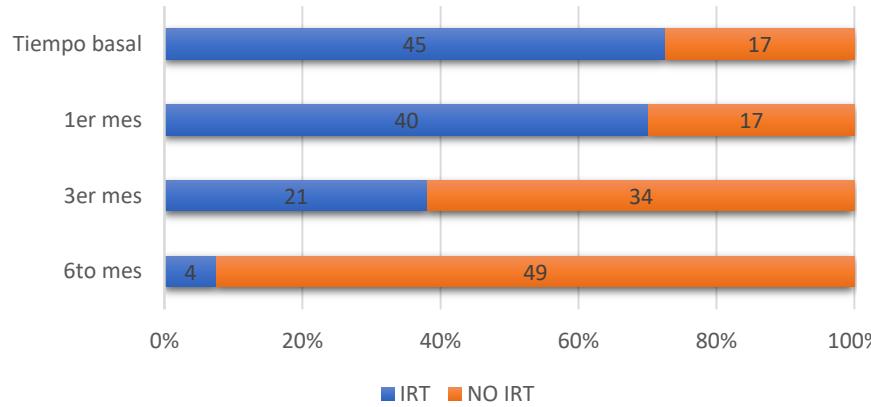
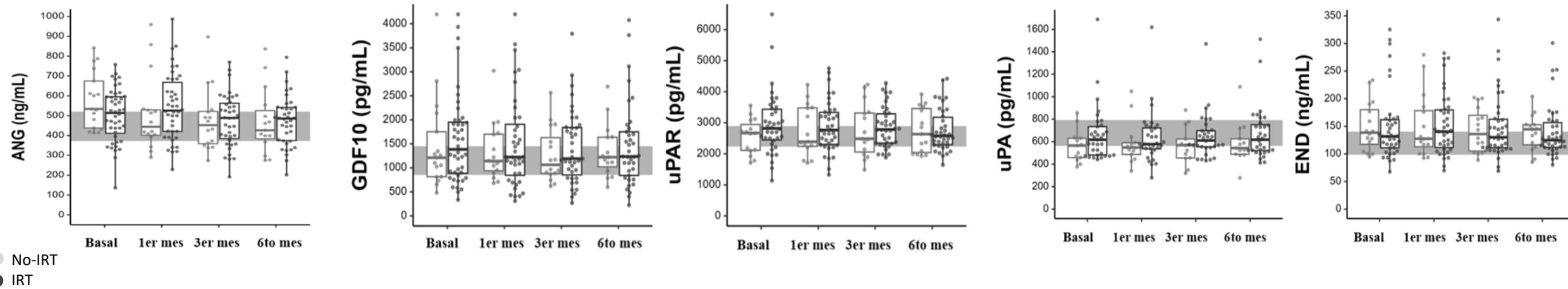
A pesar de las diferencias identificadas durante las primeras semanas de tratamiento rehabilitador, no encontramos diferencias a lo largo del tiempo entre los grupos de rehabilitación en un modelo mixto. En este sentido, **el efecto del tiempo fue significativo pero independiente del tipo de terapia** para todas las pruebas, y no cambió al ajustar por el mRS basal o Barthel.

## Biomarcadores: perfil temporal

Sólo el GDF-10 mostró diferencias significativas ( $p=0.015$ ) a lo largo del tiempo en el modelo mixto lineal que incluyó la edad, el sexo y el tipo de terapia.

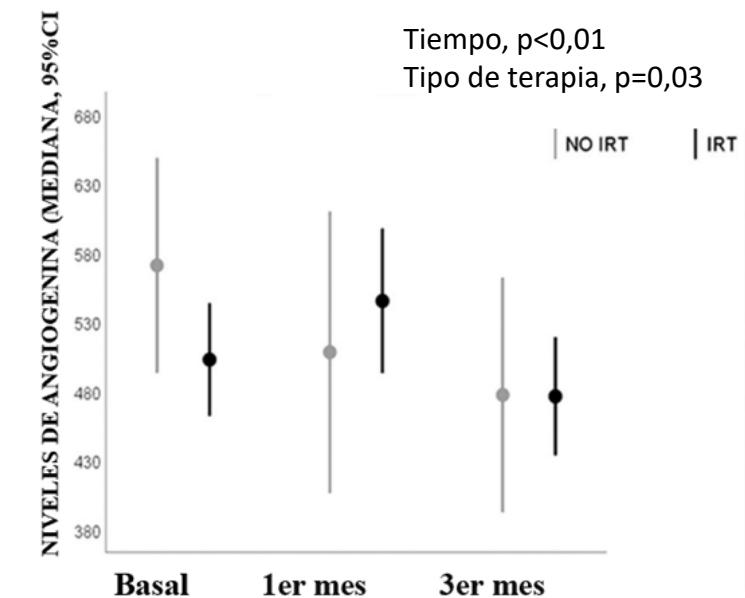


No se observaron diferencias en cuanto a la **dosis de rehabilitación en horas por semana** (terapia intensiva vs. no intensiva) en los niveles de biomarcadores



A pesar de iniciar terapias diferentes, a medida que se conseguían objetivos los pacientes pasaban de terapia intensiva a no-intensiva progresivamente.

Valoramos Biomarcadores hasta los 3 meses mostrando una modulación de ANNGIOGENINA según tipo de terapia.



## Estimaciones del valor pronóstico de los biomarcadores sobre las escalas funcionales durante el seguimiento:

- utilizando los niveles basales de biomarcadores
- utilizando la diferencia del biomarcador (cambio al primer mes de RHB)

Ambos modelos incluyen la edad, el sexo, el tiempo de observación y el mRS basal como posibles factores de confusión.

FUNCTIONAL SCALES	Baseline Biomarkers			
	IQR Decrease Endostatin	GDF-10	IQR Increase uPA	uPAR
<b>BARTHEL</b>	-1.41 (-6.23,3.40)	-0.56 (-7.06,5.94)	2.30 (-1.98,6.59)	-1.09 (-6.34,4.16)
<b>CAHAI</b>	-2.23 (-10.86,6.41)	-10.40 (-21.28,0.49)	-2.88 (-10.90,5.13)	-7.17 (-16.65,2.32)
<b>FMA</b>	-2.62 (-10.20,4.96)	-5.28 (-14.69,4.14)	0.97 (-6.13,8.07)	-8.98 (-17.01,-0.96)
<b>FAC</b>	-0.10 (-0.45,0.25)	-0.40 (-0.82,0.03)	0.14 (-0.15,0.44)	-0.16 (-0.52,0.20)
<b>MRC proximal superior</b>	-0.01 (-0.51,0.48)	-0.55 (-1.17,0.08)	0.22 (-0.24,0.67)	-0.55 (-1.07,-0.02)
<b>MRC distal superior</b>	-0.33 (-0.90,0.24)	-0.52 (-1.26,0.22)	0.10 (-0.43,0.63)	-0.44 (-1.06,0.18)
<b>MRC proximal inferior</b>	-0.03 (-0.29,0.24)	-0.37 (-0.70,-0.05)	0.05 (-0.19,0.29)	-0.10 (-0.38,0.19)
<b>MRC distal inferior</b>	-0.28 (-0.76,0.21)	-0.47 (-1.06,0.13)	0.15 (-0.30,0.59)	-0.44 (-0.96,0.09)
<b>Walking test</b>	-0.01 (-0.14,0.12)	-0.17 (-0.33,-0.02)	0.04 (-0.08,0.15)	-0.10 (-0.23,0.04)

FUNCTIONAL SCALES	Biomarkers change at 1 month			
	IQR Decrease Endostatin	IQR Increase		
		GDF-10	uPA	uPAR
<b>BARTHEL</b>	2.02 (-0.93,4.96)	3.05 (0.02,6.08)	-1.80 (-5.95,2.36)	-1.47 (-5.27,2.34)
<b>CAHAI</b>	2.69 (-2.66,8.04)	5.38 (0.65,10.12)	1.13 (-6.43,8.69)	-1.61 (-8.69,5.48)
<b>FMA</b>	4.55 (0.03,9.06)	3.56 (-0.77,7.88)	-0.15 (-6.83,6.52)	-0.95 (-7.13,5.23)
<b>FAC</b>	0.12 (-0.09,0.33)	0.20 (-0.01,0.41)	-0.08 (-0.36,0.19)	-0.09 (-0.35,0.17)
<b>MRC proximal superior</b>	0.26 (-0.04,0.56)	0.20 (-0.10,0.50)	0.12 (-0.32,0.56)	0.01 (-0.39,0.41)
<b>MRC distal superior</b>	0.29 (-0.06,0.64)	0.26 (-0.07,0.60)	0.03 (-0.47,0.52)	0.01 (-0.46,0.48)
<b>MRC proximal inferior</b>	0.14 (-0.02,0.29)	0.14 (-0.03,0.31)	-0.11 (-0.34,0.12)	-0.03 (-0.24,0.18)
<b>MRC distal inferior</b>	0.29 (0.00,0.58)	0.27 (-0.01,0.55)	-0.08 (-0.50,0.33)	-0.06 (-0.46,0.33)
<b>Walking test</b>	0.05 (-0.03,0.12)	0.06 (-0.03,0.14)	0.01 (-0.11,0.12)	0.01 (-0.09,0.11)

Efectos estimados considerando un cambio equivalente a un rango intercuartílico (IQR) en el biomarcador basal (274.1 ng/mL para endostatina, 1,097 pg/mL para GDF-10, 1,159.89 pg/mL para uPA y 1,062 pg/mL para uPAR) o en el cambio del biomarcador (25.75 ng/mL para endostatina, 338.96 pg/mL para GDF-10, 127.27 pg/mL para uPA y 571.95 pg/mL para uPAR).

## Valor pronóstico de los biomarcadores GDF-10 y uPAR en el momento basal.

A

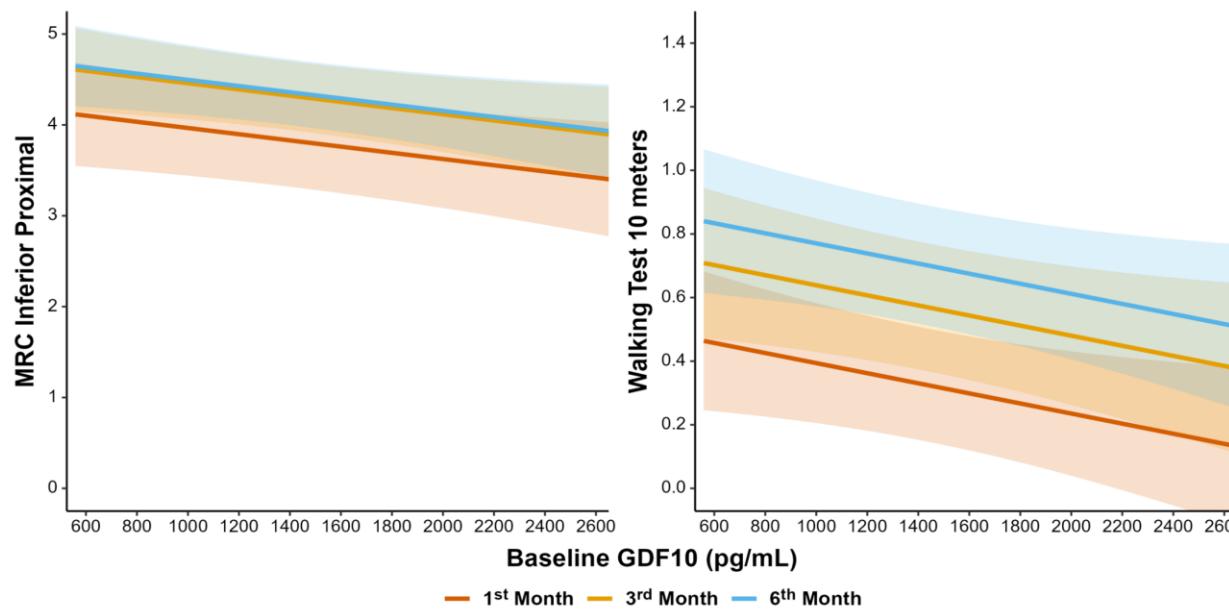
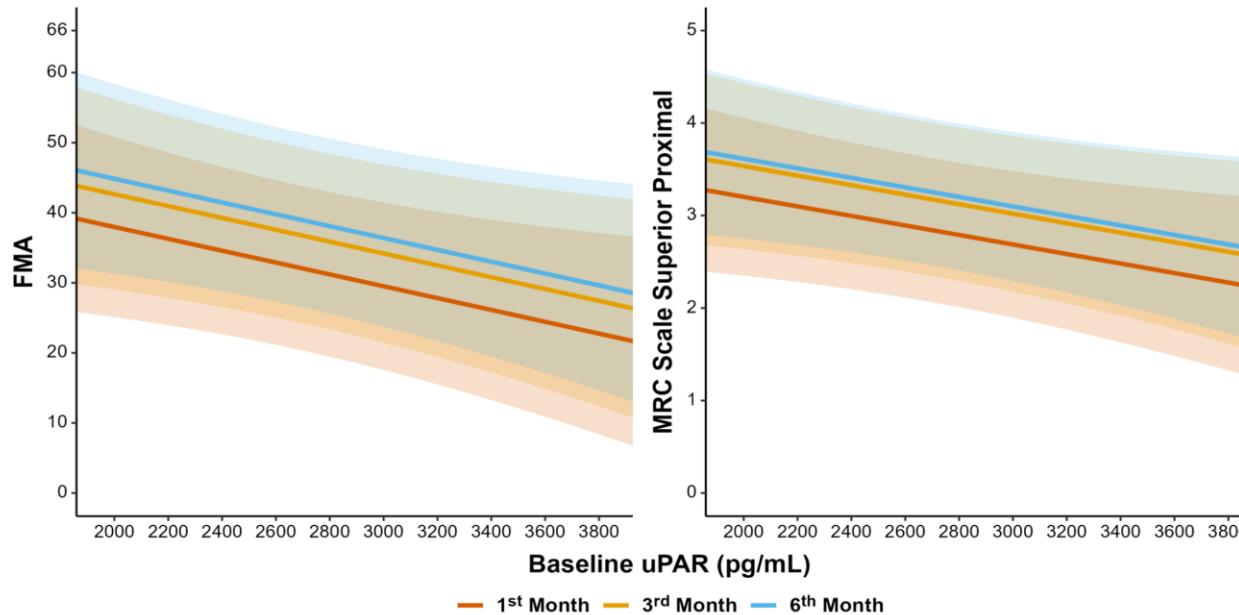


Gráfico de medias marginales estimadas que representa la relación poblacional promedio entre escala funcional y **GDF-10 (A)** o **uPAR (B)** en el momento basal.

B



**Valores predictivos de ambos biomarcadores en la velocidad de marcha, la puntuación MRC o la puntuación FMA durante el seguimiento ( $p < 0.05$ ).**

**Los niveles más altos de GDF-10 o uPAR en el momento basal se asociaron con puntuaciones desfavorables durante el seguimiento (menor velocidad de marcha, puntuación MRC o FMA reducida)**

## Valor pronóstico de los cambios en biomarcadores endostatin y GDF-10 al mes de iniciar RHB

A

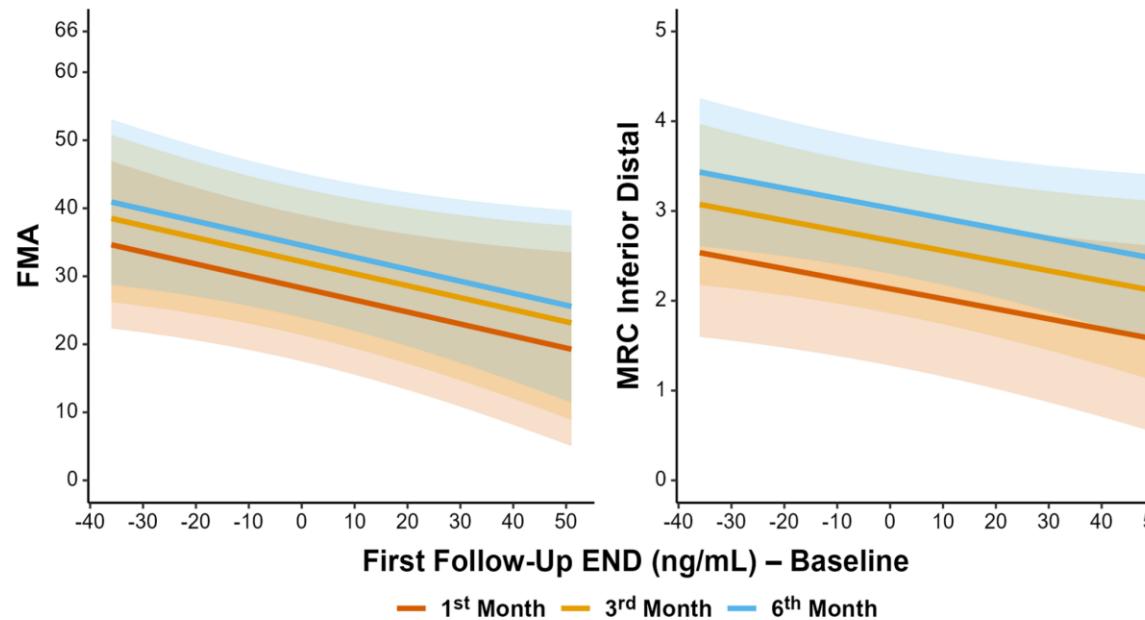
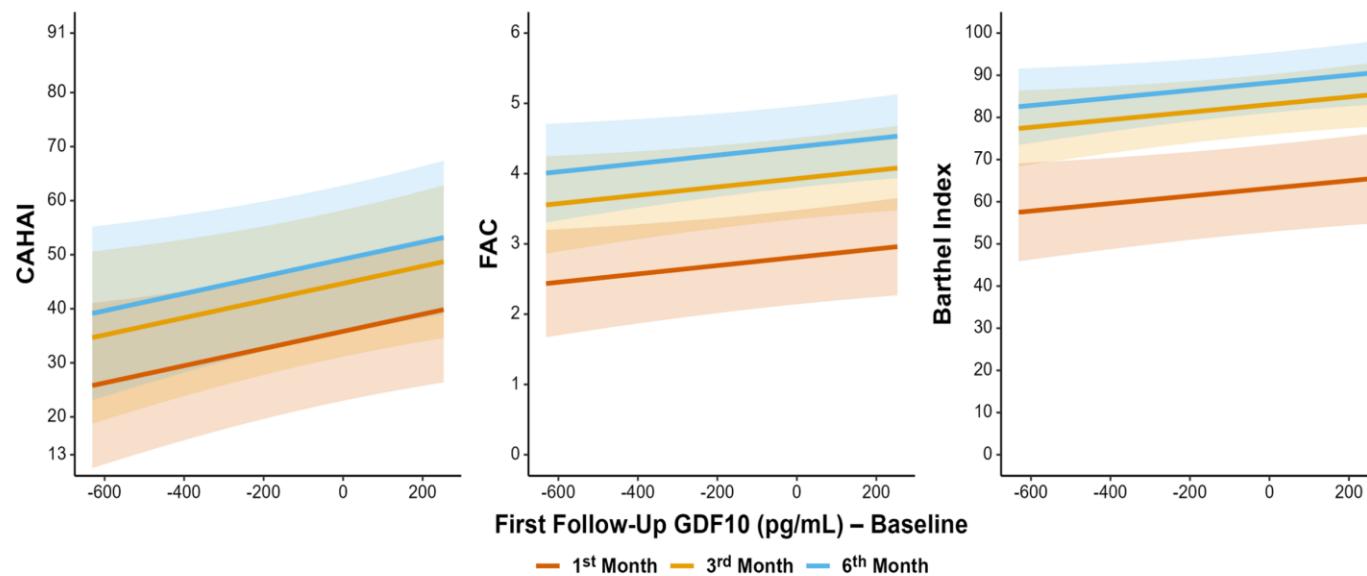


Gráfico de medias marginales estimadas que representa la relación poblacional promedio entre escala funcional y **el cambio en Endostatin (A) o GDF-10 (B) al mes**.

B



**Valores predictivos de ambos biomarcadores en la puntuación MRC, la puntuación CAHAI o el Índice de Barthel ( $p < 0.05$ ), y fuertes tendencias estadísticas para la puntuación FMA o FAC ( $p = 0.05$ ) durante el seguimiento.**

Una disminución en endostatina o un aumento en el cambio de GDF-10 tras iniciar RHB se relacionaron con mayores mejoras sensoriomotoras y funcionales durante el seguimiento (aumento en las puntuaciones FMA, MRC, CAHAI, FAC o BI).

## LIMITACIONES

&amp;

## CONCLUSIONES

! El tamaño de los grupos estudiados es pequeño, especialmente al considerar las diferentes intervenciones de rehabilitación y la naturaleza observacional del estudio resultó en grupos desbalanceados.

! Por razones éticas, no pudimos incluir una cohorte de pacientes con ictus sin terapia de rehabilitación, lo que limita nuestra capacidad para diferenciar entre la influencia del ictus y/o de la rehabilitación en los niveles de biomarcadores.

- ✓ Los biomarcadores séricos de neuroplasticidad (GDF-10, Endostatina y uPAR) podrían responder tanto al daño cerebral como a la terapia de rehabilitación, y pronosticar la recuperación tras el ictus durante intervenciones a largo plazo.
- ✓ No podemos demostrar una relación entre los biomarcadores sanguíneos y la dosis (tipo) de rehabilitación, lo cual requiere otros diseños de estudio.
- ✓ Nuestros resultados respaldan la necesidad de futuros estudios multicéntricos de gran escala para esclarecer el verdadero papel de estos biomarcadores (y otros) en la toma de decisiones clínicas durante RHB post-ictus.

# Neurovascular Research Lab

Dr. Anna Rosell  
 Dr. Pilar Delgado  
 Dr. Mar Hernández-Guillamon  
 Dr. Olga Maisterra

**Miguel García**

**Anna Penalba**

**Nicolás García-Rodríguez\***

Jesús Pizarro

Marta Klimczak

Berta Paez

Laia Fernández

Itsasne De la Torre

**Marcel Lamana\***

Kerrie Adrián

Neus Salvadó

Fu Chen

Liuba Sopco

\* Former member



## Brain Injury and Neurorehabilitation Unit HUVH

Dr. Susana Rodríguez

Dr. Xavi Buxó

Dr. Aixa Pérez



## SMARRTS participating centers:

Hospital Parc Taulí Sabadell

**Hospital de Gorliz (RICORS member)**

**Hospital La Fe València (RICORS member)**

Hospital Marítimo de Oza

Centre Sociosanitari Pere Virgili

Hospital Germans Trias i Pujol

## Funding:

Research projects from ISCIII to A.R: PI16/00186

PI19/ 01055 & RD21/0006/0007.

VHIR Predoctoral to N.G-R.

