



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

POSGRADO EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

**“CAMBIOS EN NEUROPLASTICIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL INDUCIDOS POR UNA
TERAPIA DE REHABILITACIÓN MOTORA DE EXTREMIDAD
SUPERIOR BASADA EN UNA INTERFAZ CEREBRO-
COMPUTADORA”**

TESIS

*PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERÍA
BIOMÉDICA)*

PRESENTA: MARTÍN EMILIANO RODRÍGUEZ GARCÍA

MATRÍCULA: 2173802010

CORREO ELECTRÓNICO: EMILIANO7474@GMAIL.COM

DIRECTORAS:

DRA. RAQUEL VALDÉS CRISTERNA

DRA. JESSICA CANTILLO NEGRETE

JURADO:

PRESIDENTE: DR. OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ

SECRETARIO: DR. MIGUEL ÁNGEL PEÑA CASTILLO

VOCAL: DRA. NORMA CASTAÑEDA VILLA

VOCAL: DR. OSCAR ARIAS CARRIÓN

VOCAL: DR. ALDO RODRIGO MEJÍA RODRÍGUEZ

IZTAPALAPA, CIUDAD DE MÉXICO, 08 DE AGOSTO DE 2025

DEDICATORIA

En 5 años se experimentan muchos cambios.

Hay subidas acompañadas de bajadas.

Hay personas que llegan y otras que se van.

Se deja un lugar para llegar a otro.

Pero nunca faltó el apoyo que necesité en incontables situaciones.

A todos, gracias.

Tabla de contenido

i. LISTA DE ACRÓNIMOS	A
ii. ÍNDICE DE FIGURAS.....	C
iii. ÍNDICE DE TABLAS	F
iv. RESUMEN	G
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 <i>Enfermedad vascular cerebral</i>	1
1.1.1 Neuroplasticidad.....	3
1.1.2 Terapias con sistemas de interfaz cerebro-computadora.....	5
1.2 <i>Cuantificación de cambios neuroplásticos en pacientes con EVC</i>	6
1.2.1 Electroencefalograma.....	9
1.2.2 Resonancia magnética funcional.....	10
1.2.3 Imagenología de tensor de difusión	14
1.3 <i>Antecedentes de cuantificación de neuroplasticidad</i>	16
1.3.1 Encefalograma	16
1.3.2 Resonancia magnética funcional.....	18
1.3.3 Imagenología de tensor de difusión	21
1.4 <i>Planteamiento del problema</i>	22
1.4.1 Pregunta de investigación	23
1.4.2 Hipótesis.....	23
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....	24
2.1 <i>Objetivo general</i>	24
2.2 <i>Objetivos particulares</i>	24
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	25
3.1 <i>Participantes</i>	25
3.1.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	25
3.1.2 Procedimiento del estudio	27
3.2 <i>Sesiones de terapia</i>	29
3.3 <i>Sesiones de evaluación</i>	33
3.3.1 Electroencefalograma.....	33
3.3.1.1 Efectos del preprocesamiento del EEG	38
3.3.1.2 Datos de entrada para el cálculo de índices de asimetría del EEG	38
3.3.2 Resonancia magnética.....	39
3.3.2.1 Procesamiento de las imágenes de resonancia magnética funcional.....	42
3.3.2.1.1 Efectos del preprocesamiento de RMF	48
3.3.2.1.2 Datos de entrada para el cálculo de índices de asimetría de RMF	49
3.3.2.2 Procesamiento de imagenología de tensor de difusión.....	51
3.3.2.2.1 Efectos del preprocesamiento de ITD	53

3.4 Evolución longitudinal de los pacientes.....	54
3.5 Análisis estadístico	54
CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....	57
4.1 Pacientes con EVC.....	57
4.1.1 Grupo experimental	57
4.1.1.1 Perfiles individuales	60
4.1.1.1.1 Pacientes con lesiones de EVC corticales y mixtas	60
4.1.1.1.2 Pacientes con lesiones de EVC subcorticales	61
4.1.2 Grupo control	62
4.1.2.1 Perfiles individuales	62
4.1.2.1.1 Pacientes con lesiones de EVC corticales y mixtas	62
4.1.2.1.2 Pacientes con lesiones de EVC subcorticales	65
4.1.3 Cambios longitudinales grupales	66
4.1.3.1 Cambios longitudinales del grupo experimental	66
4.1.3.2 Cambios longitudinales del grupo control.....	67
4.2 Análisis estadístico	69
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	73
5.1 Procesamiento de datos de neuroimagenología	73
5.2 Pacientes con EVC.....	74
5.2.1 Índice de simetría cerebral derivado por pares direccional	74
5.2.2 Coeficiente de lateralidad	76
5.2.3 Índice de lateralidad.....	77
5.2.4 Índice de lateralidad no direccional	77
5.2.5 Asimetría de la anisotropía fraccional.....	78
5.2.6 Cambios en la lateralización funcional y estructural de los pacientes	79
5.3 Cambios neuroplásticos grupales.....	82
5.4 Lateralización funcional y estructural del cerebro y su asociación con la recuperación sensoriomotora de la ES.....	85
5.5 Resumen de contribuciones relevantes	87
5.6 Limitaciones.....	89
5.7 Trabajo a futuro.....	90
CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN	92
REFERENCIAS	94
APÉNDICE A. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	108
A.1 Neuroplasticity changes in cortical activity, grey matter, and white matter of stroke patients after upper extremity motor rehabilitation via a brain–computer interface therapy program	109
A.2 Técnicas de Neuroimagenología en la Cuantificación de la Neuroplasticidad en Pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral.....	111

<i>A.3 Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation.....</i>	<i>113</i>
<i>A.4 Recommendations for ICA Denoising of Task-Based Functional MRI Data of Stroke Patients</i>	<i>115</i>
<i>A.5 A case report: Upper limb recovery from stroke related to SARS-CoV-2 infection during an intervention with a brain-computer interface</i>	<i>117</i>
<i>A.6 Estimation of upper extremity function in stroke via fractional anisotropy derived from diffusion tensor imaging based on regression tree</i>	<i>119</i>
<i>A.7 Asociación de índices de dominancia hemisférica obtenidos por resonancia magnética funcional y electroencefalografía durante tareas de movimiento de extremidad superior en pacientes con EVC.....</i>	<i>121</i>
<i>A.8 Procesamiento Digital de Señales e Imágenes Cerebrales para el Análisis de los Efectos de un Programa de Rehabilitación Motora de Extremidad Superior Posterior a la Enfermedad Vascular Cerebral.....</i>	<i>123</i>
APÉNDICE B. ACTIVACIONES NEURONALES EN ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	125
APÉNDICE C. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE PACIENTES CON LESIONES CORTICALES Y SUBCORTICALES.....	127

i. LISTA DE ACRÓNIMOS

ACRÓNIMO	DEFINICIÓN
9-HPT	<i>Nine-Hole Peg Test.</i>
aFA	Asimetría de la anisotropía fraccional.
ANCOVA	Análisis de covarianza.
ANOVA	Análisis de varianza.
ARAT	<i>Action Research Arm Test.</i>
BBR	Registro (alineación) basado en bordes.
BCI	Interfaz cerebro-computadora.
BOLD	Dependiente del nivel de oxígeno en sangre.
BSI	Índice de simetría cerebral.
CAR	Filtro de referencia promedio común.
CC	Coeficientes de correlación.
CSP	Filtro de patrones espaciales comunes.
DE	Desviación estándar.
DLP	Depresión a largo plazo.
d-pdBSI	Índice de simetría cerebral derivado por pares direccional.
d-pdBSI _{IM}	Índice de simetría cerebral derivado por pares direccional en la intención de movimiento.
d-pdBSI _R	Índice de simetría cerebral derivado por pares direccional en el reposo.
EEG	Electroencefalografía.
EP	Estimación de parámetro.
EPI	Técnica eco-planar.
ERD/ERS	Desincronización/sincronización relacionada a eventos.
ERD	Desincronización relacionada a eventos.
ES	Extremidad superior.
EVC	Enfermedad vascular cerebral.
FA	Anisotropía fraccional.
FBCSP	Banco de filtros de patrones espaciales comunes.
FM-ES	Fugl-Meyer para extremidad superior.
FOV	Campo de visión.
FRH	Función de respuesta hemodinámica.
FWHM	Ancho total a la mitad del máximo del filtro del suavizado gaussiano.
GC	Grupo control.
GE	Grupo experimental.
HA	Hemisferio afectado.
HC	Hemisferio contralesional.
HI	Hemisferio ipsilesional.

ACRÓNIMO DEFINICIÓN

IC	Intervalo de confianza.
ICA	Análisis por componentes independientes.
IM	Intención de movimiento.
INR	Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.
ITD	Imagenología de tensor de difusión.
LC	Coefficiente de lateralidad.
LC _α	Coefficiente de lateralidad de la banda alfa.
LC _β	Coefficiente de lateralidad de la banda beta.
LDA	Análisis discriminante lineal.
LI	Índice de lateralidad.
MCID	Diferencia mínima clínicamente importante.
MLG	Modelo lineal generalizado.
nd-LI	Índice de lateralidad no direccional.
PCA	Análisis por componentes principales.
pdBSI	Índice de simetría cerebral derivado por pares.
PE	Codificación de fase.
PLP	Potenciación a largo plazo.
PSD	Densidad de potencia espectral.
PSO	Optimización por enjambre de partículas.
rFA	Proporción de la anisotropía fraccional.
RI	Regiones de interés.
RIQ	Rango intercuartil.
RLM	Regresión lineal múltiple.
RMF	Resonancia magnética funcional.
sDS	Desincronización/sincronización relacionada a eventos negativa y significativa.
SE	Técnica de eco de giro.
sERD	Desincronización relacionada a eventos significativa.
T0	Sesión de evaluación preterapia.
T1	Sesión de evaluación intermedia.
T2	Sesión de evaluación posterapia.
TCE	Tracto corticoespinal
TCM	Transformada compleja de Morlet.
TD	Tensor de difusión.
TE	Tiempo de eco.
TMIR	Terapia de movimiento inducido por restricción.
TR	Tiempo de repetición.

ii. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. TIPOS DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL (EVC).....	2
FIGURA 2. EJEMPLIFICACIÓN DE LA POTENCIACIÓN (PLP) Y DEPRESIÓN A LARGO PLAZO (DLP). SE REPRESENTA EL EFECTO DE LA PLP Y LA DLP EN EL NÚMERO DE CANALES IÓNICOS EN LAS SINAPSIS DE LAS NEURONAS (A) Y EN EL NIVEL DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA PRODUCIDA POR ESTOS MECANISMOS (B).	4
FIGURA 3. ESQUEMA DE LAS ETAPAS QUE CONFORMAN UN SISTEMA BCI, INCLUYENDO: (A) LA ADQUISICIÓN DE UNA SEÑAL ELECTROFISIOLÓGICA CEREBRAL, COMO EL EEG, (B) EL PREPROCESAMIENTO DE LA SEÑAL, (C) LA EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS Y SU CLASIFICACIÓN, (D) COMUNICACIÓN CON UN DISPOSITIVO EXTERNO, Y (E) LA RETROALIMENTACIÓN AL USUARIO.	6
FIGURA 4. EJEMPLOS DE DISEÑOS EN LA RMF BASADA EN TAREAS: (A) DISEÑO EN BLOQUES Y (B) DISEÑO RELACIONADO A EVENTOS.....	12
FIGURA 5. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO GENERAL DEL ESTUDIO REALIZADO.....	28
FIGURA 6. COMPONENTES DEL SISTEMA BCI. EL SUJETO DE ESTUDIO MOSTRADO INTENTA CONTROLAR LA ÓRTESIS ROBÓTICA DE MANO MEDIANTE LA IM DE SU MANO AFECTADA.....	30
FIGURA 7. ETAPA DE PROCESAMIENTO DEL SISTEMA BCI EN LA ETAPA DE CALIBRACIÓN (FUERA DE LÍNEA) Y DURANTE LAS SESIONES DE TERAPIA (EN LÍNEA).....	31
FIGURA 8. ESTRUCTURA TEMPORAL DE LOS ENSAYOS EN LAS SESIONES DE TERAPIA CON EL SISTEMA BCI DESARROLLADO EN EL INR.	32
FIGURA 9. ELECTRODOS DE EEG UTILIZADOS EN EL CÁLCULO DE LOS ÍNDICES D-PDBSI Y LC MARCADOS EN ROJO. IZ: IZQUIERDA; D: DERECHA.	36
FIGURA 10. MAPAS TOPOGRÁFICOS DE ERD/ERS OBTENIDOS ANTES (RENGLÓN SUPERIOR) Y DESPUÉS (RENGLÓN INFERIOR) DE INCLUIR EL FILTRO ICA EN EL PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS DE EEG. LA ERD/ERS SE CALCULÓ EN EL PERIODO DE 4 A 9 S DEL PERIODO DE IM DE LOS ENSAYOS EN UNA SESIÓN DE EVALUACIÓN DE UN PACIENTE (P13), CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL HEMISFERIO DERECHO. TONOS AZULES (VALORES NEGATIVOS) DENOTAN ERD Y TONOS ROJOS (VALORES POSITIVOS) INDICAN ERS.....	39
FIGURA 11. DATOS EXTRAÍDOS DE LOS CANALES C3, CZ Y C4 PARA CALCULAR LOS ÍNDICES DE ASIMETRÍA DERIVADOS DEL EEG DE UN PACIENTE (P3) CON LESIÓN POR EVC EN EL HEMISFERIO DERECHO: (A) PSD OBTENIDO DEL PERIODO DE REPOSO (ROJO) Y DEL PERIODO DE IM (AZUL) MEDIANTE EL ESPECTROGRAMA DE WELCH, Y (B) MAPAS TIEMPO-FRECUENCIA DE ERD/ERS DONDE LA SERD OBTENIDA EN LA VENTANA DE INTERÉS (LÍNEAS ROJAS SÓLIDAS), UBICADA POSTERIOR AL INICIO DE LA IM (LÍNEA PUNTEADA NEGRA), SE ENCUENTRA ENCERRADA (LÍNEAS SÓLIDAS NEGRAS). LA ERD SE MUESTRA EN TONOS AZULES (VALORES NEGATIVOS) Y LA ERS EN TONOS ROJOS (VALORES POSITIVOS).	40
FIGURA 12. DISEÑO EN BLOQUES UTILIZADO EN LA SECUENCIA BOLD. LOS PACIENTES REALIZARON (INTENTARON REALIZAR) FLEXIÓN Y EXTENSIÓN CONTINUA DE DEDOS CON SU MANO AFECTADA. AQUÍ, SE MUESTRA UN EJEMPLO DONDE LA MANO AFECTADA DEL PACIENTE ES LA DERECHA.....	42
FIGURA 13. ESQUEMA DEL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS EN LOS ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL. ICA: ANÁLISIS POR COMPONENTES INDEPENDIENTES.	43
FIGURA 14. DIAGRAMA DEL REGRESOR DE INTERÉS Y DE LAS FORMAS DE ONDA UTILIZADAS EN SU DISEÑO: (A) FUNCIÓN DE RESPUESTA HEMODINÁMICA DOBLE-GAMMA, (B) DISEÑO EN BLOQUES (RESPUESTA IDEAL), (C) REGRESOR DE INTERÉS (ROJO) OBTENIDO TRAS LA CONVOLUCIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DISEÑO EN BLOQUES MONTADO SOBRE LA RESPUESTA IDEAL.....	46
FIGURA 15. REGIONES DE INTERÉS ASOCIADAS A TAREAS DE CONTROL MOTOR UTILIZADAS EN EL CÁLCULO DEL LI MARCADAS EN ROJO. A: ANTERIOR; IZ: IZQUIERDA; D: DERECHA; P: POSTERIOR.....	47
FIGURA 16. MAPAS DE ACTIVACIONES SIGNIFICATIVAS OBTENIDAS DURANTE UN ESTUDIO DE RMF DE UN PACIENTE (P14) CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL DERECHO: (A) ACTIVACIONES GENERADAS POR EL MLG COMPLETO SIN APLICAR EL FILTRO ICA EN EL PREPROCESAMIENTO, (B) ACTIVACIONES PRODUCIDAS POR EL MLG COMPLETO TRAS APLICAR EL FILTRO ICA EN EL PREPROCESAMIENTO, Y (C)	

ACTIVACIONES OBTENIDAS POR EL MLG SIN INCLUIR LOS 24 REGRESORES DE MOVIMIENTO TRAS APLICAR EL FILTRO ICA EN EL PREPROCESAMIENTO.....	50
FIGURA 17. MAPAS DE ACTIVACIONES OBTENIDOS DURANTE UN ESTUDIO DE RMF DE UN PACIENTE (P15) CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL HEMISFERIO IZQUIERDO: (A) MAPA SIN ACTIVACIONES SIGNIFICATIVAS, Y (B) MAPA CON TODOS LOS VALORES Z POSITIVOS OBTENIDOS.....	50
FIGURA 18. ESQUEMA DEL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS EN LOS ESTUDIOS DE IMAGENOLOGÍA DE TENSOR DE DIFUSIÓN.	52
FIGURA 19. REGIONES DE INTERÉS QUE MUESTRAN LA RECONSTRUCCIÓN DEL TCE DE AMBOS HEMISFERIOS UTILIZADAS EN EL CÁLCULO DE LA AFA MARCADAS EN ROJO. S: SUPERIOR; IZ: IZQUIERDA; D: DERECHA; IN: INFERIOR.	54
FIGURA 20. MAPAS DE FA DERIVADOS DE LAS IMÁGENES DE ITD DE UN PACIENTE (P4) CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL DERECHO: (A) PREVIO A CORRECCIÓN DE ARTEFACTOS, Y (B) POSTERIOR A LA CORRECCIÓN DE ARTEFACTOS.....	55
FIGURA 21. PUNTAJES CLÍNICOS E ÍNDICES DE ASIMETRÍA OBTENIDOS EN LAS SESIONES DE EVALUACIÓN PRETERAPIA (T0), INTERMEDIA (T1) Y POSTERAPIA (T2) DE PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL. INCREMENTOS, DECREMENTOS Y SIN CAMBIO ENTRE SESIONES DE EVALUACIÓN CONSECUTIVAS SE MUESTRAN CON LÍNEAS SÓLIDAS ROJAS, AZULES Y NEGRAS, RESPECTIVAMENTE. EL SÍMBOLO DE INCREMENTO (+), DECREMENTO (-) O SIN CAMBIO (X) TOTAL (T2-T0) SE MUESTRA ENCIMA DEL MARCADOR T2 PARA CADA MÉTRICA. LAS AMPLITUDES SON RELATIVAS AL VALOR MÁXIMO DE CADA MÉTRICA Y PACIENTE. ID: IDENTIFICADORES DE PACIENTES; FM-ES: ESCALA DE FUGL-MEYER PARA EXTREMIDAD SUPERIOR; D-PDBSI _R : ÍNDICE DE SIMETRÍA CEREBRAL DERIVADO POR PARES DIRECCIONAL (D-PDBSI) EN EL PERIODO DE REPOSO; D-PDBSI _{IM} : D-PDBSI EN EL PERIODO DE INTENCIÓN DE MOVIMIENTO; LC: COEFICIENTE DE LATERALIDAD; LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD; ND-LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD NO DIRECCIONAL; AFA: ASIMETRÍA EN ANISOTROPÍA FRACCIONAL.....	58
FIGURA 22. EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DEL CEREBRO DE UN PACIENTE (P12), CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL DERECHO, ASIGNADO AL GRUPO EXPERIMENTAL. CADA COLUMNA REPRESENTA LAS SESIONES DE EVALUACIÓN PRETERAPIA (T0), INTERMEDIA (T1) Y POSTERAPIA (T2), MIENTRAS QUE LAS FILAS, DE ARRIBA ABAJO, MUESTRAN LA ERD/ERS CALCULADA EN LAS BANDAS ALFA Y BETA OBTENIDA DE LOS DATOS DE EEG, LA ACTIVIDAD NEURONAL PRODUCIDA DURANTE LOS ESTUDIOS DE RMF (SE MUESTRAN LAS ACTIVACIONES SIGNIFICATIVAS PARA REPRESENTACIÓN VISUAL) Y LOS MAPAS DE FA DERIVADOS DE LOS ESTUDIOS DE ITD. EN LOS MAPAS DE ERD/ERS, TONOS AZULES (VALORES NEGATIVOS) Y ROJOS (VALORES POSITIVOS) ESTÁN ASOCIADOS A ERD Y A ERS, RESPECTIVAMENTE. EN LOS MAPAS DE ACTIVIDAD NEURONAL, MAYORES TASAS DE ACTIVACIÓN SE MUESTRAN EN TONOS AMARILLOS. MAYORES VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL SE MUESTRAN EN LOS MAPAS CORRESPONDIENTES EN TONOS BLANCOS.	59
FIGURA 23. PUNTAJES CLÍNICOS E ÍNDICES DE ASIMETRÍA OBTENIDOS EN LAS SESIONES DE EVALUACIÓN PRETERAPIA (T0), INTERMEDIA (T1) Y POSTERAPIA (T2) DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL. INCREMENTOS, DECREMENTOS Y SIN CAMBIO ENTRE SESIONES DE EVALUACIÓN CONSECUTIVAS SE MUESTRAN CON LÍNEAS SÓLIDAS ROJAS, AZULES Y NEGRAS, RESPECTIVAMENTE. EL SÍMBOLO DE INCREMENTO (+), DECREMENTO (-) O SIN CAMBIO (X) TOTAL (T2-T0) SE MUESTRA ENCIMA DEL MARCADOR T2 PARA CADA MÉTRICA. LAS AMPLITUDES SON RELATIVAS AL VALOR MÁXIMO DE CADA MÉTRICA Y PACIENTE. ID: IDENTIFICADORES DE PACIENTES; FM-ES: ESCALA DE FUGL-MEYER PARA EXTREMIDAD SUPERIOR; D-PDBSI _R : ÍNDICE DE SIMETRÍA CEREBRAL DERIVADO POR PARES DIRECCIONAL (D-PDBSI) EN EL PERIODO DE REPOSO; D-PDBSI _{IM} : D-PDBSI EN EL PERIODO DE INTENCIÓN DE MOVIMIENTO; LC: COEFICIENTE DE LATERALIDAD; LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD; ND-LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD NO DIRECCIONAL; AFA: ASIMETRÍA EN ANISOTROPÍA FRACCIONAL.....	63
FIGURA 24. EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DEL CEREBRO DE UN PACIENTE (P17), CUYO HEMISFERIO AFECTADO (HA) ES EL DERECHO, ASIGNADO AL GRUPO CONTROL. CADA COLUMNA REPRESENTA LAS SESIONES DE EVALUACIÓN PRETERAPIA (T0), INTERMEDIA (T1) Y POSTERAPIA (T2), MIENTRAS QUE LAS FILAS, DE ARRIBA ABAJO, MUESTRAN LA ERD/ERS CALCULADA EN LAS BANDAS ALFA Y BETA OBTENIDA DE LOS DATOS DE EEG, LA ACTIVIDAD NEURONAL PRODUCIDA DURANTE LOS	

ESTUDIOS DE RMF (SE MUESTRAN LAS ACTIVACIONES SIGNIFICATIVAS PARA REPRESENTACIÓN VISUAL) Y LOS MAPAS DE FA DERIVADOS DE LOS ESTUDIOS DE ITD. EN LOS MAPAS DE ERD/ERS, TONOS AZULES (VALORES NEGATIVOS) Y ROJOS (VALORES POSITIVOS) ESTÁN ASOCIADOS A ERD Y A ERS, RESPECTIVAMENTE. EN LOS MAPAS DE ACTIVIDAD NEURONAL, MAYORES TASAS DE ACTIVACIÓN SE MUESTRAN EN TONOS AMARILLOS. MAYORES VALORES DE ANISOTROPÍA FRACCIONAL SE MUESTRAN EN LOS MAPAS CORRESPONDIENTES EN TONOS BLANCOS. 64

FIGURA 25. MEDIAS CON DESVIACIÓN ESTÁNDAR O MEDIANAS CON RANGOS INTERCUARTILES DE LOS PUNTAJES CLÍNICOS E ÍNDICES DE ASIMETRÍA OBTENIDOS EN LAS SESIONES DE EVALUACIÓN PRETERAPIA (T0), INTERMEDIA (T1) Y POSTERAPIA (T2) DE PACIENTES DEL GE (FILA SUPERIOR, MORADO) Y DEL GC (FILA INFERIOR, CIAN). INCREMENTOS Y DECREMENTOS ENTRE SESIONES DE EVALUACIÓN CONSECUTIVAS PARA CADA GRUPO SE MUESTRAN CON LÍNEAS SÓLIDAS ROJAS, AZULES Y NEGRAS, RESPECTIVAMENTE. EL SÍMBOLO DE INCREMENTO (+) O DECREMENTO (–) TOTAL (T2-T0) SE MUESTRA ENCIMA DEL MARCADOR T2 PARA CADA MÉTRICA Y GRUPO. AMPLITUDES RELATIVAS AL VALOR MÁXIMO DE CADA MÉTRICA Y GRUPO. LA COMPARACIÓN DE MEDIAS O MEDIANAS ENTRE GRUPOS (FILA MEDIA) INDICA CON EL COLOR DEL GRUPO Y EL SÍMBOLO (+) AQUEL GRUPO CON MAYOR VALOR MEDIO O DE MEDIANA PARA CADA MÉTRICA Y SESIÓN DE EVALUACIÓN. PARA LOS ÍNDICES DERIVADOS DEL EEG, EL PRIMER SÍMBOLO (+) CORRESPONDE A LA COMPARACIÓN GRUPAL EN LA BANDA ALFA Y EL SEGUNDO A AQUELLA EN LA BANDA BETA. LOS SÍMBOLOS DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA EN COMPARACIONES LONGITUDINALES O GRUPALES SE MUESTRAN PARA LOS UMBRALES $P < 0.05$ (*, ROJO) Y $P < 0.1$ (▲, NEGRO). GE: GRUPO EXPERIMENTAL; GC: GRUPO CONTROL; FM-ES: ESCALA DE FUGL-MEYER PARA EXTREMIDAD SUPERIOR; D-PDBSI_R: ÍNDICE DE SIMETRÍA CEREBRAL DERIVADO POR PARES DIRECCIONAL (D-PDBSI) EN EL PERIODO DE REPOSO; D-PDBSI_{IM}: D-PDBSI EN EL PERIODO DE INTENCIÓN DE MOVIMIENTO; LC: COEFICIENTE DE LATERALIDAD; LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD; ND-LI: ÍNDICE DE LATERALIDAD NO DIRECCIONAL; AFA: ASIMETRÍA EN ANISOTROPÍA FRACCIONAL..... 71

iii. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. TAREAS DE MOVIMIENTO POR EVALUAR CON LA ESCALA CLÍNICA DE FUGL-MEYER PARA EXTREMIDAD SUPERIOR.....	8
TABLA 2. ESTUDIOS DONDE SE OBTUVIERON MÉTRICAS CALCULADAS A PARTIR DEL EEG PARA CUANTIFICAR CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD CORTICAL CEREBRAL DE PACIENTES CON EVC TRAS CONCLUIR UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN PARA EXTREMIDAD SUPERIOR.	18
TABLA 3. ESTUDIOS DONDE SE OBTUVIERON MÉTRICAS CALCULADAS A PARTIR DE LA RMF PARA CUANTIFICAR CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD NEURONAL DE PACIENTES CON EVC TRAS CONCLUIR UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN PARA EXTREMIDAD SUPERIOR.	20
TABLA 4. ESTUDIOS DONDE SE OBTUVIERON MÉTRICAS CALCULADAS A PARTIR DE LA ITD PARA CUANTIFICAR CAMBIOS EN LA NEUROANATOMÍA DE PACIENTES CON EVC TRAS CONCLUIR UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN PARA EXTREMIDAD SUPERIOR.....	22
TABLA 5. INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES RECLUTADOS. LOS MESES POSTERIORES AL INICIO DE LA EVC SON RELATIVOS AL INICIO DE LA INTERVENCIÓN BCI.	26
TABLA 6. CAMBIOS EN LOS ÍNDICES DE ASIMETRÍA Y SUS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAS (<i>P</i>) ENTRE T0 Y T2. SE MUESTRA LA MEDIA (DE) O MEDIANA (RIQ) DE CADA GRUPO DE ACUERDO CON LA NORMALIDAD DE LOS DATOS. LOS COEFICIENTES DE CORRELACIÓN (CC) CALCULADOS ENTRE LOS CAMBIOS TOTALES DE CADA ÍNDICE DE ASIMETRÍA Y AQUELLOS DE LOS PUNTAJES DE FM-ES TAMBIÉN SE PRESENTAN JUNTO CON LOS VALORES <i>P</i> OBTENIDOS.	72
TABLA 7. HALLAZGOS MÁS RELEVANTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL Y DEL GRUPO CONTROL.	89

iv. RESUMEN

La pérdida de la función motora de la extremidad superior (ES) es una de las consecuencias con mayor impacto de la enfermedad vascular cerebral (EVC). Recientemente, los sistemas de interfaz cerebro-computadora (BCI) han sido utilizados en programas de terapia para aumentar la recuperación motora de ES posterior a la EVC. Comúnmente, esta recuperación se ha asociado a mecanismos de neuroplasticidad, encargados de la adaptación cerebral funcional y estructural. Sin embargo, no está definido el efecto que tiene la retroalimentación de lazo cerrado de las BCI en los programas de rehabilitación motora de ES, particularmente en los cambios funcionales y estructurales que se pueden producir en el cerebro. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar cuantitativamente y comparar los efectos neuroplásticos producidos en pacientes con EVC por una terapia para rehabilitación motora de ES con un sistema BCI que controló una órtesis robótica de mano, y por una terapia donde esta misma órtesis robótica se activó aleatoriamente, es decir, no fue controlada por el sistema BCI, conformando así una terapia sham-BCI.

Para este trabajo, se reclutaron 20 pacientes con EVC, los cuales fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental (GE), el cual recibió la terapia BCI, o al grupo control (GC), el cual recibió la terapia sham-BCI. Los pacientes fueron evaluados en tres momentos de la intervención: previo al inicio, a la mitad y al finalizar el programa de terapia. En cada uno de estos puntos de evaluación, se obtuvieron estudios de electroencefalografía (EEG), de resonancia magnética funcional (fMRI) y de imagenología de tensor de difusión (DTI), junto con mediciones de la función sensoriomotora de la ES mediante la escala de Fugl-Meyer para ES. A partir de los estudios adquiridos, se calcularon índices de asimetría para cuantificar los efectos neuroplásticos producidos en los pacientes. Estos índices proporcionan una comparación entre el hemisferio afectado y el no afectado y, además, son robustos a la variabilidad de la ubicación de la lesión.

La mayoría de los pacientes del GE mostraron una lateralización de la actividad cerebral hacia uno de los hemisferios cerebrales, de acuerdo con las métricas derivadas del EEG (8 pacientes) y de fMRI (6 pacientes). Por el contrario, los pacientes del GC mostraron lateralizaciones menos pronunciadas, presentando principalmente patrones de actividad bilateral. Las métricas de DTI indicaron un aumento en la integridad estructural de la materia blanca en el hemisferio no afectado en la mitad de los pacientes de GE, y en el

hemisferio afectado de la mayoría de los pacientes del GC (7 pacientes). El análisis individual de los pacientes sugirió que la ubicación de la lesión fue relevante en los cambios neuroplásticos funcionales y estructurales producidos debido a que la lateralización de la actividad neuronal y de la integridad estructural cerebral ocurrieron hacia distintos hemisferios dependiendo de la ubicación de la lesión por la EVC, principalmente en pacientes del GE. Por último, se encontró una correlación significativa entre la lateralización hacia el hemisferio no afectado de la actividad cerebral producida durante el movimiento de la mano afectada de pacientes del GE, con la mejora de la función sensoriomotora de ES. Esto indicó que mientras mayor sea la actividad cerebral producida en el hemisferio no afectado, mayor sería la mejora funcional de la ES alcanzada en pacientes que recibieron la terapia BCI.

Este estudio mostró que una intervención BCI para rehabilitación motora de la ES puede producir lateralizaciones funcionales y estructurales relacionadas a neuroplasticidad más pronunciadas que una terapia sham-BCI. Estos resultados muestran la importancia que puede tener el efecto de lazo cerrado de los sistemas BCI en el proceso de recuperación de los pacientes con EVC. Además, estos hallazgos pueden servir como futuros biomarcadores, apoyando en la selección de pacientes e incrementando el impacto que puede lograr una intervención BCI en la rehabilitación motora de ES posterior a la EVC.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presenta el marco teórico de la enfermedad vascular cerebral (EVC) y de las técnicas de neuroimagenología utilizadas para cuantificar cambios neuroplásticos en pacientes con EVC tras un programa de rehabilitación. Posteriormente, se presenta una revisión de la literatura relacionada con estudios de rehabilitación de pacientes con EVC y el análisis de cambios cerebrales funcionales o estructurales que éstos presentaron. Finalmente, se incluye el planteamiento del problema a desarrollar en este trabajo junto con la pregunta de investigación a resolver y la hipótesis planteada.

1.1 Enfermedad vascular cerebral

La EVC se encuentra entre las primeras causas de discapacidad en adultos a nivel mundial [1]. Además, la demanda por servicios de rehabilitación posterior a una EVC está aumentando [1]. Sin embargo, recientemente se ha reportado que países en vías de desarrollo, como México, muestran una falta de progreso en el tratamiento de esta enfermedad en los últimos años. Esto se refleja en métricas que se han mantenido constantes desde hace 15 años en lugar de mostrar una tendencia en decremento, como la mortalidad y prevalencia en México, donde por cada 100,000 personas 35.2 muere y aproximadamente 1,050 padecen la enfermedad [1,2].

La EVC es causada por una falta de perfusión en los vasos sanguíneos del cerebro y puede clasificarse principalmente en dos tipos [3]: 1) isquémica, originada por un deficiente suministro de sangre y oxígeno al cerebro, y 2) hemorrágica, producida por sangrado o fuga en los vasos sanguíneos. En la Figura 1, se muestra una representación de una lesión por EVC de ambos tipos. En particular, una oclusión isquémica causa condiciones trombóticas y embólicas en el cerebro [4]. En la trombosis, el flujo sanguíneo es restringido por el estrechamiento de los vasos debido a aterosclerosis, donde la acumulación de placa obstruye la cámara vascular al formar coágulos. A su vez, una embolia produce una disminución del flujo sanguíneo en regiones cerebrales particulares, causando alto estrés en los tejidos y muerte celular, propiciando así pérdida de la función neuronal [5].

Por otra parte, la EVC hemorrágica se caracteriza por la ruptura de los vasos sanguíneos causada por estrés o alta presión en el tejido cerebral o alguna lesión interna, y, además, tiene una alta tasa de mortalidad [6]. De acuerdo con el lugar de la acumulación

anormal de sangre en el cerebro, la EVC hemorrágica puede ser intracerebral o subaracnoidea. En la hemorragia intracerebral, los vasos sanguíneos se rompen y producen una acumulación anormal de sangre dentro del cerebro. Por otra parte, en la hemorragia subaracnoidea ocurre una acumulación de sangre en el espacio subaracnoideo del cerebro debido a alguna lesión o aneurisma cerebral [7,8].

En la actualidad, se cuenta con más información acerca de las causas que producen una EVC que acerca de los factores que promueven la recuperación funcional de los pacientes [9]. Comprender los procesos fisiológicos que se encuentran detrás del proceso de recuperación tras una EVC es de gran importancia, ya que esto permitiría desarrollar nuevos y mejores procedimientos de neurorrehabilitación que faciliten la recuperación tras la enfermedad.

La EVC produce múltiples consecuencias en los pacientes. Por ejemplo, se ha reportado que hasta un año después del inicio de la enfermedad, los pacientes muestran secuelas como disfagia, afasia, disminución en la capacidad cognitiva, desórdenes de ansiedad o depresión, fatiga, dolor y pérdida de la independencia por discapacidad motriz [10,11]. Estos efectos negativos impactan la calidad de vida de los pacientes, principalmente aquellas que impactan su habilidad de realizar actividades de la vida diaria. Por esto, se ha definido a la pérdida de la función motora, conocida como hemiparesia, como la consecuencia con mayor impacto de la EVC [12]. La hemiparesia provoca parálisis completa o parcial de extremidades superiores e inferiores en alguno de los hemisferios del

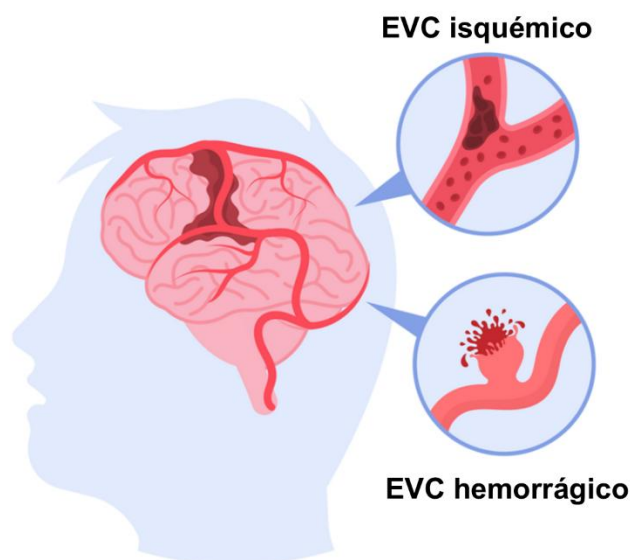


Figura 1. Tipos de enfermedad vascular cerebral (EVC).

cuerpo [12]. Estas deficiencias funcionales motoras pueden ser tratadas con terapia física o con terapias experimentales [13,14]. Sin embargo, se ha reportado que la recuperación funcional de extremidad superior es más compleja que aquella de extremidad inferior [15,16]. Después de 6 meses del inicio de la EVC, solo el 35% de los pacientes recuperan suficiente función motora en la mano para su uso en actividades de la vida diaria, limitando así su independencia funcional [12]. Además, el grado de efectividad de los programas de terapia es diferente entre pacientes debido a distintos factores que afectan el proceso de rehabilitación, tales como la extensión y ubicación de la EVC, y el grado de discapacidad motora inicial [13,14]. Por lo tanto, resultaría benéfico entender de mejor manera cómo ocurre la recuperación funcional de extremidad superior y qué factores la afectan a favor o en contra.

1.1.1 Neuroplasticidad

La recuperación de los pacientes posterior a la EVC, en términos de la función cerebral y la conectividad, se ha atribuido principalmente al mecanismo de neuroplasticidad [17,18]. La neuroplasticidad se define como la habilidad del sistema nervioso a responder a estímulos intrínsecos o extrínsecos al reorganizar su estructura, su función y sus conexiones [19]. Estos cambios están asociados con el desarrollo y el aprendizaje [20–22]. Además, ocurren a lo largo de la vida y pueden incrementar posterior a una lesión o afección [23,24]. Los cambios en neuroplasticidad pueden observarse en varios niveles, tales como cambios celulares o sinápticos, cambios en la función y estructura de regiones cerebrales, y cambios de comportamiento como adaptabilidad o el mejorar alguna habilidad [25,26]. Estos cambios pueden mantenerse a largo plazo mediante dos mecanismos, ejemplificados en la Figura 2. El primero, es la potenciación a largo plazo (PLP), que involucra un refuerzo constante en las sinapsis que produce un incremento de larga duración en la transmisión de señales entre neuronas [27,28]. Y, el segundo, es la depresión a largo plazo (DLP), que produce un efecto opuesto a la PLP en la excitabilidad de la sinapsis [29]. Ambos mecanismos juegan roles importantes en la modulación bidireccional a largo plazo de las conexiones neuronales, la cual es la base biológica del aprendizaje y la memoria [30]. Por otra parte, se han definido mecanismos de neuroplasticidad estructurales involucrados en la recuperación motora de pacientes con EVC, como un aumento en la proliferación axonal, ramificación de dendritas, sinaptogénesis, neurogénesis y gliogénesis [31–33]. Por lo tanto, es necesario que los programas de rehabilitación propicien la adaptabilidad del cerebro a las condiciones existentes posteriores a la EVC, aumentando así la probabilidad de recuperación funcional.

Los pacientes con EVC pueden recibir distintos tipos de terapia para fomentar la recuperación motora de extremidad superior. Las intervenciones de rehabilitación más comunes incluyen las terapias físicas, como la movilización de la extremidad y la estimulación eléctrica, que se enfocan en contrarrestar las deficiencias motoras causadas por la EVC en los pacientes [34], y las terapias ocupacionales, como el entrenamiento de funciones cognitivas o sensoriomotoras [35], las cuales buscan apoyar la recuperación funcional motora en actividades de la vida diaria [36,37]. Sin embargo, en los últimos años se ha generado un interés en desarrollar terapias de neurorrehabilitación, caracterizadas por involucrar dispositivos robóticos o electrónicos, que buscan promover la recuperación y establecer si la presencia o ausencia de mejora puede ser explicada por cambios neurológicos que ocurren en el cerebro posterior a la EVC [38]. En este tipo de terapias experimentales, es común el uso de interfaces cerebro-computadora (*brain computer interfaces*, BCI), las cuales son un tipo de tecnología de rehabilitación y proveen un canal

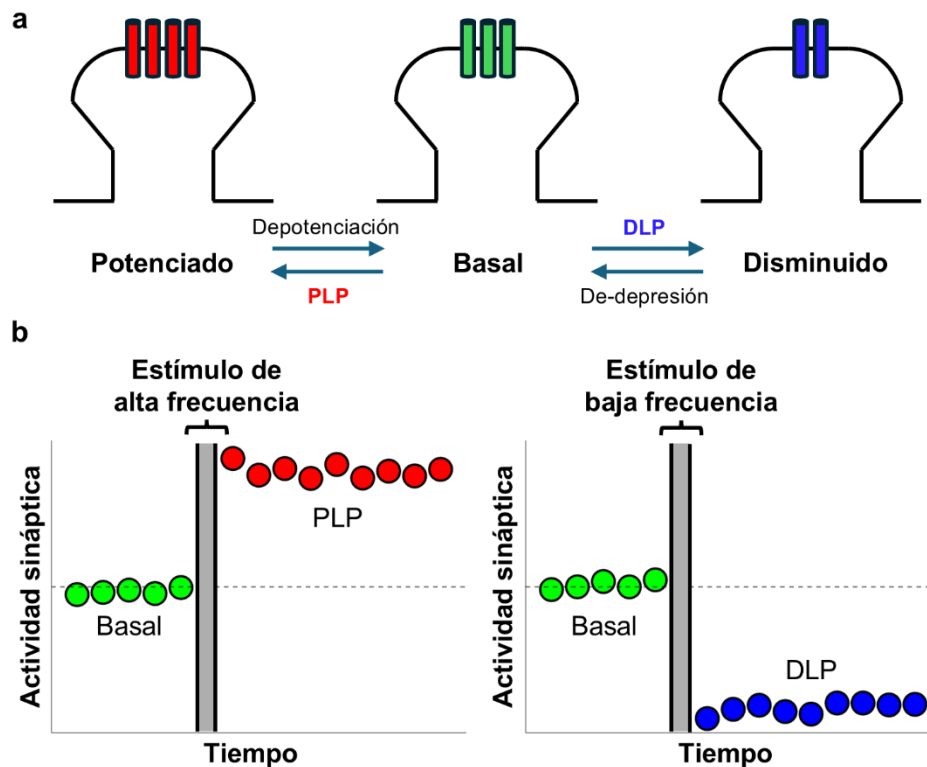


Figura 2. Ejemplificación de la potenciación (PLP) y depresión a largo plazo (DLP). Se representa el efecto de la PLP y la DLP en el número de canales iónicos en las sinapsis de las neuronas (a) y en el nivel de la actividad sináptica producida por estos mecanismos (b).

de comunicación artificial entre el cerebro y un dispositivo externo, tal como lo son las órtesis robóticas [39,40]. En particular, se ha reportado que las terapias que incorporan sistemas BCI pueden inducir cambios neuroplásticos en pacientes con EVC, fomentando así su recuperación funcional [41]. Por esto, es importante continuar investigando el posible impacto benéfico que tienen estos sistemas en el proceso de rehabilitación tras una EVC.

1.1.2 Terapias con sistemas de interfaz cerebro-computadora

Los sistemas BCI han surgido en los últimos años como una herramienta importante en la recuperación de la función motora tras una EVC. Existen principalmente dos tipos de estrategias BCI que buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por la EVC. El primer tipo es la BCI de asistencia, la cual se enfoca en proveer una alternativa continua y permanente de comunicación y control por medio de dispositivos externos a las vías neuronales dañadas [42]. Sin embargo, dado que el objetivo principal de un programa de terapia es la recuperación de la independencia funcional y el regreso a una vida cotidiana sin la necesidad de dispositivos de apoyo, la estrategia más utilizada de BCI es aquella de rehabilitación. En particular, las BCI de rehabilitación buscan la restauración de las capacidades funcionales afectadas al facilitar los procesos de neuroplasticidad [43].

Los sistemas BCI están conformados por múltiples etapas, incluyendo la adquisición de una señal electrofisiológica cerebral, el preprocesamiento de la señal, la extracción de características, clasificación, comunicación con el dispositivo externo, y retroalimentación con el usuario [39,40]. En la Figura 3 se muestra un diagrama representativo de estas etapas. El electroencefalograma (EEG) es la señal fisiológica más usada para las BCI debido a su accesibilidad y a que se adquiere de manera no invasiva [42]. Además, es posible detectar en el EEG la intención de movimiento (IM) de la mano afectada de los pacientes con EVC ya que esta tarea produce activaciones corticales, i.e. activación cerebral, similares al movimiento real [44]. Por lo tanto, un sistema BCI basado en EEG que detecte la IM puede ser incorporado en una terapia de neurorrehabilitación de extremidad superior posterior a la EVC.

La IM genera un cambio en los ritmos sensoriales y motores del EEG, representado por oscilaciones en las bandas alfa, de 8 a 13 Hz, y beta, de 14 a 30 Hz [45]. Los sistemas BCI pueden decodificar la IM de la extremidad superior afectada del paciente con EVC para posteriormente proveer de regreso algún tipo de retroalimentación, ya sea visual o kinestésica como el movimiento de la extremidad afectada facilitado por un dispositivo

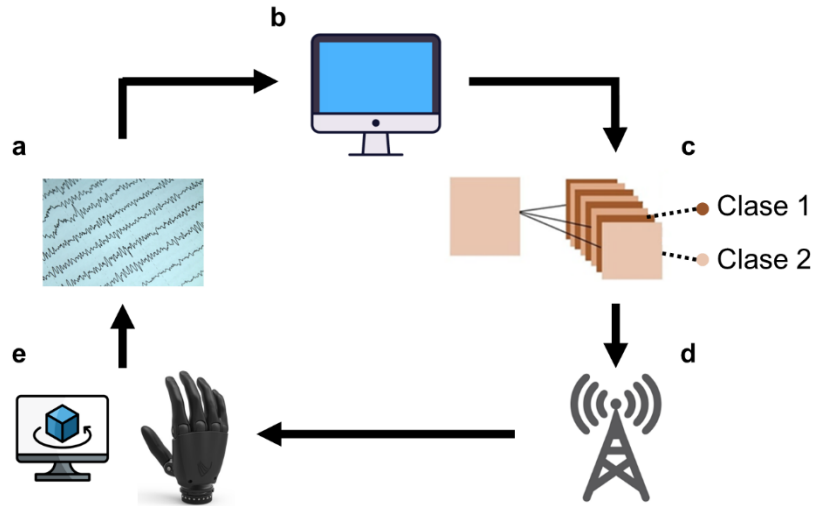


Figura 3. Esquema de las etapas que conforman un sistema BCI, incluyendo: (a) la adquisición de una señal electrofisiológica cerebral, como el EEG, (b) el preprocesamiento de la señal, (c) la extracción de características y su clasificación, (d) comunicación con un dispositivo externo, y (e) la retroalimentación al usuario.

robótico [14]. Además, se asume que los dispositivos robóticos controlados por BCI basados en IM de la mano afectada promueven los procesos de plasticidad cerebral de los pacientes con EVC mediante el lazo cerrado creado cuando el paciente realiza la tarea de IM y posteriormente recibe retroalimentación por el dispositivo robótico [41,46,47]. Esto incrementa la probabilidad de la recuperación funcional de la extremidad superior mediante mecanismos de constante entrenamiento, o PLP, debido a que estas modulaciones de ritmos se han asociado con incrementos o decrementos de actividad cerebral [41,46,48].

1.2 Cuantificación de cambios neuroplásticos en pacientes con EVC

La manera más común de medir la recuperación funcional de extremidad superior de pacientes con EVC tras un programa de rehabilitación es mediante el uso de escalas clínicas. Una de las evaluaciones más utilizadas con este fin es la escala de Fugl-Meyer para extremidad superior (FM-ES) [49]. Esta escala clínica está diseñada para medir función motora y sensorial, balance y rango de movimiento de articulaciones en pacientes con parálisis o debilidad en un solo lado del cuerpo. Además, se aplica tanto en la clínica como en investigación para determinar la severidad de las afecciones tras la EVC, para describir la recuperación motora y para planear o evaluar el tratamiento. En particular, la FM-ES cuenta con 33 tareas a evaluar individualmente mediante una escala ordinal [49]: 0 puntos si el paciente no es capaz de realizar la tarea, 1 punto si la tarea es realizada

parcialmente, y 2 puntos si ésta es ejecutada completamente. En la Tabla 1 se muestran las tareas a evaluar con la escala FM-ES. Por ejemplo, Frolov et al. utilizaron escalas clínicas, incluyendo la FM-ES, para evaluar la mejora funcional de extremidad superior de pacientes con EVC tras concluir un programa de rehabilitación con un sistema BCI (terapias BCI) [49]. Los autores reportaron un aumento en el puntaje de FM-ES al finalizar la intervención en un mayor porcentaje de pacientes que controlaron activamente un sistema BCI para recibir la retroalimentación kinestésica que aquellos que recibieron retroalimentación aleatoria [50].

Estas evaluaciones, al ser realizadas por un experto clínico, están sujetas a variabilidad interevaluador. En particular, se ha reportado un rango de error de medición de ± 7.2 puntos en el puntaje motor de FM-ES, equivalente a aproximadamente 11% del puntaje total de la escala [49,51]. Por lo tanto, resultaría beneficioso utilizar métodos cuantitativos para conocer objetivamente los efectos de los programas de neurorrehabilitación de extremidad superior en el proceso de recuperación de los pacientes. Además, cuantificar directamente los cambios neuroplásticos producidos por este tipo de terapias en la funcionalidad y estructura del cerebro sería de utilidad para comprender en mejor medida el proceso de rehabilitación de los pacientes, propiciando así el diseño de mejores programas de terapia.

Entre los métodos más utilizados para analizar tanto la actividad cerebral como la neuroanatomía de pacientes con EVC se encuentran técnicas de neuroimagenología como el EEG y secuencias de resonancia magnética como la resonancia magnética funcional (RMF) y la resonancia magnética de difusión, particularmente la imagenología de tensor de difusión (ITD). Estas técnicas de análisis son no invasivas y proveen información acerca de los procesos neuronales encargados de la recuperación funcional motora en pacientes [52,53]. Además, es posible cuantificar los cambios interhemisféricos funcionales y estructurales, i.e. los cambios presentados en ambos hemisferios cerebrales, producidos por mecanismos de neuroplasticidad en pacientes con EVC a partir de los datos extraídos mediante estas técnicas por medio de índices de asimetría [54–58]. Estos índices de asimetría indican el grado de semejanza existente entre la funcionalidad o estructura de los hemisferios cerebrales. Además, pueden proveer una comparación intrapaciente de características estructurales y funcionales entre el hemisferio afectado (ipsilesional) y el no afectado (contralesional), ya que uno de los hemisferios cerebrales es comúnmente

Tabla 1. Tareas de movimiento por evaluar con la escala clínica de Fugl-Meyer para extremidad superior.

Función motora	Actividad	Movimiento que se busca realizar
Extremidad superior	Reflejos	Músculos flexores (bíceps y flexores de dedos)
		Tríceps
	Hombro (sinergia flexora)	Retracción
		Elevación
		Abducción a 90°
		Rotación externa
	Codo (sinergia flexora)	Flexión
	Antebrazo (sinergia flexora)	Supinación
	Hombro (sinergia extensora)	Aducción/rotación interna
	Codo (sinergia extensora)	Extensión
	Antebrazo (sinergia extensora)	Pronación
	Mano (mezclando sinergias)	Hasta la columna lumbar
	Hombro (mezclando sinergias)	Flexión 0°-90°
	Extremidad superior (mezclando sinergias)	Pronación-supinación con codo a 90° y hombro a 0°
	Hombro (poca o sin sinergia)	Abducción de 0° a 90°
		Flexión 90°-180°
	Extremidad superior (poca o sin sinergia)	Pronación-supinación con codo a 0° y hombro flexionado de 30° a 90°
	Reflejos normales	Bíceps, tríceps, flexores de dedos
Muñeca	Movimientos de muñeca	Estabilidad a flexión dorsal de 15° con codo a 90° con hombro a 0°
		Flexión dorsal/volar repetida con codo a 90° y hombro a 0°
		Estabilidad a flexión dorsal de 15° con codo a 0° y leve flexión/abducción de hombro
		Flexión dorsal/volar repetida con codo a 0° y leve flexión/abducción de hombro
		Circunducción
Mano	Movimiento completo de mano	Flexión en masa
		Extensión en masa
	Agarre	Gancho
		Aducción de pulgar
		Tipo pinza, oposición
		Cilíndrico
Coordinación/ velocidad	Posterior a tarea de movimiento	Esférico
		Temblor
		Dismetría
		Tiempo de ejecución

afectado en un primer evento de EVC [59,60]. En las siguientes subsecciones se describirán los principios de estas técnicas junto con los índices comúnmente utilizados para cuantificar la información proporcionada por las mismas. En el Apéndice A2 se presenta un artículo científico publicado acerca del uso de la RMF y de la ITD para cuantificar cambios neuroplásticos en pacientes con EVC [61].

1.2.1 Electroencefalograma

El EEG es el estudio de las señales eléctricas del cerebro y permite analizar la comunicación eléctrica entre neuronas [62]. Este método posee una alta resolución temporal, es portable y accesible, por lo que es ideal para estudios de las señales cerebrales tanto de sujetos sanos como de pacientes con distintas patologías [62]. Las señales cerebrales se clasifican comúnmente en bandas de acuerdo con su contenido en frecuencia [63]. Por ejemplo, entre las bandas más relevantes en tareas motoras se encuentran las bandas alfa (8-13 Hz) y beta (14-30 Hz), las cuales tienen un rol importante durante la IM de extremidad superior [45,64]. El análisis de distintas bandas de frecuencia del EEG pueden proporcionar información relevante acerca de la actividad eléctrica cortical durante la ejecución de tareas motoras de extremidad superior.

En particular, las métricas de EEG obtenidas posterior a una EVC han sido utilizadas para documentar la reorganización de áreas cerebrales que fomentan la recuperación clínica, incluyendo la interacción entre hemisferios [65]. Por ejemplo, se ha reportado que la discapacidad motriz causada por la EVC puede estar asociada a la inhibición que produce el área motora en el hemisferio contralesional sobre la misma área del hemisferio ipsilesional [66]. Por lo tanto, el análisis cuantitativo del EEG puede utilizarse para evaluar tanto la actividad cortical posterior a una lesión causada por la EVC como la reorganización cortical producida por un programa de rehabilitación [67,68].

El registro de EEG ha sido utilizado en distintos estudios para analizar cambios en la actividad eléctrica cerebral de pacientes con EVC tras recibir un programa de neurorrehabilitación de extremidad superior [69–72]. Con el objetivo de cuantificar el cambio en la actividad eléctrica cerebral de los pacientes, se ha propuesto el cálculo de diversas métricas. Por ejemplo, el índice de simetría cerebral (*Brain Symmetry Index*, BSI), se ha utilizado para comparar la actividad eléctrica neuronal entre ambos hemisferios y provee una cuantificación de la asimetría hemisférica existente en distintos ritmos cerebrales [54,69,73,74]. La asimetría en los ritmos cerebrales indica que uno de los hemisferios cerebrales se encuentra lesionado [75]. Además, se ha encontrado, a menor asimetría,

mejor será el puntaje obtenido en escalas clínicas como la de FM-ES [69,75,76]. En particular, esta asociación indica que una mayor asimetría en los ritmos cerebrales indica un menor puntaje en esta escala clínica [69,75,76].

Por otra parte, la desincronización/sincronización relacionada a eventos (*event-related desynchronization/synchronization*, ERD/ERS), representa cambios en potencia de algún ritmo cerebral debidos a alguna tarea realizada [45]. Durante tareas motoras de extremidad superior como la IM, se ha reportado una desincronización (ERD) de los ritmos alfa y beta alrededor de la corteza motora contralateral, sugiriendo una activación de esta zona cerebral para ejecutar dichas tareas [77]. En particular, se han encontrado asociaciones de la ERD/ERS de ritmos cerebrales con la recuperación motora de la extremidad superior, lo que indica que el EEG puede proveer información relevante acerca del pronóstico y la función motora de pacientes [72]. Además, es posible evaluar la dominancia hemisférica al realizar la IM, i.e., determinar el hemisferio con mayor actividad cortical al intentar mover alguna extremidad superior, utilizando un índice de asimetría conocido como coeficiente de lateralidad (*laterality coefficient*, LC) [78]. Este análisis hemisférico, si se realiza en distintos puntos de un programa de rehabilitación, permitiría la evaluación de cambios producidos por la intervención en la función cerebral.

1.2.2 Resonancia magnética funcional

La RMF es una técnica ampliamente utilizada para conocer aquellos mecanismos neuronales responsables de la reorganización cerebral después de una EVC [9]. La RMF se basa en las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y de la desoxihemoglobina para detectar cambios locales en el flujo cerebral debido a la actividad neuronal en esa zona [79]. Debido a la alta demanda de oxígeno de las neuronas activas, el flujo sanguíneo de la región se incrementa por medio de un acoplamiento neurovascular [80]. Este incremento local de oxígeno en sangre permite, cuando el paciente ejecuta una tarea, localizar y cuantificar indirectamente la respuesta de la actividad neuronal a dicha tarea. Además, la RMF es una técnica que no utiliza radiación ionizante o rastreadores químicos, por lo que es ideal para estudios clínicos de patologías neurovasculares como la EVC [81].

Esta técnica de neuroimagenología es realizada comúnmente con la técnica dependiente del nivel de oxígeno en sangre (*blood oxygen level-dependent*, BOLD), la cual aprovecha las diferentes propiedades magnéticas intrínsecas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina [82,83]. Las sustancias diamagnéticas, como la oxihemoglobina, poseen electrones apareados en todos los subniveles de energía, lo que ocasiona que se

produzca una magnetización extremadamente débil y en dirección opuesta (antiparalela) ante la presencia de un campo magnético externo [84]. Por otra parte, las sustancias paramagnéticas, como la desoxihemoglobina, contienen electrones de valencia no apareados, lo cual produce una magnetización importante en la misma dirección (paralela) que un campo magnético externo aplicado [84]. En particular, las propiedades paramagnéticas de la desoxihemoglobina en sangre causan un desfase en los protones de los tejidos, lo que ocasiona una pérdida local de señal tanto en sangre como en tejidos cercanos [82,85]. Además, la afluencia de sangre oxigenada local es producto de un incremento neto en el balance de sangre arterial oxigenada y la sangre venosa desoxigenada [86,87]. Por lo tanto, la señal local de la RMF aumentará conforme la proporción local de oxi/desoxihemoglobina incremente, indicando así un aumento en la actividad neuronal en esa zona [82,86].

Otro aspecto importante para determinar las activaciones presentes en alguna región del cerebro es definir adecuadamente el diseño experimental de un estudio de RMF. Un diseño apropiado del estudio permite tener una potencia estadística adecuada en el experimento, i.e., una mejor capacidad para detectar señales relevantes en un análisis grupal [88]. En la RMF basada en tareas, donde es de gran importancia la manera en que los estímulos son presentados como una función del tiempo, se pueden utilizar diseños en bloques o diseños relacionados a eventos [86,87]. Ejemplos de estos diseños, y la comparación visual entre ellos, se muestran en la Figura 4.

El diseño en bloques (Figura 4a) es el más simple y consiste en presentar estímulos consecutivos como una serie de bloques, donde los estímulos de distintas condiciones se presentan en bloques alternados [87]. Estas condiciones alternantes pueden ser, por ejemplo, un bloque de reposo seguido por un bloque de alguna tarea motora o mental. La duración específica de cada bloque depende del tipo del estímulo, siendo el rango de 15 a 30 s el más común [87]. En un bloque en particular, la respuesta hemodinámica al consumo local de oxígeno se mantiene y no regresa al estado inicial hasta el final de dicho bloque. Asimismo, este diseño en bloques permite obtener una buena potencia estadística, amplitud de la señal y robustez en el estudio [86,87]. Por otra parte, en el diseño relacionado a eventos (Figura 4b), las tareas son presentadas en orden aleatorio, lo que permite observar cambios en la respuesta hemodinámica “momento a momento” [87]. Este tipo de diseño considera cada ejecución de la tarea como un evento individual, lo que se traduce a una menor potencia estadística [86,87]. Sin embargo, el diseño relacionado a eventos ofrece

una mayor flexibilidad y un análisis temporal más preciso de la actividad cerebral [86,87]. Además, es posible combinar los diseños en bloques con los relacionados a eventos en un diseño mixto. Esto proporciona información de activaciones funcionales tanto mantenidas como esporádicas y, además, ofrece simultáneamente las ventajas de los diseños en bloque y de los relacionados a eventos [86,89]. Sin embargo, el diseño mixto sufre de una peor estimación de la respuesta hemodinámica y una menor fortaleza estadística de la señal mantenida (i.e. a lo largo del bloque) [89]. Además, requiere de más sujetos de estudio para detectar efectos estadísticamente significativos en la señal mantenida [86,89]. En la RMF basada en tareas y, particularmente, en estudios con pacientes con EVC, el diseño en bloques es de los más utilizados debido a su sencillez y a la alta potencia estadística que puede proporcionar [90–95].

En los estudios de RMF con pacientes con EVC es común utilizar reposo y tareas motoras como condiciones en el diseño en bloques. Este diseño permite evaluar el estado físico y cognitivo de los pacientes al momento del estudio, así como observar cambios en la actividad cerebral al realizar tareas motoras [81]. La recuperación de los pacientes posterior a la EVC, en términos de la conectividad y la función cerebral, se ha atribuido principalmente al mecanismo de neuroplasticidad [17,18]. Además, se ha reportado que la actividad neuronal observada mediante secuencias BOLD es importante para el pronóstico de la recuperación funcional motora de la extremidad superior de los pacientes [96].

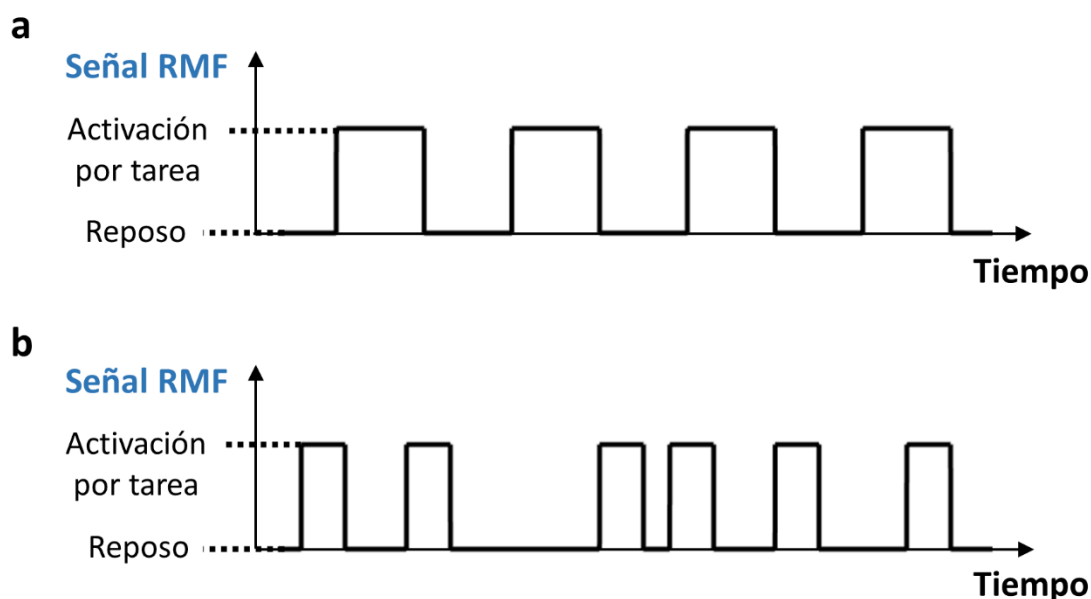


Figura 4. Ejemplos de diseños en la RMF basada en tareas: (a) diseño en bloques y (b) diseño relacionado a eventos.

Otra aplicación de la RMF es como técnica para analizar cambios en la organización de las activaciones de pacientes con EVC tras recibir un programa de rehabilitación para extremidad superior. Principalmente, en la literatura se pueden encontrar ejemplos con terapias experimentales basadas en sistemas BCI (terapias BCI) [70,97–100]. Las secuencias BOLD que se utilizaron en estos estudios siguen un diseño en bloques, en donde se alternan bloques de reposo con bloques de tareas motoras. Estas tareas incluyeron la ejecución e imaginación de flexión y extensión de los dedos de ambas manos [97,101], y pulsar botones secuencialmente con los dedos de la mano afectada [98]. La literatura muestra que los pacientes con EVC que reciben terapias BCI alcanzan distintos grados de mejora en la función motora de extremidad superior. Además, determinan como factores que afectan en la recuperación el tipo de paradigma BCI utilizado, el número de sesiones de terapia y la intensidad de éstas. Asimismo, señalan la relevancia de analizar los cambios en la lateralización de la activación neuronal como parte del proceso de neurorrehabilitación, particularmente cuando los pacientes intentan mover la extremidad superior afectada. Para esto, utilizar una métrica que permita una evaluación cuantitativa de estos cambios de lateralización, producidos por mecanismos de neuroplasticidad, resultará de gran importancia para comprender y puntualizar los cambios clínicos producidos en pacientes con EVC tras recibir una terapia BCI, o una terapia convencional, para extremidad superior.

Una de las propuestas más utilizadas para cuantificar las activaciones presentes en las secuencias BOLD es el índice de lateralidad (*laterality index*, LI). El LI es un índice de asimetría que permite la interpretación más directa de las asimetrías hemisféricas [102]. Además, el LI permite evaluar la dominancia hemisférica al realizar la tarea definida en la secuencia BOLD. Comúnmente, se utiliza como métrica en el cálculo de este índice la cantidad de vóxeles que muestran activaciones significativas, dado un umbral estadístico, en cada hemisferio cerebral tras una prueba estadística entre la señal BOLD de los bloques de tarea y la señal BOLD de los bloques de reposo de la secuencia realizada [70,93,97–100,103]. Sin embargo, también se ha utilizado el cambio registrado en la intensidad de la señal BOLD como métrica para calcular el LI debido a la variabilidad del nivel de activación neuronal intersujeto y a que es menos sensible a ruido que las mediciones basadas en umbrales estadísticos [57,104,105]. La métrica seleccionada y obtenida en cada hemisferio se cuantifica dentro de regiones de interés (RI) definidas con un atlas anatómico [93,99], con un estudio previo [98], o con una selección manual de estas regiones [70,97]. La

selección de la métrica a utilizar y la definición de las RI representan los puntos más importantes en el cálculo del LI [103].

1.2.3 Imagenología de tensor de difusión

Estudiar la estructura de comunicación en el cerebro también resulta de gran importancia para entender la función cerebral. El cerebro humano contiene un gran número de neuronas que se comunican entre ellas por medio de axones, formando así redes complejas de neuronas. La ITD es una técnica de neuroimagenología no invasiva por resonancia magnética de difusión que puede medir la organización axonal macroscópica en tejidos del sistema nervioso y es susceptible al desplazamiento de moléculas de agua [58,106]. Una EVC puede afectar directamente tractos de materia blanca y causar una degeneración *Walleriana*, la cual consiste en la desmielinización y degeneración distal de axones afectados [107].

La difusión del agua no es aleatoria en tejidos humanos debido a las membranas celulares y otras barreras que impiden su libre movimiento. Por lo tanto, la ITD puede proveer información acerca de la magnitud y de la orientación del movimiento de agua [82]. Las membranas celulares de los axones y la mielina, orientadas de manera regular, actúan como barreras microestructurales a la difusión de agua. Esto genera una dependencia de orientación del movimiento de las moléculas de agua paralela a la orientación de las fibras de la materia blanca [106].

En la literatura, se han reportado parámetros necesarios en la adquisición de la ITD para describir adecuadamente el desplazamiento del agua. Por ejemplo, durante la adquisición se aplican dos gradientes magnéticos de amplitud alta. La duración, la amplitud y el intervalo entre estos gradientes magnéticos determina el gradiente de difusión aplicado a las moléculas de agua. Este gradiente puede ser reflejado en un escalar, denominado como valor b [58,108]. Mientras más altos sean los valores b , mayor resolución tendrá el muestreo de la difusión de las moléculas de agua [108]. Comúnmente, en estudios con ITD se utiliza un valor b en el rango de 400 a 1500 s/mm², siendo el valor b de 1000 s/mm² el más utilizado [58,99,100,109,110]. Además, se necesita al menos una adquisición sin gradiente de difusión ($b=0$ s/mm²) y seis adquisiciones (direcciones) no colineales de imágenes con gradiente de difusión [108,111]. Generalmente, un mayor número de direcciones con gradiente de difusión produce una mejor representación del desplazamiento del agua [58].

La ITD utiliza el desplazamiento medido de las moléculas de agua como un sondeo que permite hacer inferencias de la neuroanatomía. Además, la información que produce la ITD es dominada por la anatomía y poco influenciada por la fisiología [106]. Cuando el agua se mueve libremente a lo largo de los axones, debido a la escasez de obstáculos contra su flujo, se produce una difusión anisotrópica, indicando una alta densidad de fibras orientadas en una misma dirección [106]. Las difusiones con mayor grado de anisotropía se encuentran en presencia de fibras altamente orientadas, como es el caso de los tractos [58]. Sin embargo, este flujo de agua se ve afectado en patologías como la EVC que, como se mencionó anteriormente, puede dañar directamente tractos de materia blanca además de causar degeneración *Walleriana* [107]. La información que otorga la ITD proporciona representaciones y métricas asociadas a las propiedades microestructurales de la materia blanca, lo que ayuda a comprender de mejor manera la extensión del daño producido por la EVC y su asociación con la pérdida (o posible recuperación) de la función motora de los pacientes [111].

Uno de los métodos más utilizados para cuantificar la información estructural brindada por la ITD es mediante el cálculo de métricas asociadas con propiedades de difusión en el tejido cerebral. El tensor de difusión (TD) es el método más utilizado para modelar la señal de difusión al descomponerla en eigenvalores y eigenvectores, lo que permite determinar la señal de desplazamiento de agua en un vóxel. Cada eigenvector representa un eje principal de difusión donde el eigenvalor correspondiente proporciona la magnitud de la difusión [58]. Entre las métricas que se pueden obtener a partir de la descomposición del TD se encuentran [58,112]: 1) la anisotropía fraccional (*fractional anisotropy*, FA), representando el grado de anisotropía en la difusión [112]; 2) la difusividad media, la cual describe la magnitud de la difusión [112]; 3) la difusividad radial, representativa de la difusividad promedio perpendicular al primer eigenvector [113,114]; y 4) la difusividad axial, indicativa de la difusividad sobre la dirección dominante de difusión [113,114]. La mayor parte de los estudios se enfocan en la FA debido a que se considera que refleja el nivel de integridad de la materia blanca [82,109]. Esto permite, por ejemplo, analizar la estructura anatómica cerebral en pacientes con neuropatologías.

Asimismo, se ha observado que valores disminuidos de la FA en el tracto corticoespinal (TCE) están asociados a disfunciones motoras, y que ésta es un buen predictor de la recuperación motora de extremidad superior de los pacientes con EVC en estudios clínicos [109,115]. Además, este índice es una métrica de alta sensibilidad

[58,116]. El valor de anisotropía incrementa en presencia de fibras altamente orientadas y disminuye en condiciones o patologías que afectan a la materia blanca, como en el caso de una EVC [58]. La FA, al igual que las otras métricas de difusión, se calcula en RI definidas ya sea por un experto clínico o en un atlas anatómico. Sin embargo, en estudios con pacientes con EVC es común hacer el cálculo de la FA basándose en RI preseleccionadas [115,117,118].

Los resultados de FA suelen ser reportados como una proporción entre la FA (*fractional anisotropy ratio*, rFA) en los hemisferios ipsilesional y contralesional o mediante la asimetría en FA (*asymmetry in fractional anisotropy*, aFA) (Moura et al., 2019b). Estos índices de asimetría son de gran utilidad para cuantificar las diferencias hemisféricas de la integridad de la materia blanca. Por ejemplo, estos índices son útiles como auxiliar de pronóstico de la recuperación funcional motora de extremidad superior de pacientes con EVC. Okamoto et al. reportaron que mientras mayor sea la rFA en el BPCI al momento de admisión de pacientes con EVC, mayor podría ser el grado de recuperación en la función motora de extremidad superior [109]. Asimismo, Bhasin et al. indicaron que la rFA medida en la región de la lesión cerebral previo a recibir terapia física se correlacionó con el puntaje obtenido con la escala de FM-ES [118]. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúan los cambios en la FA en pacientes con EVC a lo largo de un proceso de neurorehabilitación para extremidad superior, lo cual podría proporcionar información relevante acerca de los cambios en neuroplasticidad de los pacientes.

1.3 Antecedentes de cuantificación de neuroplasticidad

En esta subsección se presentan aquellos trabajos que emplearon métricas cuantitativas de EEG, RMF o de ITD para evaluar cambios de neuroplasticidad en pacientes con EVC tras concluir un programa de rehabilitación enfocado en la recuperación motora de ES. Aquí, se describen los hallazgos principales reportados relacionados a cambios cerebrales funcionales o estructurales.

1.3.1 Encefalograma

Distintos trabajos han utilizado índices de asimetría como el BSI o el LC como métricas derivadas del EEG para cuantificar cambios neuroplásticos en pacientes con EVC tras una intervención para ES. En particular, estas métricas representan la asimetría hemisférica de la actividad eléctrica cortical tanto en reposo como durante la ejecución de una tarea de movimiento. En la Tabla 2 se muestran estudios que cuantificaron y analizaron cambios de asimetría en el EEG en pacientes con EVC. Ang et al. cuantificaron los cambios

producidos por neuroplasticidad mediante el BSI y reportaron una asociación entre este índice y la mejora de los pacientes de acuerdo con la escala de FM-ES [69]. Además, encontraron que los pacientes que recibieron terapia con BCI y con el robot MIT-Manus mostraron mejores resultados, sin obtener diferencias estadísticamente significativas, en la escala de FM-ES en comparación con los pacientes que recibieron terapia *sham*, es decir, únicamente con el dispositivo MIT-Manus [69]. En un trabajo posterior, Mane et al. reportaron una correlación significativa entre el BSI y el cambio en el puntaje de la escala de FM-ES en pacientes con EVC en múltiples puntos de evaluación tras finalizar la terapia BCI proporcionada, indicando su posible aplicación como biomarcador de pronóstico [76]. Además, Saes et al. reportaron que pacientes con EVC muestran una asimetría interhemisférica significativamente mayor en los ritmos cerebrales, indicada por el BSI, en comparación con sujetos sanos [75]. Esta asimetría fue correlacionada negativa y significativamente con el puntaje de FM-ES, indicando una menor función sensoriomotora de extremidad superior en los pacientes conforme aumenta el grado de asimetría interhemisférica de los ritmos cerebrales [75]. Además, esta asociación significativa e inversa entre el BSI y el puntaje de la escala de FM-ES también fue reportada por Sebastián-Romagosa et al. [71]. Esto indica una asociación importante entre la asimetría interhemisférica de los ritmos cerebrales y la recuperación funcional motora de extremidad superior posterior a una EVC.

De manera similar, la dominancia hemisférica de la actividad cortical producida en pacientes con EVC al mover la mano afectada también ha sido utilizada para cuantificar cambios neuroplásticos. Ang et al. reportaron un valor de LC, promediado a lo largo de todas las sesiones de terapia, significativamente mayor en su población de pacientes con EVC que recibieron una terapia BCI y estimulación transcraneal de corriente directa de mayor dominancia que aquellos pacientes que recibieron una terapia *sham* [119]. Esto indica una mayor dominancia del hemisferio ipsilesional en las activaciones corticales generadas cuando los pacientes imaginaban mover su mano afectada [119]. Finalmente, Sebastián-Romagosa et al. señalaron que el LC calculado en la banda alfa y en la banda beta está correlacionado significativamente con distintas escalas clínicas [71]. Además, los autores sugieren una mayor dominancia del hemisferio contralesional cuando los pacientes imaginaban mover su mano afectada [71].

Tabla 2. Estudios donde se obtuvieron métricas calculadas a partir del EEG para cuantificar cambios en la actividad cortical cerebral de pacientes con EVC tras concluir un programa de rehabilitación para extremidad superior.

Trabajos	Número de pacientes con EVC	Tipo de terapia proporcionada	Índice de asimetría calculado	Resultados relacionados a neuroplasticidad
Ang et al. [69]	26	BCI	BSI	Correlación negativa y significativa entre el BSI con la escala FM-ES en el grupo experimental (11 pacientes).
Mane et al. [76]	19	tDCS-BCI	BSI	Correlación negativa y significativa entre el BSI y ganancia obtenida en el puntaje de la escala FM-ES únicamente en el grupo que recibió la tDCS por un breve tiempo (grupo control, 9 pacientes).
Ang et al. [69]	19	tDCS-BCI	LC	El LC promedio de todas las sesiones de terapia indicó una mayor actividad ipsilesional en el grupo experimental (10 pacientes) que en el grupo que recibió la tDCS por un breve tiempo (grupo control, 9 pacientes).
Sebastián-Romagosa et al. [71]	36	BCI	BSI, LC	Diferencias significativas entre el BSI de todos los pacientes con EVC y el de los sujetos sanos controles excepto en pacientes cuya lesión está a nivel cortical. Correlación negativa y estadísticamente significativa entre el BSI y el puntaje de la escala FM-ES, y entre el LC de la banda alfa y el puntaje de la escala FM-ES.

EVC: enfermedad vascular cerebral; BCI: Interfaz cerebro-computadora; tDCS: estimulación transcraneal por corriente directa; BSI: índice de simetría cerebral; LC: coeficiente de lateralidad; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior.

Estos estudios sugieren un cambio en la asimetría interhemisférica y en la lateralización de los ritmos cerebrales de los pacientes con EVC producto de las intervenciones proporcionadas. Por lo tanto, analizar y cuantificar estos cambios de la actividad cortical sería relevante para comprender los mecanismos de reorganización funcional tras la EVC que promueven la recuperación motora de la extremidad superior.

1.3.2 Resonancia magnética funcional

Diversos estudios cuyo principal objetivo es evaluar y cuantificar la reorganización de las activaciones neuronales en pacientes con EVC han utilizado el LI como métrica cuantitativa de los cambios funcionales producidos. Por ejemplo, Demers et al. proporcionaron una terapia de movimiento inducido por restricción (TMIR) a 8 pacientes con EVC durante 2 semanas, donde observaron un aumento en el LI al finalizar el programa

de terapias [120]. La tarea realizada por los pacientes durante la RMF consistía en sujetar repetitivamente un tubo de plástico con los dedos pulgar, índice y medio de su mano afectada [120]. Esta tarea se realizó en bloques, alternándose con una condición de reposo. El incremento en el LI indica una mayor lateralización de las activaciones neuronales hacia el hemisferio ipsilesional en los pacientes tras recibir la TMIR [120].

Principalmente, el LI ha tomado relevancia en estudios donde se proporcionan terapias BCI para extremidad superior a pacientes con EVC como parte de la evaluación de cambios en las activaciones neuronales y en la dominancia hemisférica, i.e. que un hemisferio cerebral presente mayor nivel de activación que el otro hemisferio, durante una tarea motora. En la Tabla 3 se presentan algunos trabajos que evalúan cambios neuroplásticos funcionales utilizando esta métrica. Caria et al. reportaron un caso de estudio donde se emplearon 3 sesiones de RMF para observar cambios en la lateralización de la actividad neuronal al recibir dos tipos de terapia BCI [97]. Los autores indicaron que conforme avanzó el proceso de terapia, el LI calculado en cada estudio de RMF mostraba una lateralización cada vez más pronunciada hacia el hemisferio ipsilesional durante la flexión y extensión de los dedos de la mano afectada, especialmente en la región premotora dorsal y en el área motora suplementaria [97]. En un estudio posterior, Ramos-Murguialday et al. proporcionaron un programa de terapia BCI a 28 pacientes con EVC, donde encontraron un cambio significativo entre el LI calculado pre-terapia y el LI calculado al finalizar la terapia en las cortezas motora y premotora, indicando un cambio en la activación hacia el hemisferio ipsilesional al flexionar y extender los dedos de la mano parética [70]. Además, los autores reportaron una asociación entre los cambios de lateralización de la actividad cerebral con los incrementos en la función sensoriomotora de ES posterior a la intervención [70]. Por otra parte, Young et al. reportaron un mayor reclutamiento del hemisferio contralesional al pulsar botones con la mano parética en 16 pacientes con EVC tras recibir terapia BCI [98]. Esta actividad lateralizada hacia el hemisferio contralesional es atribuida por los autores a que la lesión por EVC de los pacientes incluidos en este estudio se encontraba principalmente a nivel cortical, afectando directamente la corteza motora ipsilesional [98]. Además, reportaron correlaciones significativas entre el número de terapias proporcionadas a los pacientes con los cambios reflejados en el LI postterapia con respecto al LI pre-terapia, y entre la lateralización de la actividad neuronal hacia el hemisferio contralesional con un mayor incremento de la función de ES de los pacientes [98]. Esto indica que un mayor número de terapias recibidas por el paciente corresponden a un mayor reclutamiento de la red motora contralesional. En el trabajo de Yuan et al., se

reportó que los pacientes con EVC mostraron un cambio significativo en el LI entre la RMF pre-terapia con los estudios postterapia y de seguimiento [99]. El LI en la sesión de pre-terapia indicó una activación bilateral cuando los pacientes imaginaban abrir y cerrar la mano afectada, mientras que en las sesiones de postterapia y seguimiento, este índice señaló un cambio en la lateralización de las activaciones neuronales hacia el hemisferio ipsilesional al realizar la misma tarea [99].

Tabla 3. Estudios donde se obtuvieron métricas calculadas a partir de la RMF para cuantificar cambios en la actividad neuronal de pacientes con EVC tras concluir un programa de rehabilitación para extremidad superior.

Trabajos	Número de pacientes con EVC	Tipo de terapia proporcionada	Índice de asimetría calculado	Resultados relacionados a neuroplasticidad
Caria et al. [97]	1	BCI	LI	El LI indicó una lateralización de las activaciones hacia las regiones motoras ipsilesionales posterior a la intervención, particularmente en la región premotora dorsal y en el área motora suplementaria.
Young et al. [98]	16	BCI	LI	Correlación del LI con el número de sesiones de terapia proporcionadas, indicando un mayor reclutamiento contralesional a mayor número de sesiones de terapia proporcionadas. El LI se calculó en las cortezas motora primaria y premotora, el tálamo y el cerebelo.
Ramos-Murguialday et al. [101]	28	BCI	LI	Cambios significativos en el LI lateralizados hacia el hemisferio ipsilesional en las cortezas motora, premotora y somatosensorial posterior a la intervención. No se encontraron diferencias significativas entre el LI pre-terapia y el LI en la sesión de seguimiento.
Yuan et al. [99]	12	BCI	LI	Lateralización de las activaciones hacia las cortezas motora, premotora y somatosensorial ipsilesionales posterior a la intervención de acuerdo con el LI.
Demers et al. [120]	13	TMIR	LI	Cambios significativos del LI postterapia entre el grupo experimental (7 pacientes) y el control (6 pacientes). El LI mostró una lateralización hacia el hemisferio ipsilesional en la corteza premotora dorsal en el grupo experimental.

EVC: enfermedad vascular cerebral; BCI: interfaz cerebro-computadora; TMIR: terapia de movimiento inducido por restricción; LI: índice de lateralidad.

Estos estudios indican que la RMF proporciona un amplio panorama de las activaciones neuronales en un paciente con EVC, por lo que constituye una herramienta útil para el estudio de cambios en neuroplasticidad tras un programa de neurorrehabilitación cuando el paciente ejecuta alguna tarea motora de extremidad superior.

1.3.3 Imagenología de tensor de difusión

En estudios con pacientes con EVC que abordan la FA como índice de neuroplasticidad, se han empleado programas de terapia para extremidad superior tanto convencionales como experimentales. Ejemplos de estos estudios se presentan en la Tabla 4. Bhasin et al. reportaron un aumento de la rFA en pacientes con EVC en etapa crónica tras recibir fisioterapia tradicional, indicando un aumento en la integridad de la materia blanca en el área de la lesión del hemisferio afectado [118]. Este incremento en la rFA se correlacionó significativamente con la mejora funcional de extremidad superior de los pacientes de acuerdo con las escalas clínicas de FM-ES y el índice de motricidad [118]. Tras proporcionar un programa de terapia BCI a 19 pacientes con EVC, Young et al. señalaron una correlación en el incremento de la FA del TCE contralesional con mejoras en la escala *Nine-Hole Peg Test* (9-HPT), además de una correlación entre cambios en el aFA, i.e. aumentos de la FA en el TCE contralesional con respecto a la FA del TCE ipsilesional, con mejoras en la escala *Action Research Arm Test* (ARAT) [110]. Caria et al. proporcionaron terapias BCI a 16 pacientes con EVC, conformando su grupo experimental, y reportaron una correlación del aumento en el puntaje de la escala FM-ES con una disminución de la FA en el esplenio del cuerpo caloso y en la radiación talámica posterior contralesional postterapia [100]. Además, se encontró una correlación positiva entre los cambios postterapia y pre-terapia del LI calculado sobre la corteza motora (incluyendo la corteza motora primaria, la corteza premotora y la corteza somatosensorial primaria) y los cambios postterapia y pre-terapia de la FA en las regiones anatómicas mencionadas anteriormente, lo que indica que la disminución de los valores de la FA en el esplenio y en la radiación talámica posterior contralesional está asociada a una lateralización ipsilesional de la activación neuronal en la corteza motora al mover la mano afectada [100]. Asimismo, en el trabajo de Yuan et al. se observó que la integridad estructural del TCE, cuantificada con la rFA, tiene una correlación positiva con la recuperación de la función motora de extremidad superior según la escala de FM-ES en pacientes con EVC que recibieron terapias BCI [99].

Tabla 4. Estudios donde se obtuvieron métricas calculadas a partir de la ITD para cuantificar cambios en la neuroanatomía de pacientes con EVC tras concluir un programa de rehabilitación para extremidad superior.

Trabajos	Número de pacientes con EVC	Tipo de terapia proporcionada	Índice calculado	Resultados relacionados a neuroplasticidad
Young et al. [110]	19	BCI	aFA	Correlación entre cambios en la aFA sobre una estimación del TCE con mejoras en la escala <i>Action Research Arm Test (ARAT)</i> .
Caria et al. [100]	29	BCI	FA	Correlación entre mejoras en la escala FM-ES y una disminución de la FA en la radiación talámica posterior contralateral y el esplenio del cuerpo calloso en el grupo experimental (16 pacientes).
Yuan et al. [99]	12	BCI	rFA	La rFA, calculada en un template del TCE, fue correlacionada con aumentos en el puntaje de la escala de FM-ES.
Bhasin et al. [118]	20	Fisioterapia	rFA	Incrementos en la rFA sobre el área de la lesión correlacionados con el puntaje de la escala de FM-ES.

EVC: enfermedad vascular cerebral; BCI: interfaz cerebro-computadora; aFA: asimetría de anisotropía fraccional; FA: anisotropía fraccional; rFA: proporción de FA; TCE: tracto corticoespinal; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior.

En conjunto, estos estudios sugieren que existe una asociación importante entre la integridad estructural de materia blanca y la recuperación funcional de extremidad superior tras la EVC. Por esto, es relevante analizar los cambios neuroanatómicos para comprender la evolución estructural que tienen los pacientes con EVC a lo largo de su proceso de rehabilitación.

1.4 Planteamiento del problema

Distintos trabajos muestran la relevancia de las asimetrías interhemisféricas cerebrales funcionales o estructurales para evaluar los cambios neuroplásticos que presentan los pacientes con EVC tras un programa de rehabilitación motora de ES [70,98,99,110]. Sin embargo, estos estudios se enfocan en una sola técnica de neuroimagenología, limitando la información que se puede obtener acerca de los cambios en la función o estructura cerebral que presentan los pacientes. Además, es necesario obtener más información y evidencia de la neuroplasticidad inducida por las terapias BCI. En particular, resultaría relevante comprender el impacto del efecto de lazo cerrado que tienen los sistemas BCI en los mecanismos neuroplásticos involucrados en el proceso de recuperación motora de extremidad superior en pacientes con EVC. Cuantificar los cambios neuroplásticos inducidos a lo largo de una intervención permitiría un análisis objetivo y

longitudinal de la evolución funcional y estructural del cerebro de pacientes. Por lo tanto, en este trabajo se presenta el análisis cuantitativo del efecto del lazo cerrado de un sistema BCI que controla una órtesis robótica de mano en los mecanismos de neuroplasticidad en pacientes con EVC, mediante índices de asimetría derivados de EEG, RMF e ITD, tras recibir un programa de rehabilitación funcional motora para extremidad superior.

1.4.1 Pregunta de investigación

¿Una terapia de rehabilitación funcional motora para extremidad superior con un sistema BCI que controla una órtesis robótica de mano producirá mayores cambios neuroplásticos funcionales y estructurales en pacientes con EVC que una terapia donde la órtesis robótica de mano no es controlada por un sistema BCI?

1.4.2 Hipótesis

Una terapia con un sistema BCI basada en la IM de un paciente que controla una órtesis robótica de mano coadyuvará a la reorganización cerebral en mayor medida que una terapia donde la órtesis robótica no es controlada por un sistema BCI. La terapia BCI propiciará en el HI mayor actividad cerebral y mayor integridad estructural, de acuerdo con índices de asimetría derivados de EEG, RMF e ITD.

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Establecer los efectos de los mecanismos de neuroplasticidad producidos por una terapia con un sistema BCI, que controla una órtesis robótica de mano, y por una terapia donde la órtesis robótica no es controlada por el sistema BCI, para diferenciar la reorganización funcional y estructural cerebral que producen estas dos intervenciones.

2.2 Objetivos particulares

- Proporcionar, por separado, un programa de terapia para extremidad superior con un sistema BCI que controla una órtesis robótica de mano y un programa de terapia no controlada con un sistema BCI que activa aleatoriamente la órtesis robótica a dos grupos de pacientes con EVC reclutados el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR) que cumplan los criterios de selección.
- Evaluar a los pacientes con EVC en tres momentos diferentes de las intervenciones mediante estudios de EEG, RMF e ITD y calcular variables de desenlace para la cuantificación de la reorganización funcional y estructural del cerebro, incluyendo el BSI, el LC, el LI y la aFA.
- Establecer la relevancia del efecto de circuito cerrado de una BCI sobre los mecanismos de neuroplasticidad mediante un análisis intrapaciente, intragrupal e intergrupar de las variables de desenlace.
- Aportar sugerencias para optimizar el sistema BCI del INR.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1 Participantes

Los sujetos de estudio fueron reclutados en el INR. La participación de los pacientes formó parte de un ensayo clínico controlado aleatorizado (número de registro del ensayo: NCT04724824), estudio aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del INR (número de registro: 25/19AC).

En total, se reclutaron 20 pacientes con EVC, quienes leyeron y firmaron una carta de consentimiento informado previo al inicio de su participación. El número de pacientes reclutados en este trabajo se alineó con otros estudios que involucran intervenciones BCI para extremidad superior en pacientes con EVC [72,98,99,110], y permiten una comparación grupal e intrapaciente con datos estructurales de ITD y en estudios motores de RMF, con potencia estadística de 0.8 [121–123]. La información demográfica y clínica de los pacientes reclutados se muestra en la Tabla 5. Los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes incluidos en este trabajo se mencionan a continuación.

3.1.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los pacientes reclutados en este trabajo cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Primer evento de EVC isquémico o hemorrágico comprobado por neuroimagen (tomografía axial computarizada o resonancia magnética).
2. Adultos mayores de 18 años del sexo masculino o femenino.
3. Tiempo de evolución de EVC mayor a 1 mes y menor a 2 años.
4. Dominancia diestra previo al EVC.
5. Con mano parética izquierda o derecha (índice de motricidad entre 0 y 22 [124]).
6. Con vista normal o corregida a normal.
7. Sin antecedentes de otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Por otra parte, los criterios de eliminación fueron:

1. Existencia de artefactos excesivos en los datos de EEG.
2. Asistencia menor al 80% de las sesiones de terapia.
3. Retiro voluntario del protocolo por parte del paciente.

Tabla 5. Información demográfica y clínica de los pacientes reclutados. Los meses posteriores al inicio de la EVC son relativos al inicio de la intervención BCI.

ID	Edad (años)	Sexo	Meses post-EVC	Hemisferio afectado	Ubicación de la lesión	Área afectada	Tipo EVC	Grupo asignado
P1	48	F	13.0	D	C	Temporo-parietal	I	GE
P2	47	M	4.6	D	C+S	Temporal	H	GE
P3	66	M	17.7	Iz	S	Temporal, frontal, parietal	H	GC
P4	41	F	8.8	D	C+S	Temporal	I	GE
P5	69	M	7.5	D	C+S	Fronto-temporal	I-H	GC
P6	59	M	3.8	D	C+S	Frontal, temporal, parietal	I	GC
P7	65	M	6.8	D	ND	ND	H	GC
P8	55	M	4.9	D	S	Ganglios basales	H	GE
P9	27	F	14.2	Iz	S	Ganglios basales, tálamo	H	GE
P10	65	M	19.3	Iz	C+S	Parietal	I	GC
P11	66	M	14.4	D	S	Periventricular	I	GE
P12	49	M	20.5	D	S	Putamen	H	GE
P13	18	F	22.3	D	C+S	Temporal	I	GE
P14	60	F	16.8	D	C+S	Temporal	I	GC
P15	64	M	10.9	Iz	C+S	Temporo-parietal	I	GE
P16	58	M	12.5	D	S	Puente, bulbo raquídeo	I	GC
P17	21	M	5.7	D	S	Arteria coroidea anterior	I	GC
P18	43	M	5.3	D	S	Periventricular	H	GC
P19	63	M	13.2	Iz	S	Periventricular	I	GE
P20	61	M	4.4	D	C+S	Frontal, parietal, temporal	I	GC

ID: identificador de los pacientes; F: femenino; M: masculino; D: derecho; Iz: izquierdo; C: cortical; C+S: cortical y subcortical; S: subcortical; ND: no disponible; I: isquémico; H: hemorrágico; I-H: transformación hemorrágica posterior a infarto isquémico; GE: grupo experimental; GC: grupo control.

Finalmente, los pacientes fueron excluidos del protocolo si presentan:

1. Afasia severa.
2. Depresión severa.
3. Alteraciones severas en la atención.
4. Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
5. Lesiones de nervio periférico o lesión medular.
6. Consumo de medicamentos que interfieran con su recuperación o su desempeño cognitivo.
7. Implantes metálicos o dispositivos electrónicos.

3.1.2 Procedimiento del estudio

Los pacientes se dividieron aleatoria y uniformemente en dos grupos:

1. Grupo experimental (GE): Los pacientes recibieron la terapia BCI, donde por medio de un sistema BCI controlaron la activación de una órtesis robótica de mano con la IM de su mano afectada.
2. Grupo control (GC): Los pacientes recibieron una terapia donde la órtesis robótica de mano se activó de manera aleatoria e independiente de la IM de su mano afectada, es decir, una terapia sham-BCI.

Tanto los pacientes como los investigadores involucrados se mantuvieron ciegos al grupo asignado de los pacientes.

Se proporcionaron 30 sesiones de terapia a cada paciente, una sesión diaria de lunes a viernes, con una duración aproximada de una hora. El programa de terapia tuvo una duración total de aproximadamente 1.5 meses. Los pacientes fueron evaluados en tres diferentes sesiones: previo a la sesión 1 de terapia (preterapia, T0), después de la sesión 15 de terapia (intermedia, T1) y después de la sesión 30 de terapia (posterapia, T2). Estas evaluaciones incluyeron la medición de la función sensoriomotora de extremidad superior mediante la escala de FM-ES, el registro de señales de EEG y la adquisición de secuencias de resonancia magnética incluyendo RMF e ITD. En las siguientes secciones se muestran detalles de las sesiones de terapia y de las sesiones de evaluación. En la Figura 5 se muestra un esquema del procedimiento general del estudio.

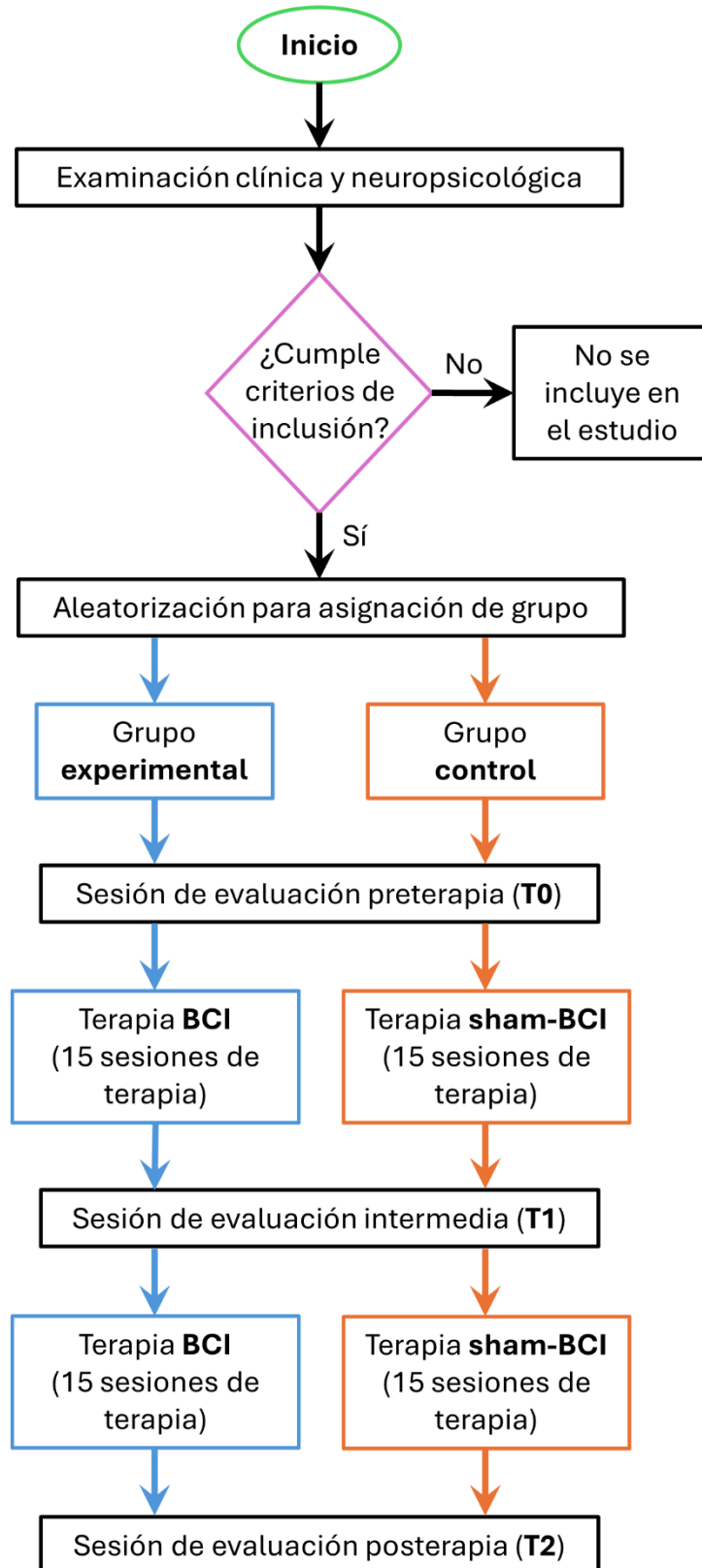


Figura 5. Esquema del procedimiento general del estudio realizado.

3.2 Sesiones de terapia

Cada paciente recibió dos series de 15 sesiones de terapia, cada una acotada por sesiones de evaluación, como se observa en la Figura 5. Ambos grupos de estudio siguieron el mismo procedimiento en cada sesión:

1. El paciente se sentó en un sillón con descansabrazos frente a un monitor de computadora a aproximadamente 1.2 m de distancia, en el cual se mostraron las instrucciones a seguir durante la terapia.
2. A cada paciente se le colocó un gorro de EEG con los 16 electrodos activos g.LADYBIRD (g.tec medical engineering GmbH, Schiedlberg, Austria) en las posiciones F3, F4, FC3, FC4, C5, C6, C3, C5 C1, C2, CP3, CP4, P3, P4, FCz y Cz del sistema internacional 10-10. Los electrodos de tierra y de referencia se colocaron en la posición AFz y en el lóbulo de la oreja derecha, respectivamente. Estos electrodos se conectaron al amplificador g.USBamp (g.tec) de EEG y, posteriormente, a la estación de trabajo Precision 5820 (Dell Inc., Texas, USA) utilizada.
3. En cada uno de los electrodos se colocó gel conductivo, y se verificó que la impedancia se mantuviera por debajo de 5 k Ω .
4. La órtesis robótica de mano fue colocada sobre la mano afectada del paciente y a ésta se le conectó un módulo de baterías. Posteriormente, se fijó una pelota de beisbol al descansabrazo del sillón sobre la cual el paciente reposó su mano afectada.
5. Cada paciente recibió indicaciones acerca de las tareas a realizar y se inició la sesión.

Cabe mencionar que, el sistema BCI utilizado en las sesiones de terapia fue desarrollado en el INR [125–128] y su patente se encuentra en trámite. Este sistema está conformado por: 1) la etapa de adquisición de señales de EEG, 2) un monitor de computadora que provee instrucciones visuales a los pacientes, 3) la etapa de procesamiento, y 4) la etapa de retroalimentación kinestésica. La configuración del sistema BCI se muestra en la Figura 6.

La etapa de adquisición de EEG se realizó con el amplificador g.USBamp a una frecuencia de muestreo de 256 Hz. El registro se realizó con los 16 electrodos g.LADYBIRD colocados en las posiciones anteriormente mencionadas, además de los electrodos de

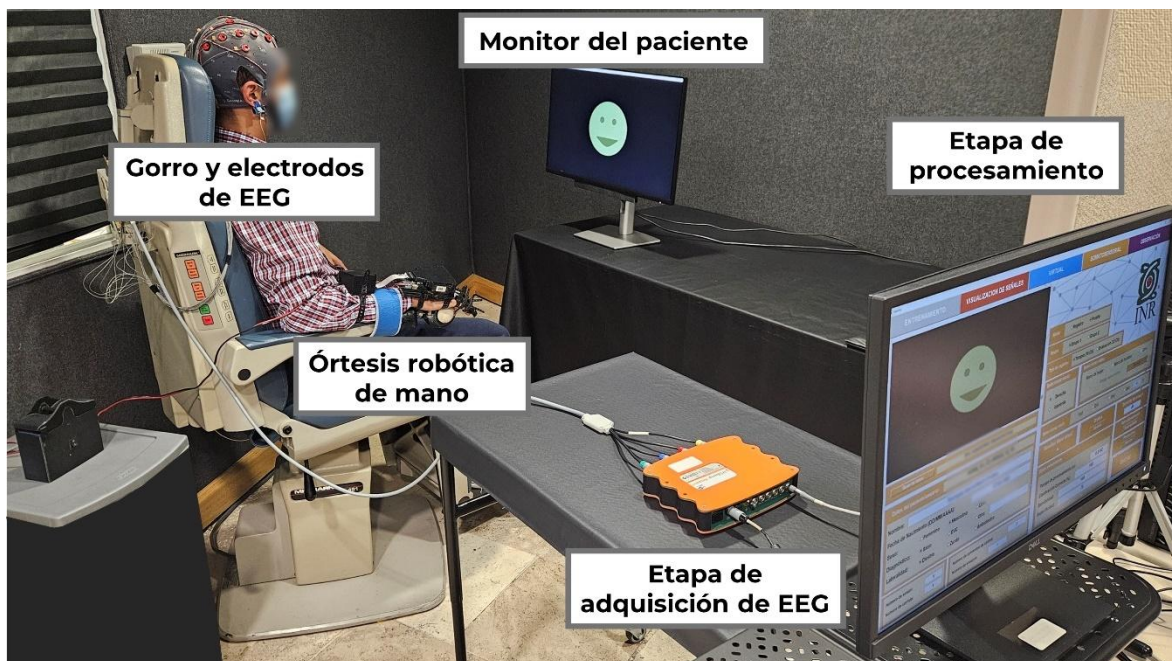


Figura 6. Componentes del sistema BCI. El sujeto de estudio mostrado intenta controlar la órtesis robótica de mano mediante la IM de su mano afectada.

tierra y de referencia. Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 5 k Ω en todos los registros de EEG.

La etapa de procesamiento se implementó en una interfaz gráfica de usuario programada en el software de MATLAB R2017a (MathWorks Inc., Massachusetts, USA) en la estación de trabajo. La etapa de procesamiento se dividió en dos modos: 1) el modo de calibración (fuera de línea), y 2) el modo de terapia (en línea). En la calibración, los datos de EEG adquiridos fueron divididos en ventanas de un segundo de duración y filtrados en diferentes bandas de frecuencia con filtros FIR de orden 30, incluyendo las bandas: 8-12 Hz, 12-16 Hz, 16-20 Hz, 20-24 Hz, 24-28 Hz y 28-32 Hz. Después, un algoritmo de extracción de características conocido como filtro de patrones espaciales comunes (*common spatial patterns*, CSP), es empleado en cada una de las sub-bandas de frecuencia, siguiendo una metodología similar al banco de filtros de patrones espaciales comunes (*filter bank common spatial patterns*, FBCSP) [129,130]. Posteriormente, las características extraídas fueron seleccionadas utilizando la optimización por enjambre de partículas (*particle swarm optimization*, PSO) [131]. Finalmente, estas características seleccionadas fueron clasificadas mediante un análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) [131]. En el modo de terapia, se utilizaron parámetros personalizados al usuario obtenidos durante la calibración, tales como las bandas de

frecuencia y los filtros espaciales seleccionados por el PSO, además de los coeficientes calculados por el LDA. En este modo en línea, cada ventana de 1 s de EEG adquirido se filtró en las bandas de frecuencias seleccionadas y con un filtro *notch*. Posteriormente, se obtuvieron las características correspondientes mediante el CSP y fueron clasificadas en dos tareas, IM o reposo. Previo a cada sesión de terapia, el sistema BCI es calibrado específicamente a cada paciente con el registro de EEG obtenido en la sesión de terapia del día anterior. Finalmente, se envía un comando vía Bluetooth desde la estación de trabajo a la órtesis robótica dependiendo de la salida del LDA, la cual se activará si la clasificación obtenida es de IM o se quedará inmóvil si ésta es de reposo. La etapa de procesamiento del sistema BCI se muestra en la Figura 7.

Para ambos grupos, cada sesión de terapia tuvo una duración aproximada de una hora y consistió en 4 corridas de 20 ensayos cada una, con un tiempo de descanso aproximado de 2 minutos entre corridas. Cada ensayo de terapia tiene la siguiente estructura temporal, mostrada en la Figura 8 [126,128]:

1. Periodo de reposo. Abarca los primeros 4 s del ensayo, en el cual se mostró en la pantalla una cruz blanca. Los pacientes fueron instruidos para permanecer en reposo física y mentalmente. A los 3 s de haber iniciado el ensayo, se reprodujo un sonido de “beep” que le informó al paciente el inicio próximo de la tarea de IM.
2. Periodo de IM. Cuatro segundos después de iniciar el ensayo, se mostró

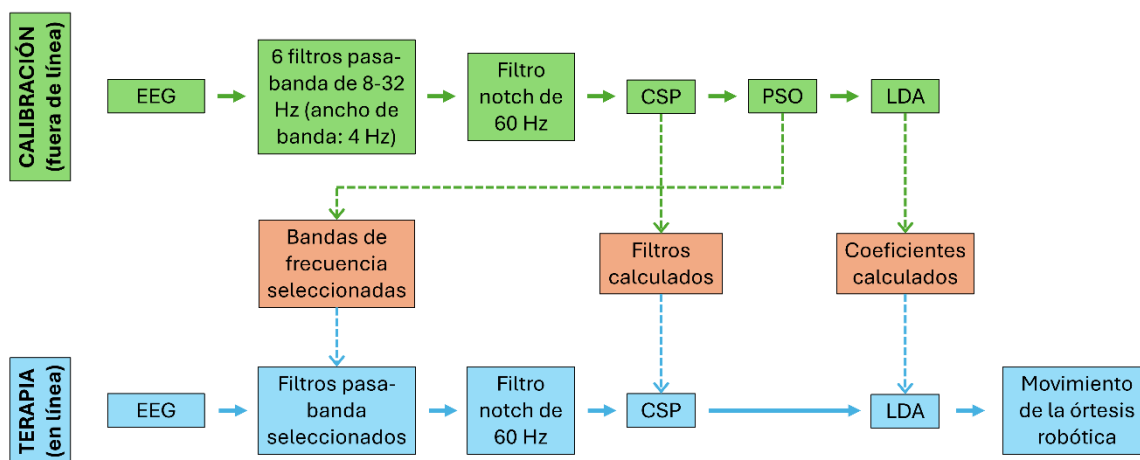


Figura 7. Etapa de procesamiento del sistema BCI en la etapa de calibración (fuera de línea) y durante las sesiones de terapia (en línea).

una flecha blanca en la pantalla apuntando hacia la dirección de la mano afectada del paciente, indicando el inicio de la IM de la mano afectada. Esta flecha tuvo una duración de 1.5 s, después de los cuales desapareció y la pantalla se mantuvo en negro durante otros 3.5 s. En este periodo, es decir, desde los 4 hasta los 9 s tras el inicio del ensayo, los pacientes intentaron realizar flexión de dedos con su mano afectada. En las sesiones de terapia del GE, el sistema BCI analiza cada ventana de 1 s de duración de las señales de EEG desde los 4 hasta los 8 s y, si detecta la IM del paciente en alguna de estas cuatro ventanas, envió una instrucción de flexión de dedos a la órtesis al 25% de su límite inmediatamente al terminar la ventana donde se detectó la IM, para un máximo de 4 de estas flexiones por ensayo. Por lo tanto, el movimiento de la órtesis se proporcionó 1 s después del inicio de la adquisición del EEG en la ventana de IM. El análisis del efecto de este tipo de retroalimentación kinestésica se encuentra en [126], mostrado también en el Apéndice A3. En cambio, en las sesiones de terapia del GC, la órtesis robótica recibió los comandos de flexión aleatoriamente al finalizar las ventanas de 1 s de duración en el periodo de 4 a 8 s de este periodo. El movimiento máximo de flexión de dedos por la órtesis robótica es de 5.5 cm [126].

3. Periodo de extensión. A los 9 s tras el inicio del ensayo, se mostró en la pantalla un fondo gris. La órtesis robótica regresó a su posición original únicamente tras flexionarse en el periodo de IM al realizar un movimiento automático de extensión completa de dedos.

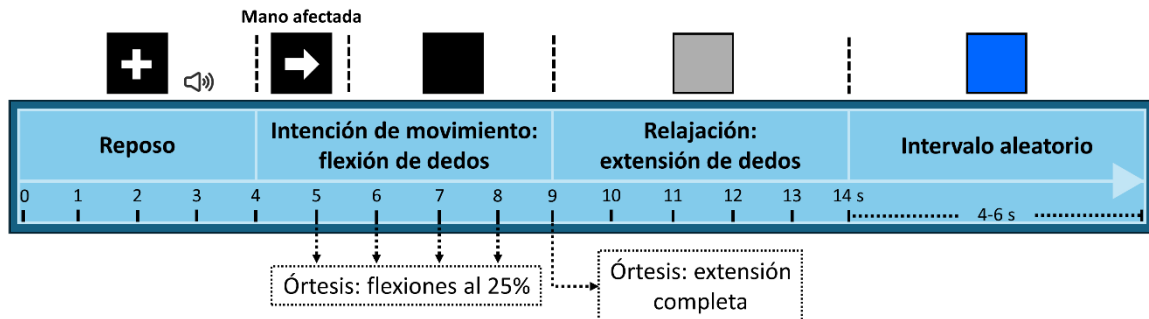


Figura 8. Estructura temporal de los ensayos en las sesiones de terapia con el sistema BCI desarrollado en el INR.

4. Intervalo aleatorio. A los 14 s se mostró en la pantalla un fondo azul con duración aleatoria entre 4 y 6 s para evitar habituación. En este periodo, el paciente tuvo permitido parpadear con mayor frecuencia, moverse y descansar.

3.3 Sesiones de evaluación

En cada una de las tres sesiones de evaluación de los pacientes, se realizaron estudios de EEG y de resonancia magnética, incluyendo secuencias de RMF y de ITD. Además, un experto clínico valoró la función sensoriomotora de extremidad superior de los pacientes por medio de la escala de FM-ES. Cada paciente fue evaluado por el mismo experto en las tres sesiones. En esta sección, se detalla la adquisición y el procesamiento de los estudios de EEG, de RMF y de ITD. Además, se presentan los índices de asimetría obtenidos de cada técnica de neuroimagen para cuantificar los cambios interhemisféricos funcionales y estructurales propiciados en el cerebro a través de ambas intervenciones.

3.3.1 Electroencefalograma

En los registros de EEG de las sesiones de evaluación se emplearon 32 electrodos activos y dos amplificadores g.USBamp interconectados de EEG. La frecuencia de muestreo utilizada fue de 256 Hz y, al igual que en las sesiones de terapia, se verificó que la impedancia de cada electrodo se mantuviera por debajo de los 5 k Ω . Dieciséis de los electrodos se colocaron en las mismas posiciones que en las sesiones de terapia. El resto de los electrodos se colocaron en las posiciones F1, FC5, FC1, CP5, CP1, P1, Fpz, Fz, CPz, Pz, F2, FC6, FC2, CP6, CP2 y P2. El electrodo de referencia y de tierra se colocaron de igual manera en la posición AFz y en el lóbulo derecho, respectivamente.

Estos registros se dividieron en 4 corridas de 20 ensayos cada una, donde los ensayos siguieron la misma estructura temporal de las sesiones de terapia. Sin embargo, la órtesis robótica no se colocó a los pacientes y, por lo tanto, no recibieron retroalimentación kinestésica. Esto permitió la evaluación de la actividad cerebral de los pacientes al realizar la IM sin involucrar el movimiento pasivo proporcionado por la órtesis robótica. Todos los pacientes fueron instruidos para realizar (o intentar realizar) continuamente flexión y extensión de dedos con su mano afectada durante el periodo de IM, abarcando desde los 4 a los 9 s en la estructura temporal de los ensayos (ver Figura 8).

El preprocesamiento de las señales de EEG se realizó en MATLAB R2021b utilizando el toolbox de FieldTrip (v20181231) [132]. El análisis de estas señales se realizó

en las bandas de frecuencia alfa y beta. Cada corrida adquirida fue preprocesada de acuerdo con los siguientes pasos:

1. Filtros temporales. Se aplicó primero un filtro pasa-altas de 7 Hz, seguido por un filtro pasa-bajas de 35 Hz y un filtro notch de 59 a 61 Hz (incluyendo el armónico de 119 a 121 Hz). Todos los filtros fueron de tipo FIR de orden 10 y fase cero.
2. Filtro espacial de análisis por componentes independientes (*independent component analysis*, ICA). Se aplicó un filtro espacial ICA para eliminar artefactos de parpadeo y de movimiento. El algoritmo seleccionado fue FastICA, de acuerdo con la implementación de FieldTrip, debido a su robustez y uso común en señales de EEG [132].
3. Filtro espacial de referencia promedio común (*common average reference*, CAR). Reduce el efecto de la colocación de la referencia en los datos de EEG [133].

Por último, se realizó una inspección visual para remover aquellos ensayos que aún después de esta etapa de filtrado presentaron artefactos excesivos.

Una vez finalizado el preprocesamiento de las señales de EEG, se analizó la asimetría en los ritmos del EEG mediante una modificación del BSI derivado por pares (*pairwise-derived BSI*, pdBSI) [55]. El pdBSI representa una métrica focalizada de las diferencias interhemisféricas entre pares de canales homólogos. Sin embargo, este índice muestra la asimetría interhemisférica existente sin proveer información acerca de cuál hemisferio cerebral tiene mayor potencia espectral de los ritmos del EEG. Por lo tanto, se obtuvo una ligera modificación de este índice. Un pdBSI direccional (d-pdBSI) puede proveer información acerca de la asimetría en los ritmos del EEG y acerca del hemisferio cerebral que tiene una mayor potencia espectral en estos ritmos. Aquí, el d-pdBSI se calculó con los pares de canales que rodean la corteza motora ipsilesional y contralesional, mostrados en la Figura 9. Estas ubicaciones abarcan los pares de canales FC5-FC6, FC3-FC4, FC1-FC2, C5-C6, C3-C4, C1-C2, CP5-CP6, CP3-CP4 y CP1-CP2. El cálculo de este índice de asimetría está dado por la Ecuación (1):

$$d - pdBSI = \frac{1}{MK} \sum_{m=1}^M \sum_{k=1}^K \frac{i_{km} - c_{km}}{i_{km} + c_{km}} \quad (1)$$

donde i_{km} y c_{km} representan la densidad de potencia espectral (*power spectral density*, PSD) promediada sobre todos los ensayos del hemisferio ipsilesional y contralesional, respectivamente, en el m -ésimo par de canales homólogos en la k -ésima frecuencia. La PSD de cada electrodo se obtuvo en cada ensayo mediante el periodograma de Welch, utilizando una ventana Hamming sin traslape de 4 s de duración tanto para el periodo de reposo (0-4 s) como para el periodo de IM (4.5-8.5 s). El electrodo izquierdo y el derecho de cada par de canales se asignó al cálculo de la PSD ipsilesional o contralesional dependiendo de la localización de la lesión de cada paciente. La PSD se promedió sobre todos los ensayos y se calculó, por separado, en las bandas alfa (8-13 Hz) y beta (14-30 Hz) en los periodos de reposo (d-pdBSI_R) y de IM (d-pdBSI_{IM}). Un valor del índice de cero indica una completa simetría en la potencia de los ritmos del EEG, mientras que un valor de +1 o -1 representan, respectivamente, una completa asimetría hacia el hemisferio ipsilesional o contralesional. En total, se calcularon 4 índices d-pdBSI al considerar las 2 ventanas temporales y las 2 bandas de frecuencia de interés.

Además, se analizó la asimetría en la actividad cortical mediante el LC [119]. Con este fin, se utilizó la ERD/ERS para cuantificar las activaciones corticales durante la IM [77]. Para esto, se obtuvo la potencia de las señales de EEG en las bandas de frecuencia de interés utilizando un análisis *wavelet* tiempo-frecuencia. Este método proporciona la energía (potencia) variante en el tiempo de una señal en cada banda de frecuencia y ofrece un mejor balance en la resolución temporal y espectral que otros métodos [134,135]. Aquí, se seleccionó la transformada compleja de Morlet (TCM) como el método *wavelet* utilizado debido a su robustez en estimaciones espectrales y a su uso cotidiano en el análisis de EEG [136–138]. Primero, se convolucionó la señal de EEG con la TCM $w(t, f_0)$, la cual tiene forma gaussiana en los dominios del tiempo (σ_t) y de la frecuencia ($\sigma_f = 1/2\pi\sigma_t$) como se describe en la Ecuación (2) [135]:

$$f: w(t, f_0) = A(e^{-t^2/2\sigma_t^2})(e^{2i\pi f_0 t}) \quad (2)$$

donde A es el factor de normalización $(1/\sigma_t\sqrt{\pi})^{1/2}$ y con una relación $f_0/\sigma_f = 6$ de la familia de *wavelets*. Posteriormente, la potencia P de la señal de EEG S_{EEG} en la frecuencia f se obtuvo mediante el módulo cuadrado de la convolución entre las TCM y la S_{EEG} , como se describe en la Ecuación (3) [135]:

$$P(t, f) = |w(t, f) \times S_{EEG}(t)|^2 \quad (3)$$

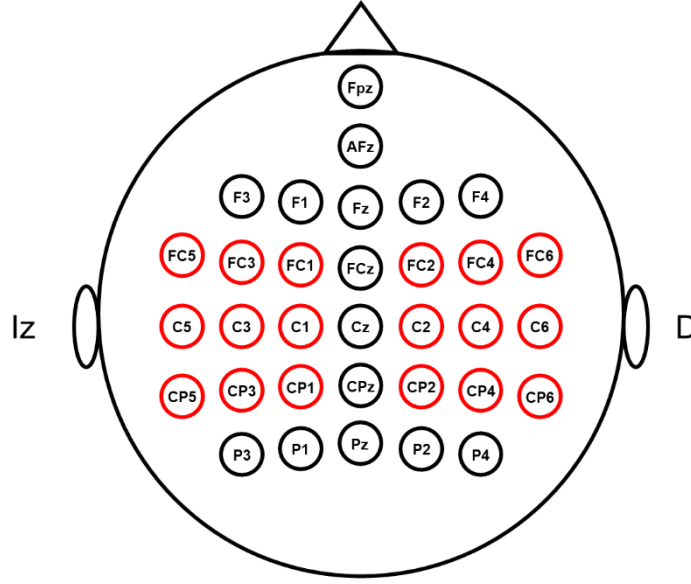


Figura 9. Electrodo de EEG utilizados en el cálculo de los índices d-pdBSI y LC marcados en rojo. Iz: izquierda; D: derecha.

Finalmente, la ERD/ERS es calculada a partir de la normalización de la potencia obtenida durante la ejecución de una tarea P_T con respecto a la potencia promedio de un periodo de referencia P_R , como se muestra en la Ecuación (4) [77]:

$$ERD/ERS = \frac{P_T - P_R}{P_R} \quad (4)$$

La ERD/ERS se calculó en las bandas de frecuencia alfa y beta, tomando como P_R el periodo de reposo de la estructura temporal de los ensayos (0-4 s) y como P_T el periodo de IM (4.5-8.5 s). La resolución temporal y en frecuencia fueron de 0.1 s y 0.5 Hz, respectivamente. Además, se obtuvo un promedio por ensayos de ERD/ERS en cada sesión de evaluación.

Una vez calculados los mapas tiempo-frecuencia de P en cada ensayo mediante la Ecuación (3), se aplicó un método de *bootstrapping* a estos. Este método permite determinar aquellas áreas en el mapa tiempo-frecuencia del periodo de IM que son significativamente diferentes del periodo de reposo, es decir, determina los valores de ERD/ERS significativos en el mapa tiempo-frecuencia [139]. La base de las técnicas de *bootstrapping* es reemplazar la distribución desconocida de una población con una distribución empírica conocida, por lo que no es necesario asumir que los datos provienen de una distribución paramétrica, como la gaussiana [139]. Este procedimiento permite utilizar el percentil t del *bootstrap* para calcular los intervalos de confianza para los valores

de ERD/ERS [140]. Un valor de ERD/ERS se considera como significativo al $100(1 - \alpha)\%$ cuando ambos extremos del intervalo de confianza de la muestra analizada son del mismo signo [139]. En este trabajo se utilizaron 1000 muestras de *bootstrap*, 0.05 como el valor crítico α y N como el número de ensayos existentes en los datos de EEG preprocesados en cada sesión de evaluación. Este *bootstrapping* se aplicó en el periodo de IM de 4.5-8.5 s de la estructura temporal de los ensayos, utilizando el periodo de reposo de 0-4 s para la normalización de la potencia.

Debido a la asociación de la desincronización en los ritmos alfa y beta del EEG con la actividad motora, el LC se calculó en las bandas de frecuencia alfa y beta únicamente con los valores de desincronización relacionada a eventos significativa (sERD) de acuerdo con la Ecuación (5) [77,119]:

$$LC = \frac{sERD_I - sERD_C}{sERD_I + sERD_C} \quad (5)$$

donde $sERD_I$ y $sERD_C$ representan la desincronización estadísticamente significativa en el hemisferio ipsilesional y contralesional, respectivamente. La sERD se definió como aquellos valores de ERD/ERS significativos (sDS) negativos. Por lo tanto, la sERD del electrodo j se calculó siguiendo la Ecuación (6):

$$sERD_j = \sum_{t=t_1}^{t_2} \sum_{\omega=\omega_1}^{\omega_2} [sDS_j(t, \omega) | sDS_j(t, \omega) < 0] \quad (6)$$

La $sERD_I$ y la $sERD_C$ fueron calculadas como la suma de los valores de la sERD obtenidos en los canales correspondientes del EEG alrededor de la corteza motora ipsilesional y contralesional, i.e., en los mismos pares de canales utilizados para obtener el d-pdBSI (ver Figura 9). Los valores de sERD fueron calculados en la ventana de tiempo de 4.5 (t_1) a 8.5 (t_2) s de la estructura temporal de los ensayos (periodo de IM) y en las correspondientes ventanas de frecuencia para las bandas alfa (8 (ω_1) a 13 (ω_2) Hz) y beta (14 (ω_1) a 30 (ω_2) Hz). Una sERD más pronunciada en el hemisferio ipsilesional o en el contralesional resultó en un LC positivo o negativo con valores máximos de +1 o -1, respectivamente, mientras que un sERD interhemisférico simétrico produjo un LC igual a cero. En total, se calculó un LC para la banda alfa y otro para la banda beta.

3.3.1.1 Efectos del preprocesamiento del EEG

En la Figura 10 se muestran ejemplos del efecto del filtro espacial ICA para remover artefactos de parpadeo de las señales de EEG. Los datos mostrados corresponden a un paciente (P13) cuya lesión se encuentra en el hemisferio derecho, causando así hemiparesia de mano izquierda. En los mapas topográficos de ERD/ERS donde no se aplicó el filtro ICA (renglón superior) se observan artefactos de parpadeo, denotados como ERD (valores negativos, tonos azules), alrededor del electrodo Fpz y en el área del lóbulo frontal, de manera pronunciada en la banda alfa (columna izquierda) y ligeramente en la banda beta (columna derecha). Además, previo a aplicar el filtro ICA se observa en la banda alfa ERD asociada a la IM de la mano afectada en el hemisferio contralesional (izquierdo) alrededor de los electrodos FC3, C3, CP3, CP1, FC3 y FC1, sobre la línea Z en el electrodo CPz y en el hemisferio ipsilesional (derecho) alrededor del electrodo C2. En cambio, la banda beta muestra ERD asociada a la IM alrededor de los electrodos C3, CP3, CP1, CPz, FC6 y C6. Posterior al filtro ICA (renglón inferior), los artefactos de parpadeo en la zona del lóbulo frontal no se encuentran presentes en ambas bandas en los mapas de ERD/ERS. Adicionalmente, en la banda alfa la ERD asociada a IM muestra un patrón más definido con una magnitud pronunciada alrededor de CP3 y CP1, y con valores de menor magnitud alrededor de FC3, FC1, C3, FCz, F4, FC4, C4 y C2. En la banda beta, la ERD producida durante la IM se muestra alrededor de los electrodos FC5, C3, CP3, CP1, CPz, FC6 y C6 tras remover los artefactos.

3.3.1.2 Datos de entrada para el cálculo de índices de asimetría del EEG

En la Figura 11 se muestra la información utilizada para calcular los índices de asimetría derivados del EEG. Los datos presentados corresponden a un paciente (P3) con lesión en el hemisferio derecho y, por lo tanto, hemiparesia izquierda. Los espectros de potencia obtenidos mediante el espectrograma de Welch en los canales C3, Cz y C4 tanto para el periodo de reposo como para el periodo de IM con la mano afectada se muestran en la Figura 11a. La potencia total calculada en las bandas de frecuencia alfa y beta se utilizaron para calcular los respectivos índices d-pdBSI. En esta subfigura se observa que el PSD obtenido en el periodo de reposo (rojo) tiene una mayor amplitud que el obtenido durante el periodo de IM (azul), principalmente en el electrodo C3 y en las bandas de frecuencia alfa y beta baja (14 a 22 Hz). Por otra parte, en la Figura 11b se muestran los mapas tiempo-frecuencia de ERD/ERS de estos mismos canales durante la IM de la mano afectada del paciente. Aquí, se presentan encerrados en líneas sólidas negras aquellos

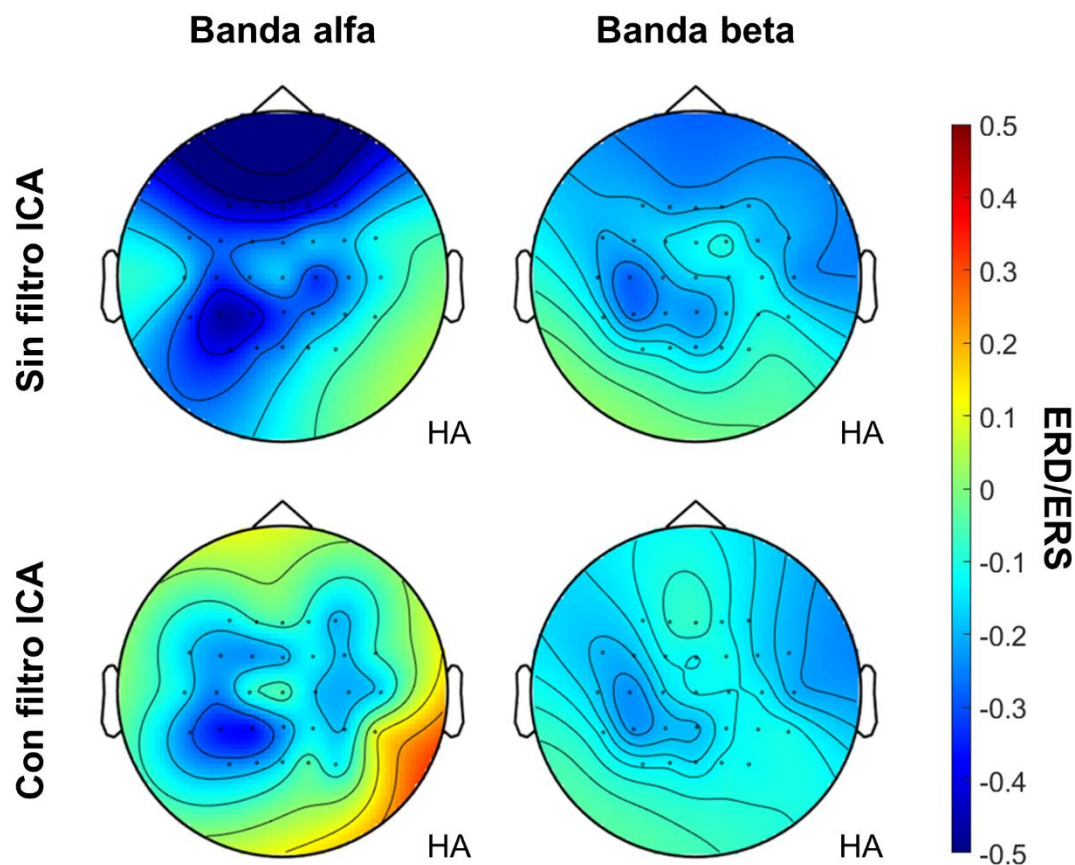


Figura 10. Mapas topográficos de ERD/ERS obtenidos antes (renglón superior) y después (renglón inferior) de incluir el filtro ICA en el preprocesamiento de los datos de EEG. La ERD/ERS se calculó en el periodo de 4 a 9 s del periodo de IM de los ensayos en una sesión de evaluación de un paciente (P13), cuyo hemisferio afectado (HA) es el hemisferio derecho. Tonos azules (valores negativos) denotan ERD y tonos rojos (valores positivos) indican ERS.

píxeles de los mapas tiempo-frecuencia que denotan sERD dentro del periodo de IM utilizado para el cálculo de los LC (4.5 a 8.5 s, delimitado por las líneas sólidas rojas). En esta subfigura se observa la sERD producida durante la ejecución de la tarea motora con la mano afectada, principalmente en los electrodos C3 y C4, siendo ésta más pronunciada en el canal contralesional (C3).

3.3.2 Resonancia magnética

En cada sesión de evaluación se adquirieron distintas secuencias de resonancia magnética a los pacientes, incluyendo una secuencia anatómica T1, dos secuencias BOLD y una secuencia de difusión. Previo al inicio del estudio, los pacientes recibieron instrucciones acerca de las tareas a realizar, se colocaron cojines alrededor de la cabeza de los pacientes para minimizar su movimiento y se les indicó que mantuvieran inmóvil su cabeza, hombros y codos en todo momento.

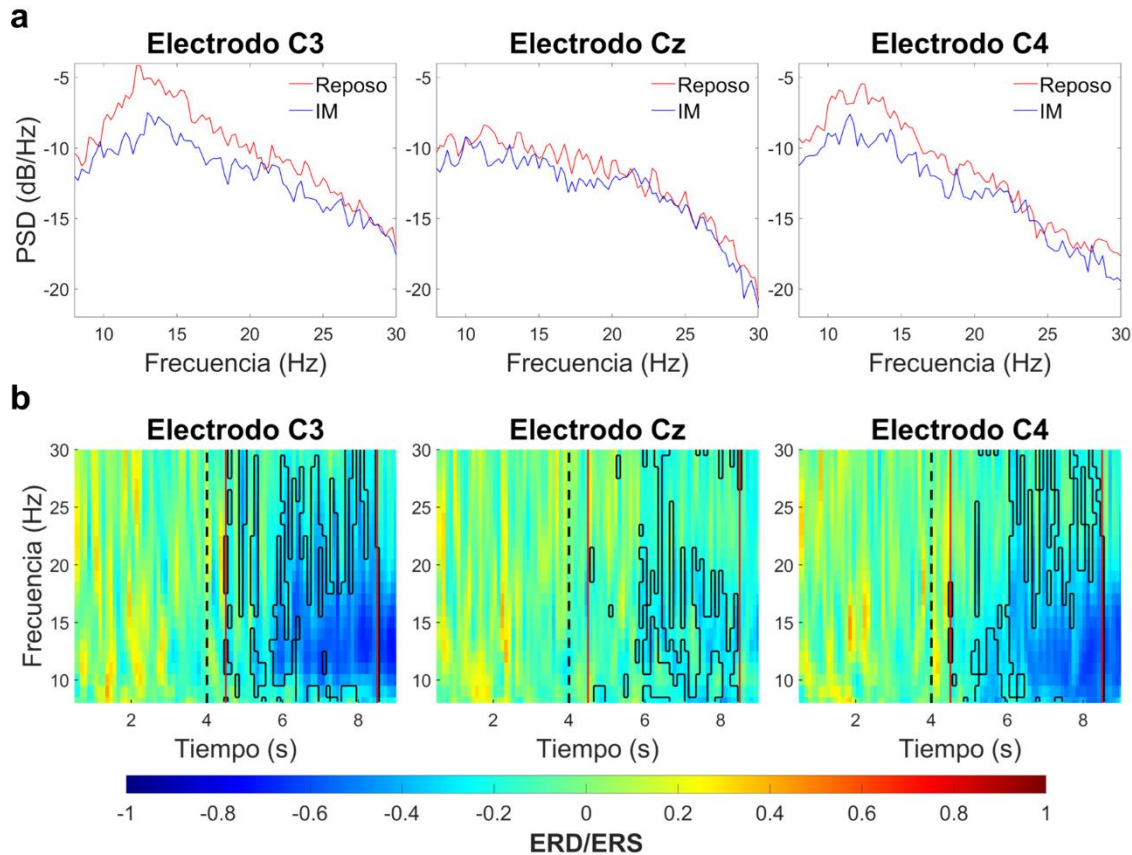


Figura 11. Datos extraídos de los canales C3, Cz y C4 para calcular los índices de asimetría derivados del EEG de un paciente (P3) con lesión por EVC en el hemisferio derecho: (a) PSD obtenido del periodo de reposo (rojo) y del periodo de IM (azul) mediante el espectrograma de Welch, y (b) mapas tiempo-frecuencia de ERD/ERS donde la sERD obtenida en la ventana de interés (líneas rojas sólidas), ubicada posterior al inicio de la IM (línea punteada negra), se encuentra encerrada (líneas sólidas negras). La ERD se muestra en tonos azules (valores negativos) y la ERS en tonos rojos (valores positivos).

La adquisición de las imágenes de resonancia magnética se realizó en un equipo de 3T Philips Ingenia con una antena para cabeza de 16 canales. Los parámetros de las secuencias adquiridas fueron: a) imágenes anatómicas T1: secuencia de eco de gradiente, dimensión del vóxel = 1x1.5x1 mm, tiempo de repetición (*time of repetition*, TR) = 6.8 ms, tiempo de eco (*time of echo*, TE) = 3.5 ms, ángulo de inclinación = 8°, campo de visión (*field of view*, FOV) = 240 mm, tamaño de la matriz = 240x240, número de cortes = 220, grosor del corte = 1 mm y ancho de banda = 221.3 Hz/Px; b) secuencias BOLD: técnica eco-planar (*eco-planar imaging*, EPI) de disparo único, alineadas en la orientación axial, dimensión del vóxel = 2.38x2.4x4 mm, TR = 3000 ms, TE = 35 ms, ángulo de inclinación = 90°, FOV = 230 mm, tamaño de la matriz = 96x96, número de cortes = 36, grosor del corte = 4 mm y espacio entre cortes = 0 mm; y c) secuencia de difusión (ITD): técnica eco de giro (*spin echo*, SE) - EPI de disparo único, dimensión del vóxel = 2.5x2.5x2.5 mm, TR = 4035 ms, TE = 83 ms,

ángulo de inclinación = 90° , FOV = 224 mm, tamaño de la matriz = 90×90 , número de cortes = 72, grosor del corte = 2.5 mm, direcciones de difusión = 15, dirección de codificación de fase (*phase encoding*, PE) = anterior a posterior, valor $b = 800 \text{ s/mm}^2$, una imagen b_0 ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) y ancho de banda = 2108.1 Hz/Px.

Las dos secuencias BOLD adquiridas en cada estudio involucraron, por separado, tareas de movimiento con ambas manos. La primera secuencia involucró movimiento de la mano no afectada mientras que la segunda secuencia consistió en IM de la mano afectada. En este trabajo se muestra el análisis de la secuencia con tareas de movimiento de la mano afectada para evaluar las activaciones neuronales asociadas a la IM de los pacientes. Esta secuencia siguió un diseño en bloques conformado por seis bloques de reposo y seis bloques de tarea alternados, donde cada bloque tuvo una duración de 30 s. Dado el TR de 3 s en las secuencias BOLD, se adquirieron 10 volúmenes cerebrales en cada uno de los bloques para un total de 120 volúmenes por secuencia. En los bloques de tarea, los pacientes intentaron realizar movimientos continuos de flexión y extensión de dedos con su mano afectada.

Se emplearon guías visuales para proporcionar indicaciones durante la secuencia BOLD a los pacientes: 1) una cruz blanca sobre un fondo negro (bloque de reposo), donde el paciente debe adquirir un estado físico y mental de reposo; y 2) una flecha blanca sobre un fondo negro (bloque de tarea), la cual apunta hacia la extremidad superior afectada con la que el paciente debe realizar la tarea de movimiento. Estas guías se presentaron de manera automatizada al inicio de cada bloque al sincronizar pulsos enviados por el resonador con un programa implementado en el software de PsychoPy (v2021.2.5, *Open Science Tools Ltd.*) mediante la interfaz *MiniUSB Trigger* (*Current Designs*). Las guías visuales se mostraron a los pacientes durante los primeros 1.5 s de cada bloque y, posteriormente, se sustituyeron con una imagen plana con fondo negro por el resto de la duración del bloque. Estas guías se proyectaron desde afuera del cuarto del resonador mediante un proyector, una pantalla y un sistema de espejos. En la Figura 12 se encuentra un diagrama del diseño en bloques utilizado en la secuencia BOLD. De manera representativa, se muestra la instrucción visual correspondiente en la totalidad de cada bloque.

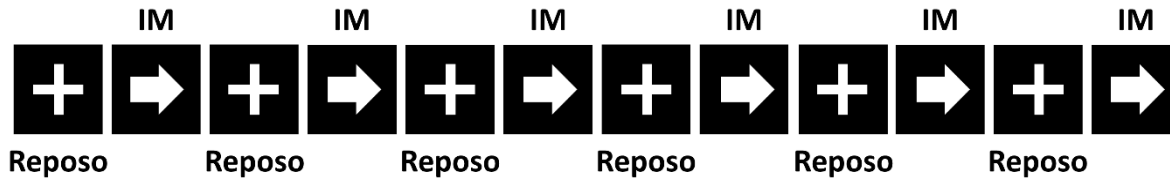


Figura 12. Diseño en bloques utilizado en la secuencia BOLD. Los pacientes realizaron (intentaron realizar) flexión y extensión continua de dedos con su mano afectada. Aquí, se muestra un ejemplo donde la mano afectada del paciente es la derecha.

3.3.2.1 Procesamiento de las imágenes de resonancia magnética funcional

Para procesar las imágenes de RMF se utilizó el software de FSL (v6.0.4, *FMRIB's Software Library, Oxford University*) [141]. En la Figura 13 se muestra un esquema de procesamiento y análisis de esta secuencia. El preprocesamiento de las secuencias obtenidas en las sesiones de evaluación consistió en:

1. Realineación. Cada volumen cerebral se realinea al volumen de referencia con la herramienta MCFLIRT mediante registros de cuerpo rígido (rotaciones y traslaciones) de 6 grados de libertad, lo que reduce variaciones por movimiento del paciente. El volumen de referencia puede ser cualquier volumen cerebral adquirido. Aquí, se seleccionó como referencia el volumen intermedio de la secuencia BOLD, es decir, el volumen número 60 [142].
2. Detección de *outliers*. Se determinan aquellos volúmenes que representan puntos atípicos en la adquisición. Esto es, se definen los puntos temporales en los que la señal BOLD cambió abruptamente de un volumen a otro debido a un movimiento súbito [142].
3. Suavizado. Se aplica un suavizado espacial gaussiano (*full width at half maximum* (FWHM) de 5mm) a cada volumen adquirido por separado para reducción de ruido con la herramienta SUSAN. Este proceso permite disminuir el ruido relacionado a cambios de intensidad en regiones contiguas de vóxeles en las imágenes. El suavizado solamente se realizó en vóxeles con información de tejido cerebral [143].
4. Filtrado temporal. Filtro pasa-altas gaussiano de 90 s (0.011 Hz) para remover artefactos de baja frecuencia, como el *drifting* de la señal BOLD [144].

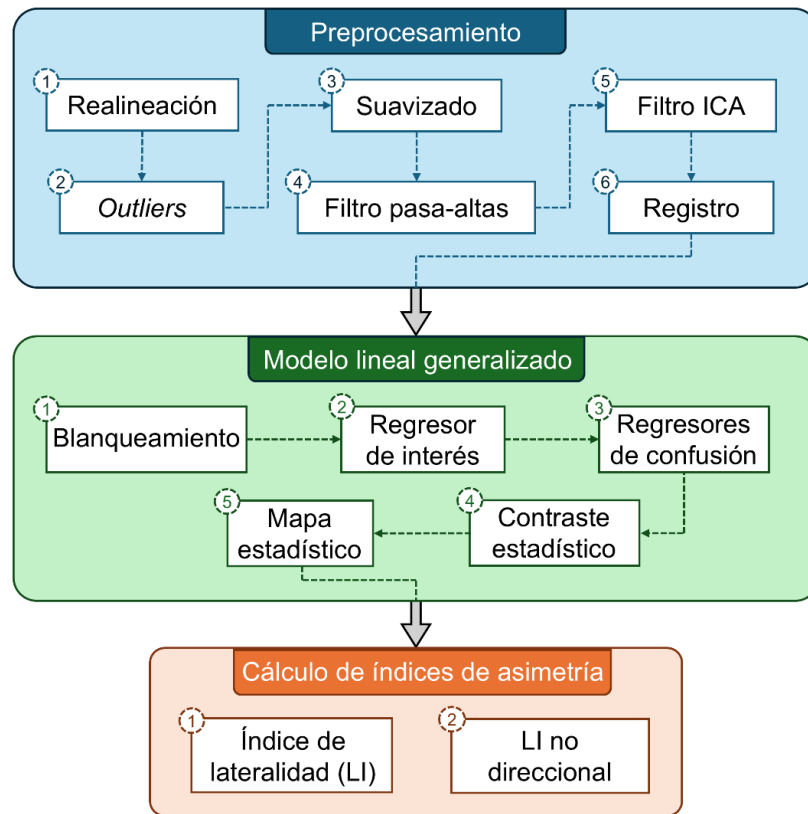


Figura 13. Esquema del procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas en los estudios de resonancia magnética funcional. ICA: Análisis por componentes independientes.

5. Filtrado espacial ICA probabilístico. Empleado para remover artefactos residuales de movimiento y de otras fuentes de ruido. Aquí, los volúmenes se descomponen en mapas espaciales y series de tiempo por medio de una concatenación temporal. El número de componentes independientes en cada secuencia BOLD es definido automáticamente por estimadores Bayesianos de dimensionalidad. Posteriormente, la reducción de dimensiones se realizó mediante un análisis por componentes principales (*principal component analysis*, PCA) [145]. Los componentes independientes fueron catalogados como relacionados a señal de interés o artefactos siguiendo las recomendaciones señaladas en [146], incluido en el Apéndice A4.
6. Registro. Para analizar las imágenes de los pacientes, considerando la variabilidad existente en la anatomía cerebral, es necesario transformar las imágenes BOLD a un espacio estándar uniforme donde las regiones anatómicas coincidan espacialmente, como el espacio MNI152. Las

imágenes se alinearon al espacio estándar MNI152 mediante un proceso multi-etapa [142]:

- a. Registro lineal: Las imágenes funcionales (Func) y las imágenes anatómicas T1 (T1) fueron segmentadas para extraer el tejido cerebral y remover el cráneo (*skull-stripping*) con la herramienta BET [147], denotadas como “FuncCerebro” y “T1Cerebro”, respectivamente. Posteriormente, la imagen “FuncCerebro” se alineó a “T1Cerebro” con la herramienta FLIRT utilizando la función de costo *boundary-based registration* (BBR) [148].
- b. Registro no lineal: La imagen T1, sin remover el cráneo, fue alineada con la herramienta FNIRT a la imagen T1 con cráneo (resolución de 2mm) en espacio MNI152 proporcionada en el software de FSL.
- c. Combinación de registros: Las matrices de transformación obtenidas tras los registros lineal y no lineal se combinaron en una sola matriz (Func2Est), la cual permite alinear imágenes desde el espacio funcional al espacio estándar MNI152.
- d. Inversión de transformación: Se calculó la matriz inversa de Func2Est. Esta nueva matriz (Est2Func) permite alinear imágenes desde el espacio estándar al espacio funcional.

Una vez finalizado el preprocesamiento, se realizó el análisis estadístico de primer nivel, es decir, el análisis intrasujeto. Este proceso consiste en comparar los bloques de reposo con los bloques de tarea para determinar el nivel de actividad neuronal, definida en términos de valores estadísticos, del paciente durante la ejecución de la tarea motora. Para esto, se define un modelo lineal generalizado (MLG) para realizar la correspondiente prueba estadística con los siguientes pasos [143]:

1. Blanqueamiento de datos. Elimina efectos de correlación temporal.
2. Definir el regresor de interés. Modelo de los efectos de la tarea realizada por el paciente. En la Figura 14 se muestra un ejemplo de la forma de onda de este regresor. Primero, se modeló la función de respuesta hemodinámica (FRH) como una función doble-gamma (Figura 14a), buscando modelar el sobretiro positivo al inicio de un bloque de tarea y el sobretiro negativo al inicio de un bloque de reposo, como sucede en la señal BOLD. Posteriormente, se definió una forma de onda base (ideal) representativa del

diseño en bloques utilizado (Figura 14b): forma de onda cuadrada, con seis segmentos de reposo y seis de tarea alternados, cada uno con una duración de 30 s. Finalmente, se realizó la convolución entre el modelo de la FRH y el diseño en bloques para así generar el regresor de interés (Figura 14c).

3. Definir los regresores de confusión. Estos regresores remueven efectos no deseados que aún se encuentren presentes en los datos:
 - a. Regresor de retraso temporal (derivada temporal). Agrega una fracción de la derivada temporal del regresor de interés, equivalente a desfasar ligeramente en el tiempo la forma de onda. Una derivada temporal permite el ajuste del modelo aun cuando el momento de aparición de la respuesta no es exacto; por ejemplo, si la respuesta aparece poco antes o después del punto temporal especificado por el regresor original. Esto fue relevante con el regresor de interés para compensar las diferencias temporales entre la FRH real y la modelada conforme ésta se ajustó vóxel a vóxel, lo que permitió incluir diferencias locales en la FRH.
 - b. Regresores de parámetros de movimiento: Obtenidos durante la realineación en el preprocesamiento y remueven efectos residuales de movimiento. En total, se incluyeron 24 de estos regresores [149]: 3 de rotación y 3 de traslación (cada una sobre los ejes principales), la derivada temporal de estos 6 regresores, y el cuadrado de los 12 regresores antes mencionados. El cuadrado de los regresores resalta los efectos que se desean modelar o remover.
 - c. Regresores de volúmenes *outliers*: Agregados para considerar cambios abruptos en la señal BOLD causados por artefactos importantes de movimiento. Al ser incluidos en el MLG, removieron el efecto de estos volúmenes del análisis sin efectos adversos en las pruebas estadísticas.
4. Definir el contraste estadístico. Determinar el o los regresores que se desean comparar estadísticamente en el MLG. El contraste utilizado permitió analizar los cambios en la respuesta hemodinámica durante la secuencia BOLD, es decir, el MLG mostró únicamente los efectos representados por el regresor de interés tras remover los efectos de los regresores de confusión.

5. Generar el mapa espacial estadístico. Cada regresor produjo una imagen de estimación de parámetro (EP) bajo el MLG. El MLG es una combinación lineal de los EPs que busca representar, con el mínimo error posible, los datos de la señal BOLD en cada vóxel. Por lo tanto, cada EP indicó el grado en el que la forma de onda representada por el regresor se ajustó a cada vóxel de los datos; mientras mayor sea el valor estimado, mayor será la representación de los datos por este regresor. Para una forma de onda cuadrada base, tal como ocurre con el regresor de interés, la EP es equivalente a la imagen de diferencia media entre los bloques de reposo y de tarea. Para producir el mapa espacial estadístico, se aplicó el contraste definido en el punto 4 para remover los efectos de los regresores confusores, representando así únicamente los efectos del regresor de interés. Posteriormente, la imagen EP asociada al regresor de interés se convirtió a una imagen de estadístico T (imagen T) tras dividirla entre su desviación estándar, obtenida del ruido residual después de ajustar el MLG completo. Finalmente, la imagen T se transformó a un estadístico Z (imagen Z) por medio de una transformación estadística estándar.

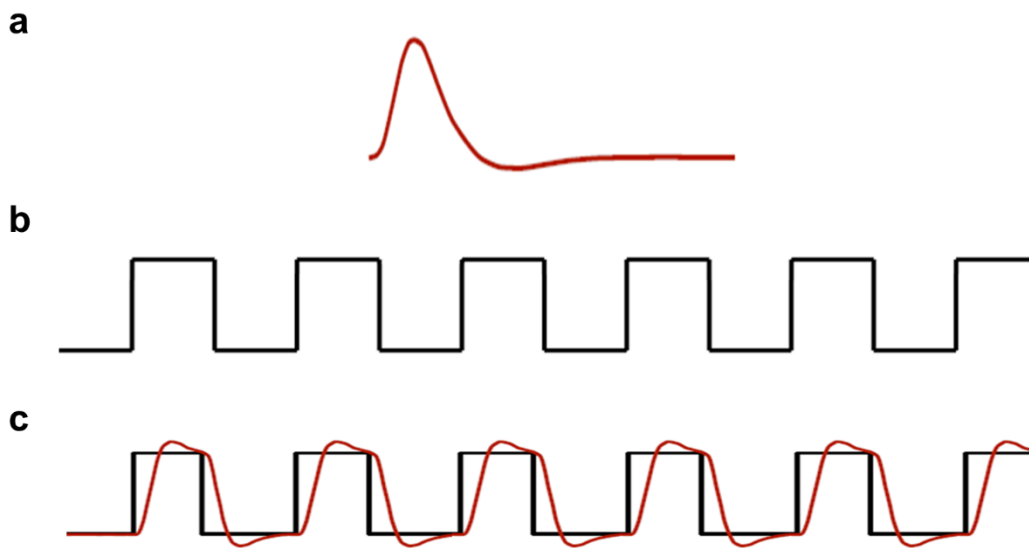


Figura 14. Diagrama del regresor de interés y de las formas de onda utilizadas en su diseño: (a) función de respuesta hemodinámica doble-gamma, (b) diseño en bloques (respuesta ideal), (c) regresor de interés (rojo) obtenido tras la convolución de la respuesta hemodinámica y el diseño en bloques montado sobre la respuesta ideal.

Una vez obtenido el mapa espacial estadístico, se calculó un LI para determinar la dominancia hemisférica de los pacientes cuando intentan mover su mano afectada, es decir, para determinar aquel hemisferio que presenta un mayor nivel de actividad neuronal durante la ejecución de la tarea motora. Este índice de asimetría está dado por la Ecuación (7):

$$LI = \frac{Z_I - Z_C}{Z_I + Z_C} \quad (7)$$

donde Z_I y Z_C representan la suma de todos los valores z positivos en RI sobre el hemisferio ipsilesional y el contralesional, respectivamente. Se utilizó el cambio en la intensidad de la señal para calcular el LI debido a variabilidad inter-sujeto en los niveles de activación neuronal y a que es menos sensible a diferencias causadas por ruido que métricas basadas en valores z umbralizados [57,104,105]. La suma de los valores z se realizó en RI específicas asociadas a actividad motora que han sido utilizadas en estudios relacionados [150–152]. Estas regiones seleccionadas, mostradas en la Figura 15, son: los giros pre- y post-centrales, el área motora suplementaria, el opérculo rolándico, el núcleo lenticular (putamen y globo pálido), el cerebelo y el tálamo. Estas áreas anatómicas están descritas en el atlas AAL3 [153], con excepción del tálamo, el cual se encuentra definido en una sola región en el atlas AAL2 [154]. Las RI de los atlas anatómicos se encuentran en el espacio estándar MNI152 y fueron registradas al espacio original (espacio funcional) de los mapas estadísticos Z . Para esto, se empleó un registro no lineal utilizando la transformada inversa (Est2Func) obtenida en el paso 6d del preprocesamiento de las imágenes BOLD.

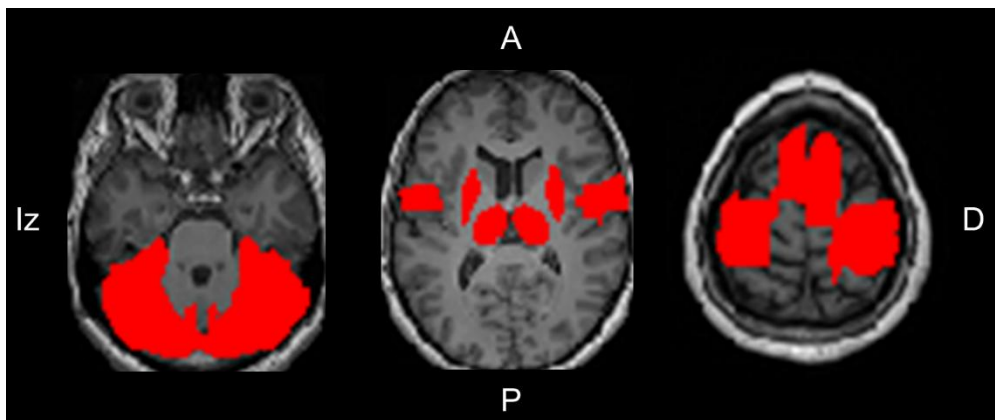


Figura 15. Regiones de interés asociadas a tareas de control motor utilizadas en el cálculo del LI marcadas en rojo. A: anterior; Iz: izquierda; D: derecha; P: posterior.

Tras considerar el área de la lesión de cada paciente, se combinaron las RI registradas por hemisferio para obtener una máscara binaria para el hemisferio ipsilesional y otra para el hemisferio contralesional. Las RI del cerebelo sobre el hemisferio ipsilesional se incluyeron en la máscara del hemisferio contralesional, y viceversa, para considerar la decusación del tracto piramidal a nivel cerebelar [155]. Estas máscaras se aplicaron a los mapas estadísticos Z para así obtener la sumatoria de los valores z de todos los vóxeles ubicados en el área de control motor definida en el hemisferio ipsilesional (Z_I) y contralesional (Z_C). El LI puede tomar valores entre -1 y 1, indicando una mayor dominancia hemisférica cuando el paciente intenta mover su mano afectada en el hemisferio contralesional o en el ipsilesional, respectivamente. Un LI con valor de 0 señala un patrón bilateral, o simétrico, de las activaciones neuronales producidas. En el Apéndice B se muestra un ejemplo de las activaciones observadas y los LI calculados en los estudios de RMF de un paciente.

Por otra parte, se calculó un LI no direccional (nd-LI) para evaluar si el grado de lateralización de la actividad neuronal asociada al movimiento de la mano afectada de los pacientes cambió debido a mecanismos de neuroplasticidad inducidos por las intervenciones. Este índice se calculó de acuerdo con la Ecuación (8):

$$nd - LI = \left| \frac{Z_I - Z_C}{Z_I + Z_C} \right| \quad (8)$$

El nd-LI tomó un valor de 1 si la actividad neuronal se lateralizó completamente hacia un hemisferio o un valor de 0 si ésta se distribuyó equitativamente en ambos hemisferios. Esta métrica del grado de lateralización se calculó en cada región anatómica definida para ambos hemisferios, i.e. en cada par homólogo de RIs, en el atlas AAL3 [153], tomando en cuenta las mismas consideraciones hemisféricas para crear las máscaras binarias utilizadas en el cálculo del LI.

3.3.2.1.1 Efectos del preprocesamiento de RMF

El efecto del filtro probabilístico espacial ICA y de los 24 regresores de movimiento incluidos en el MLG se muestra en la Figura 16. Las imágenes mostradas de RMF corresponden a un paciente (P14) con hemiparesia izquierda. Para facilitar la visualización de los efectos del procesamiento, en esta figura se presentan las activaciones significativas (umbral de definición de agrupación (*cluster*): valor $z = 3.1$, significancia estadística de *cluster*: $p < .05$, corregida por *family-wise error*) producidas cuando el paciente realizó la

tarea motora con su mano afectada. En la Figura 16a se muestran las activaciones significativas encontradas con el MLG completo sin aplicar el filtro ICA, donde se observa un nivel alto de activaciones en los cortes a nivel cerebelar (renglón superior), con patrones de anillo (en la periferia del tejido cerebral) asociados a artefactos de movimiento, y en los cortes axiales de la corteza motora (renglón inferior), con patrones bilaterales y fuera del tejido cerebral. En la Figura 16b se encuentran las activaciones significativas obtenidas con el MLG completo tras incluir el filtro ICA en la etapa de preprocesamiento. Aquí, las activaciones en los cortes de la corteza motora se focalizan únicamente en el hemisferio ipsilesional (derecho) sobre tejido cerebral, mientras que los patrones de anillo y artefactos de movimiento fueron removidos de los cortes cerebelares para mostrar activaciones principalmente sobre el hemisferio contralesional (izquierdo). Finalmente, en la Figura 16c se encuentran las activaciones significativas obtenidas sin incluir los 24 regresores de movimiento en el MLG tras aplicar el filtro ICA en la etapa de preprocesamiento. En comparación con la Figura 16b, esta subfigura muestra un mayor número de activaciones distribuidas en *clusters* pequeños asociados a artefactos residuales de movimiento en los cortes de la corteza motora en ambos hemisferios y sobre la fisura longitudinal cerebral. Además, los cortes cerebrales muestran aún patrones de anillo y un mayor número de activaciones en *clusters* pequeños sobre el tejido cerebral.

3.3.2.1.2 Datos de entrada para el cálculo de índices de asimetría de RMF

Los índices de asimetría se calcularon utilizando los valores estadísticos z positivos obtenidos tras incluir el filtro ICA en el preprocesamiento y aplicar el MLG completo, es decir, incluyendo los 24 regresores de movimiento. En este trabajo no se utilizó el número de vóxeles con actividad significativa para este cálculo debido principalmente a variabilidad inter-sujeto en los niveles de activación neuronal [57,104]. En la Figura 17 se muestra un ejemplo de un paciente (P15) con hemiparesia derecha cuyo nivel de activación no superó los umbrales estadísticos (Figura 17a), sin embargo, fue posible cuantificar la dominancia hemisférica al realizar la IM mediante el cambio en la intensidad de la señal BOLD (Figura 17b). Al utilizar todos los valores estadísticos z positivos, las activaciones observadas en áreas cerebrales cercanas a la corteza motora ipsilesional (izquierda) permitieron el cálculo de los índices de asimetría.

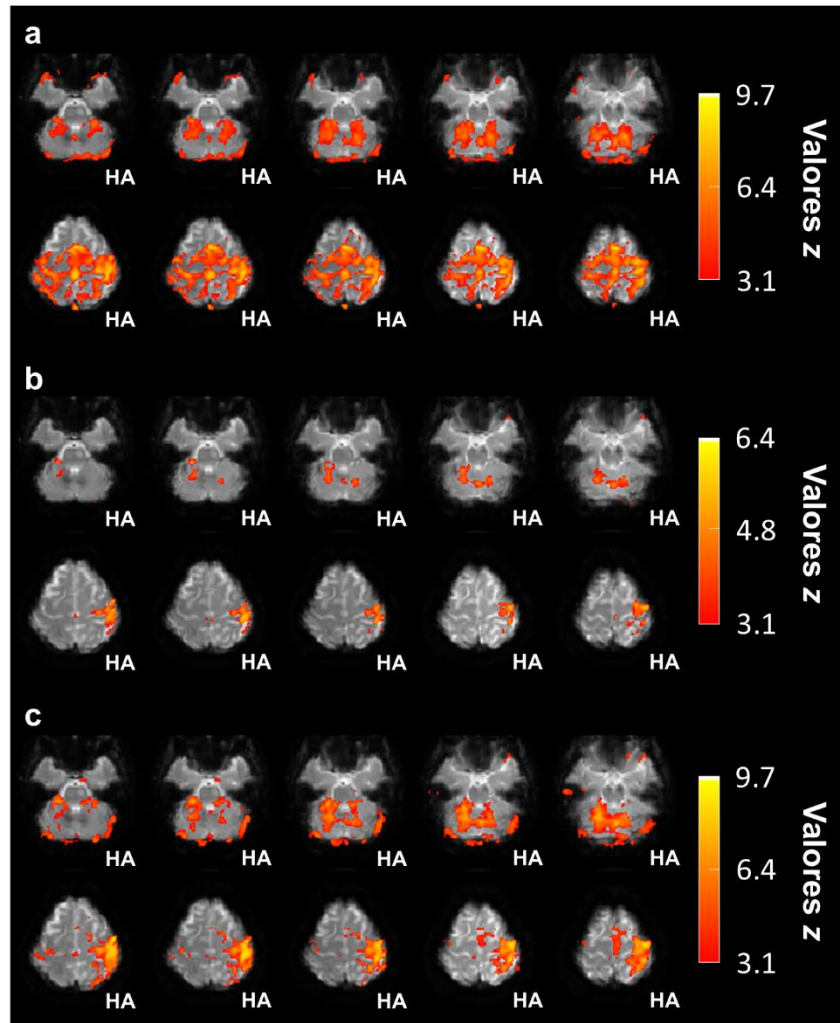


Figura 16. Mapas de activaciones significativas obtenidas durante un estudio de RMF de un paciente (P14) cuyo hemisferio afectado (HA) es el derecho: (a) activaciones generadas por el MLG completo sin aplicar el filtro ICA en el preprocesamiento, (b) activaciones producidas por el MLG completo tras aplicar el filtro ICA en el preprocesamiento, y (c) activaciones obtenidas por el MLG sin incluir los 24 regresores de movimiento tras aplicar el filtro ICA en el preprocesamiento.

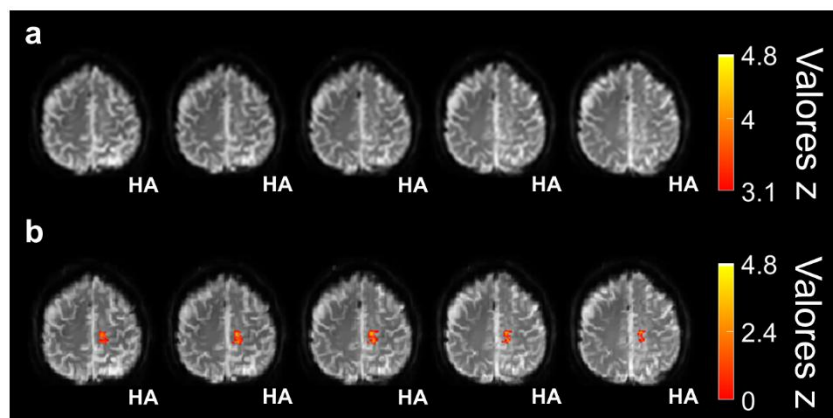


Figura 17. Mapas de activaciones obtenidos durante un estudio de RMF de un paciente (P15) cuyo hemisferio afectado (HA) es el hemisferio izquierdo: (a) mapa sin activaciones significativas, y (b) mapa con todos los valores z positivos obtenidos.

3.3.2.2 Procesamiento de imagenología de tensor de difusión

Para procesar las secuencias de ITD se utilizó el software FSL (v6.0.4) [141]. En la Figura 18 se muestra el esquema de procesamiento y análisis de esta secuencia de difusión. El preprocesamiento de las imágenes de difusión, donde la cuarta dimensión se conforma por la imagen b_0 y las 15 direcciones de gradiente de difusión, consistió en dos etapas:

1. Corregir distorsiones causadas por corrientes de Eddy. Estos artefactos asociados al campo magnético del resonador se corrigieron mediante una serie de registros lineales entre los volúmenes adquiridos con una imagen referencia [156]. Esto se realizó con la herramienta EDDY de FSL donde se modela la señal de difusión con un proceso Gaussiano [156,157]. El modelado asume que la señal varía suavemente en función del valor b y de la dirección del gradiente de difusión, y usa combinaciones lineales de los datos adquiridos para predecir una imagen “referencia” sin distorsiones por corrientes de Eddy [157]. Aquí, se utilizaron 1000 vóxeles para estimar, mediante una interpolación con *spline*, los hiperparámetros del proceso Gaussiano necesarios para definir el suavizado de los datos (*smoothness*), un modelo de primer (lineal) y segundo (cuadrático) nivel para las corrientes de Eddy, y 5 iteraciones para buscar la convergencia del algoritmo.
2. Corrección por movimiento. La herramienta EDDY corrigió artefactos de movimiento en los volúmenes de difusión de manera simultánea a las correcciones por corrientes de Eddy mediante los registros no lineales realizados [156]. La rotación producida por estos registros o realineaciones se incluyó en la dirección de los gradientes de difusión originales para considerar estas correcciones en el posprocesamiento de las imágenes.

Una vez obtenidas las imágenes de difusión corregidas, se realizaron los siguientes pasos como parte del posprocesamiento:

1. Cálculo del tensor de difusión. Mediante la herramienta DTIFIT, se calculó el TD en cada vóxel de las imágenes [58,158]. Este tensor proporciona información acerca de la magnitud y la dirección del movimiento (difusión) de las moléculas de agua.

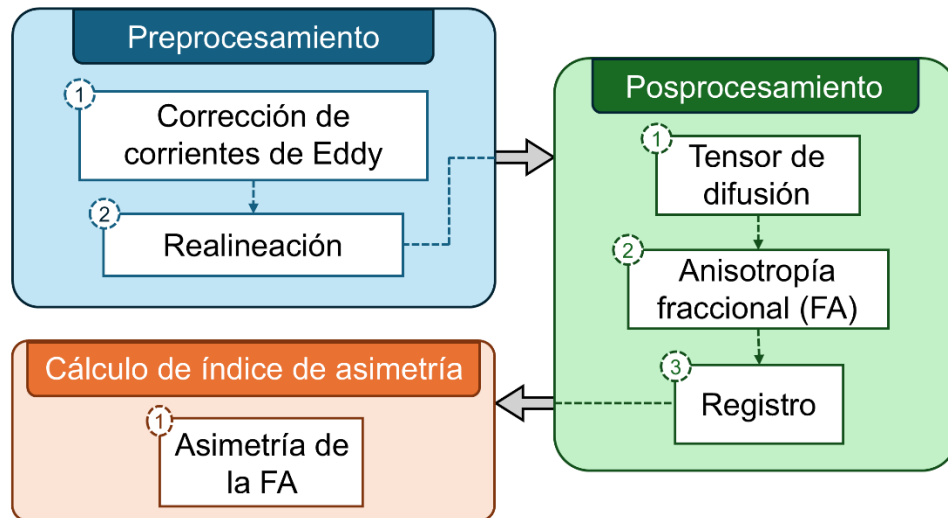


Figura 18. Esquema del procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas en los estudios de imagenología de tensor de difusión.

2. Cálculo de mapas de FA. Con los valores propios obtenidos por el TD, se calculó la FA en cada vóxel para generar mapas 3D de FA para cada paciente y sesión de evaluación.
3. Obtener transformación para registro al espacio estándar. Mediante un registro no lineal, se obtuvo la transformación requerida (Dif2Est) para que el mapa de FA pase del espacio original (espacio de difusión) de cada paciente al espacio estándar (MNI152), tomando como imagen de referencia el template “FMRIB58_FA_1mm” proporcionado en FSL. Esta realineación permite el análisis estructural cerebral de los pacientes tras considerar la variabilidad en la anatomía del cráneo. Este registro no lineal tomó como inicialización un registro lineal entre estas mismas imágenes.
4. Obtener transformación para registro al espacio de difusión. Se obtuvo la transformación inversa (Est2Dif) de Dif2Est requerida para pasar del espacio estándar al espacio de difusión de cada paciente en cada sesión de evaluación.

Para obtener información de un área anatómica en particular de los mapas de FA, se utilizaron RI definidas en el atlas “*JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels*”, incluido en FSL [159]. Las RI se encuentran en el espacio estándar y abarcan la corona radiada superior, el brazo posterior de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral y áreas del TCE ubicadas a nivel cerebelar [159]. Estas regiones se combinaron por hemisferio cerebral para crear una aproximación del TCE en el hemisferio ipsilesional y en el contralesional tal como

se observa en la Figura 19. Ambas representaciones del TCE se binarizaron para crear máscaras que permitan extraer información de los mapas de FA acerca de la integridad de estos tractos de materia blanca. Para esto, se siguieron los siguientes pasos:

1. Transformar las RI del atlas anatómico al espacio de difusión mediante un registro no lineal utilizando la transformación Est2Dif.
2. Dadas las máscaras de los TCE en el espacio de difusión, definir la máscara del TCE ipsilesional y contralesional de acuerdo con la ubicación de la lesión de cada paciente.
3. Aplicar las máscaras del TCE ipsilesional y contralesional al mapa de FA.
4. Extraer los valores de FA de cada vóxel ubicado dentro de cada máscara.
5. Promediar los valores de FA en cada una de las máscaras para obtener la FA promedio en el TCE del hemisferio ipsilesional y del contralesional.

Una vez calculados los valores promedio de FA en los TCE de ambos hemisferios, se obtuvo el índice aFA para cuantificar las diferencias interhemisféricas de la integridad estructural de materia blanca. Este índice fue utilizado debido al acotamiento de los posibles valores que éste puede tomar, facilitando su interpretación [102]. La aFA fue calculada mediante la Ecuación (9) [58]:

$$aFA = \frac{FA_I - FA_C}{FA_I + FA_C} \quad (9)$$

donde FA_I y FA_C representan la FA promedio en el TCE ipsilesional y contralesional, respectivamente. De manera similar al LI, la aFA indica una mayor integridad estructural en el TCE del hemisferio ipsilesional o del contralesional si ésta toma valores positivos o negativos, respectivamente [58].

3.3.2.2.1 Efectos del preprocesamiento de ITD

En la Figura 20 se muestran los mapas de FA derivados del TD obtenido de las imágenes de ITD sin aplicar la corrección por movimiento y por corrientes de Eddy (Figura 20a), y tras realizar esta corrección (Figura 20b). Los mapas de FA corresponden a un paciente (P4) cuya lesión por EVC, encerrada en color rojo, se encuentra en el hemisferio derecho. Además, los mapas se muestran en vista coronal (columna izquierda) y axial (columna derecha). Previo a la corrección por artefactos, se pueden observar vóxeles con intensidad media (tonos grises) distribuidos en el mapa de FA, principalmente en los bordes del tejido cerebral cercanos al cráneo y alrededor de los tractos de materia blanca (tonos

blancos). La presencia de estos vóxeles de intensidad media se atribuyen a artefactos de movimiento y de corrientes de Eddy al estar dispersamente distribuidos en el mapa de FA. Tras aplicar las correcciones, la intensidad de los vóxeles tiene mayor uniformidad y se encuentran mejor definidos los bordes tanto del tejido cerebral como los de tractos de materia blanca. Los mapas de FA corregidos por artefactos se emplearon para calcular la aFA.

3.4 Evolución longitudinal de los pacientes

Se analizó la evolución longitudinal de los pacientes para evaluar los cambios funcionales y estructurales producidos por mecanismos de neuroplasticidad de ambas intervenciones. Para esto, se presentan los perfiles individuales de los pacientes con los puntajes obtenidos con la escala FM-ES y los índices de asimetría calculados a partir del EEG, d-pdBSI y LC, derivados de la RMF, LI y nd-LI, y el obtenido mediante la ITD, aFA. Además, la información de la ubicación de la lesión de la EVC fue incluida en la evaluación individual de los cambios de lateralización funcionales y estructurales que se presentaron en cada paciente.

3.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico en el GE y en el GC se realizó mediante comparaciones intragrupal e intergrupales. La normalidad de los datos se evaluó por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección Lilliefors. La comparación intergrupar en T0

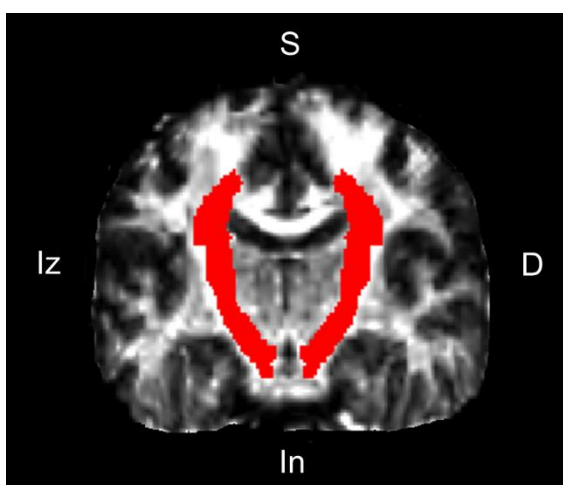


Figura 19. Regiones de interés que muestran la reconstrucción del TCE de ambos hemisferios utilizadas en el cálculo de la aFA marcadas en rojo. S: superior; Iz: izquierda; D: derecha; In: inferior.

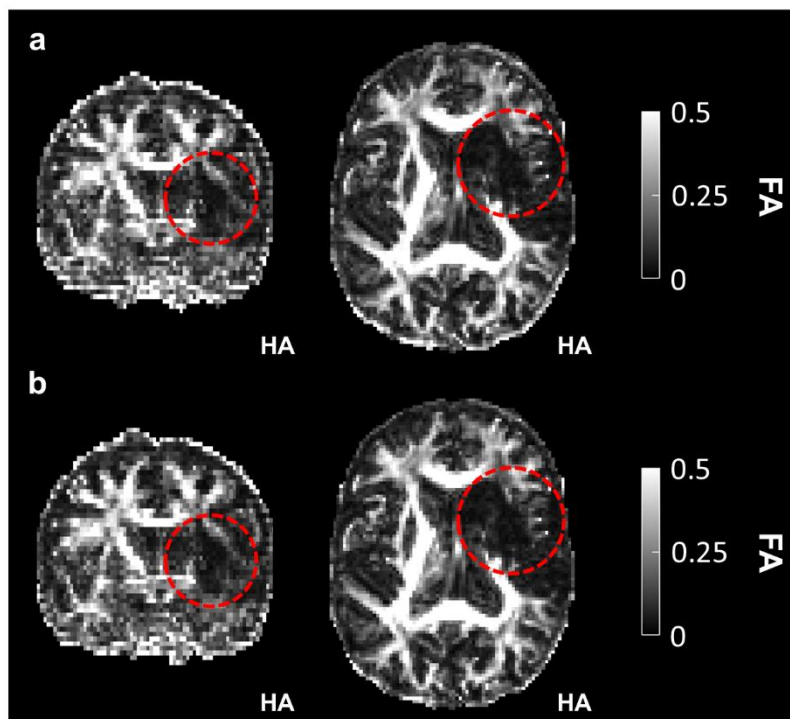


Figura 20. Mapas de FA derivados de las imágenes de ITD de un paciente (P4) cuyo hemisferio afectado (HA) es el derecho: (a) previo a corrección de artefactos, y (b) posterior a la corrección de artefactos.

del sexo, hemisferio afectado por la EVC, tipo de EVC y ubicación de la lesión por la EVC se realizó mediante pruebas exactas de Fisher. Además, se realizaron pruebas t para muestras independientes o pruebas de rangos con signo de Wilcoxon, según la normalidad de los datos, para evaluar diferencias intergrupales en T0 de edad, tiempo de evolución y severidad inicial de la hemiparesia, cuantificada como el puntaje de FM-ES en T0. Estas pruebas realizadas con datos basales permitieron analizar la posible existencia de diferencias clínicas o demográficas entre el GE y el GC que pudieran influenciar de manera significativa en los valores obtenidos de los índices de asimetría o en el proceso de evolución de los pacientes. Posteriormente, se aplicó un ANOVA de medidas repetidas o una prueba de Friedman para evaluar las diferencias longitudinales a través de la intervención en cada grupo y en cada métrica. Además, se realizaron pruebas post-hoc t pareadas o pruebas de rangos con signo de Wilcoxon de dos colas para comparaciones intragrupo de cada métrica en cada sesión de evaluación. De manera similar, se aplicó una prueba t para muestras independientes o una prueba de suma de rangos de Wilcoxon de dos colas para evaluar diferencias entre el GE y el GC en cada sesión de evaluación para cada métrica obtenida. Además, se calcularon los valores d de Cohen con corrección de

Hedges o el coeficiente de correlación r de Pearson, de acuerdo con la normalidad de los datos, en estas pruebas estadísticas para denotar el tamaño del efecto analizado [160,161].

Además, se evaluó la posible asociación entre los cambios de lateralización totales de la función cerebral y de integridad estructural de los pacientes, y los cambios en la función sensoriomotora de ES. Para esto, se realizaron correlaciones individuales de Pearson o de Spearman, de acuerdo con la normalidad de los datos, entre los cambios de T0 a T2 en cada índice de asimetría con los cambios observados de T0 a T2 de los puntajes de FM-ES.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron en el software de MATLAB R2021B y utilizaron un valor crítico de 0.05 para determinar significancia estadística.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1 Pacientes con EVC

La muestra final está conformada por 19 pacientes con EVC. Se removió a un paciente (P7) de la muestra inicial debido a asistir a menos del 80% de las sesiones de terapia. El GE fue conformado por 4 pacientes de sexo femenino y 6 pacientes de sexo masculino (total: 10 pacientes), con una edad media de 47.8 ± 15.8 años. En particular, 1 paciente mostró una lesión cortical, 4 pacientes una lesión cortical y subcortical (referida en este trabajo como una lesión mixta) y 5 pacientes una lesión subcortical. Por su parte, el GC consistió en 1 paciente de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino (total: 9 pacientes), con edad media de 56.7 ± 14.4 años. Particularmente, 5 pacientes mostraron una lesión mixta y 4 pacientes una lesión subcortical.

En esta subsección se presentan los puntajes clínicos y los valores de los índices de asimetría de los pacientes obtenidos en T0, T1 y T2 a partir de los estudios de EEG, RMF e ITD. Los resultados de los pacientes se muestran de acuerdo con el grupo asignado y a la ubicación de la lesión por la EVC.

4.1.1 Grupo experimental

En la Figura 21 se presentan los cambios en los puntajes clínicos y en los índices de asimetría de los pacientes asignados al GE a través de la intervención BCI. La magnitud de los valores mostrados es relativa al máximo de cada métrica y de cada paciente para representar adecuadamente los cambios longitudinales de las mediciones. Encima del marcador T2 de cada métrica se muestra el incremento o decremento total (T2-T0). En la Figura 22, se muestran los mapas topográficos de ERD/ERS, los mapas estadísticos de actividad neuronal de la RMF y los mapas de FA de la ITD de un paciente (P12) para mostrar la reorganización funcional y estructural que presentó a lo largo de la terapia BCI para extremidad superior.

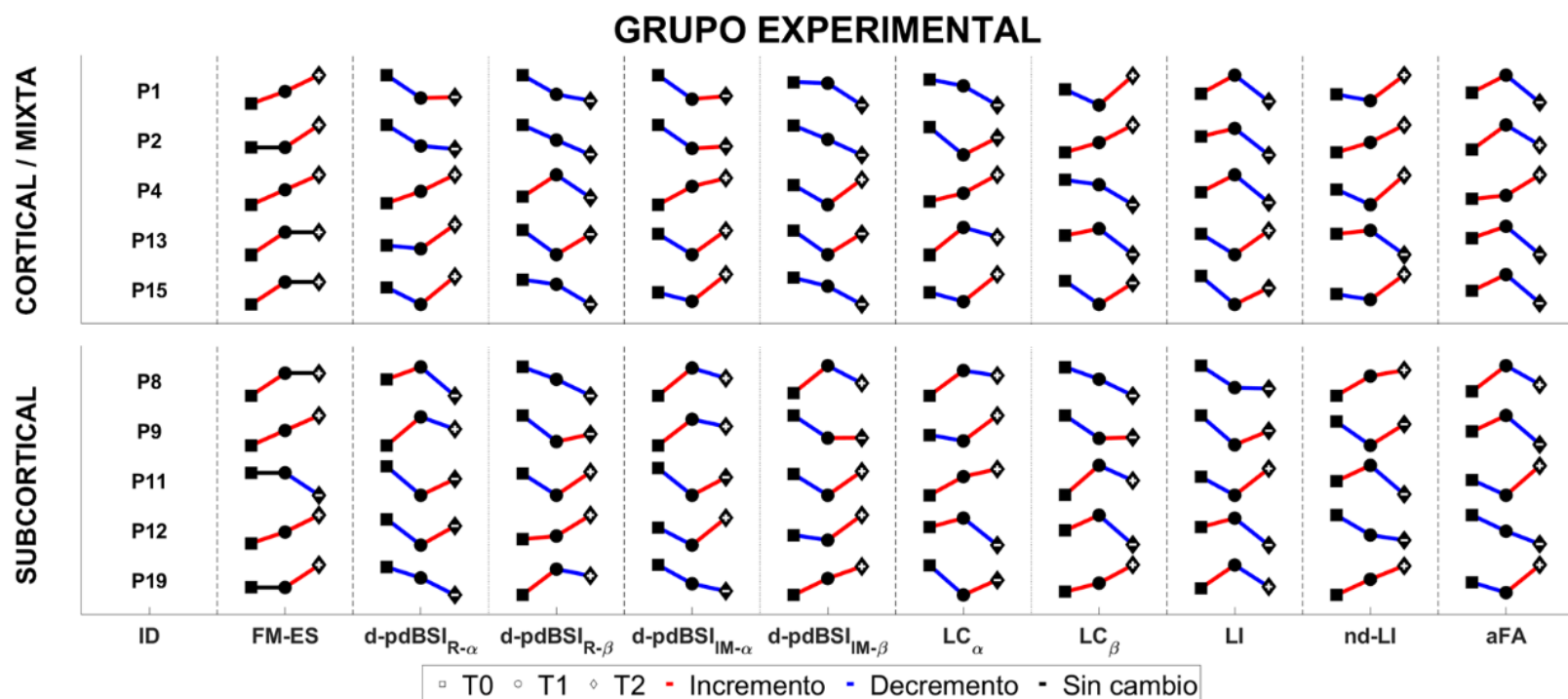


Figura 21. Puntajes clínicos e índices de asimetría obtenidos en las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2) de pacientes del grupo experimental. Incrementos, decrementos y sin cambio entre sesiones de evaluación consecutivas se muestran con líneas sólidas rojas, azules y negras, respectivamente. El símbolo de incremento (+), decremento (-) o sin cambio (x) total (T2-T0) se muestra encima del marcador T2 para cada métrica. Las amplitudes son relativas al valor máximo de cada métrica y paciente. ID: identificadores de pacientes; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior; d-pdBSI_R: índice de simetría cerebral derivado por pares direccional (d-pdBSI) en el periodo de reposo; d-pdBSI_{IM}: d-pdBSI en el periodo de intención de movimiento; LC: coeficiente de lateralidad; LI: índice de lateralidad; nd-LI: índice de lateralidad no direccional; aFA: asimetría en anisotropía fraccional.

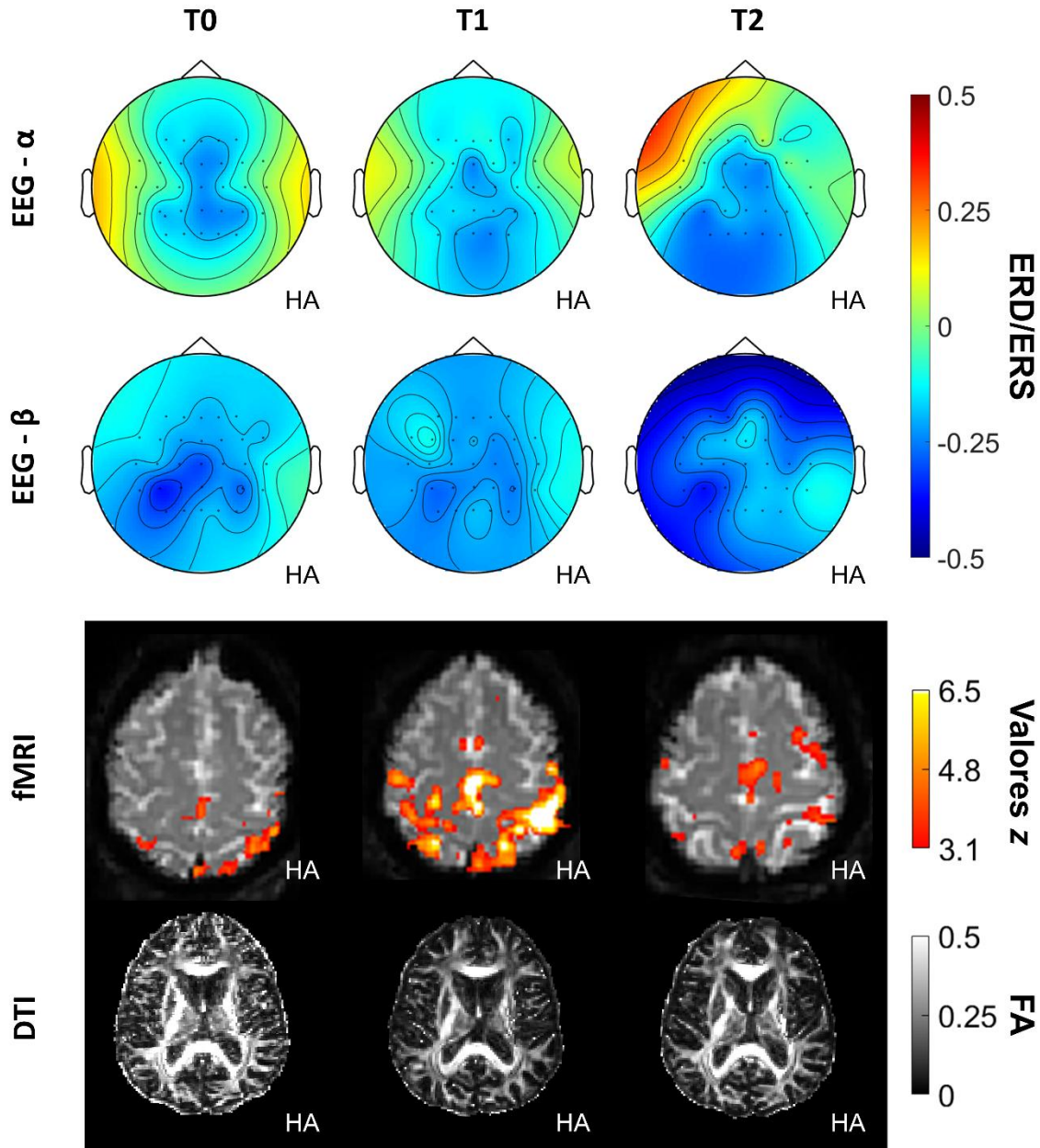


Figura 22. Evolución funcional y estructural del cerebro de un paciente (P12), cuyo hemisferio afectado (HA) es el derecho, asignado al grupo experimental. Cada columna representa las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2), mientras que las filas, de arriba abajo, muestran la ERD/ERS calculada en las bandas alfa y beta obtenida de los datos de EEG, la actividad neuronal producida durante los estudios de RMF (se muestran las activaciones significativas para representación visual) y los mapas de FA derivados de los estudios de ITD. En los mapas de ERD/ERS, tonos azules (valores negativos) y rojos (valores positivos) están asociados a ERD y a ERS, respectivamente. En los mapas de actividad neuronal, mayores tasas de activación se muestran en tonos amarillos. Mayores valores de anisotropía fraccional se muestran en los mapas correspondientes en tonos blancos.

4.1.1.1 Perfiles individuales

Aquí se presentan los perfiles individuales de los pacientes asignados al GE, señalando los cambios obtenidos en los puntajes de FM-ES y en los índices de asimetría. Los perfiles se presentan de acuerdo con el área de la lesión de la EVC.

4.1.1.1.1 Pacientes con lesiones de EVC corticales y mixtas

Paciente P1: Los puntajes de FM-ES mostraron un incremento constante a través de la intervención. Los d-pdBSI de la banda alfa durante el reposo (d-pdBSI_R) y durante la IM (d-pdBSI_{IM}) mostraron un decremento de T0 a T1 seguido por un ligero incremento a T2, resultando en un decremento total. Por otra parte, el d-pdBSI en beta mostró una reducción en magnitud constante en los periodos de reposo y de IM, al igual que el LC en alfa. El LC en beta y el nd-LI presentaron un incremento total posterior a un decremento en T1. Además, tanto el LI como la aFA tuvieron un ligero decremento total posterior a un incremento en T1.

Paciente P2: Se observó un pequeño incremento en T2 (puntaje máximo de la escala alcanzado) en el puntaje de FM-ES después de no mostrar cambios en T1. El d-pdBSI_R y el d-pdBSI_{IM} en beta presentaron un decremento constante. El d-pdBSI_{IM} en alfa, el LC en alfa y el nd-LI mostraron un decremento total posterior a un incremento en T2. El LI y la aFA mostraron un decremento y un incremento total después de un incremento en T1 y un decremento en T2, respectivamente.

Paciente P4: Los puntajes de FM-ES mostraron un incremento constante, al igual que en alfa tanto del d-pdBSI_R como del d-pdBSI_{IM}, el LC en alfa y el aFA. El d-pdBSI_R en beta y el LI presentaron un decremento total posterior a un incremento inicial en T1. El d-pdBSI_{IM} en beta y el nd-LI mostraron un incremento total posterior a un decremento en T1. Además, el LC en beta se redujo gradualmente. En el Apéndice A5 se muestra el artículo científico publicado con el caso de estudio y la evolución de este paciente [128].

Paciente P13: El puntaje en FM-ES mostró un incremento total después de mantenerse sin cambio de T1 a T2. Los d-pdBSI en alfa y beta durante el reposo y la IM, y el LI mostraron un decremento en T1 seguido por un incremento en T2, con un incremento total en el LI y en ambos d-pdBSI en alfa, y un decremento total para ambos d-pdBSI en beta. El LC en alfa y en beta presentaron un incremento en T1 seguido de un decremento en T2, con un incremento total en alfa y un decremento total en beta. El nd-LI y la aFA mostraron un decremento total.

Paciente P15: El puntaje de FM-ES no cambió de T1 a T2, sin embargo, se observó un incremento total. Ambos d-pdBSI en alfa, los LC y el nd-LI mostraron un incremento total posterior a un decremento en T1. Los dos d-pdBSI en beta se redujeron constantemente. El LC en beta y el LI mostraron un decremento total posterior a un incremento en T2. El aFA presentó un incremento en T1 y un mayor decremento en T2.

4.1.1.1.2 Pacientes con lesiones de EVC subcorticales

Paciente P8: No se observó cambio en T2 después de un incremento en T1 en el puntaje de FM-ES. El d-pdBSI_R en alfa presentó un decremento total debido a un decremento en T2. El d-pdBSI_R en beta, el LC en beta y el LI disminuyeron gradualmente. Ambos d-pdBSI_{IM}, el LC en alfa y la aFA mostraron un incremento total debido a un incremento en T1. El nd-LI aumentó constantemente.

Paciente P9: Los puntajes de FM-ES aumentaron gradualmente. Ambos d-pdBSI en alfa presentaron un decremento en T2 y un incremento total. El d-pdBSI en beta de ambos periodos, el LC en beta, el LI y el nd-LI tuvieron un decremento total a pesar de un incremento en T2. El LC en alfa incrementó por encima del nivel basal en T2 posterior a un decremento en T1, mientras que la aFA tuvo un decremento total posterior a un incremento inicial en T1.

Paciente P11: El puntaje de FM-ES disminuyó un punto en T2 después de no mostrar cambio en T1. Ambos d-pdBSI en alfa mostraron un decremento total posterior a una reducción en T1. Ambos d-pdBSI en beta y los índices derivados de resonancia magnética presentaron un incremento total posterior a un incremento en T2. El LC en alfa incrementó gradualmente mientras que el LC en beta mostró un incremento total posterior a un decremento en T2.

Paciente P12: El puntaje de FM-ES y el d-pdBSI_R en beta mostraron incrementos graduales mientras que el nd-LI y el aFA presentaron reducciones constantes. El d-pdBSI_R en alfa incrementó en T2 posterior a un mayor decremento en T1. Ambos d-pdBSI_{IM} mostraron un incremento total después de una reducción en T1. Los LC en alfa y en beta, y el LI tuvieron una reducción más pronunciada en T2 que el aumento observado en T1. La representación visual de la reorganización funcional y estructural de este paciente se muestra en la Figura 22.

Paciente P19: Se observó un valor constante en T1 seguido por incremento en T2 en el puntaje de FM-ES. Ambos d-pdBSI en alfa disminuyeron gradualmente. El d-pdBSI_R

en beta y el LI tuvieron un incremento total posterior a un decremento en T2. El d-pdBSI_{IM} en beta y el LC en beta aumentaron constantemente. El LC en alfa y la aFA mostraron un incremento en T1 y, respectivamente, un decremento e incremento total. El nd-LI tuvo un valor en T2 ligeramente menor que en T0.

4.1.2 Grupo control

En la Figura 23 se presentan los cambios en los puntajes clínicos y en los índices de asimetría de los pacientes asignados al GC a través de la intervención sham-BCI. Los valores mostrados son relativos al máximo de cada métrica y de cada paciente, permitiendo una mejor visualización de los cambios longitudinales de las mediciones. El incremento o decremento total se muestra encima del marcado T2 de cada métrica. En la Figura 24, se muestran los mapas topográficos de ERD/ERS, los mapas estadísticos de actividad neuronal de la RMF y los mapas de FA de la ITD de un paciente (P17), ilustrando la reorganización funcional y estructural que el paciente presentó a lo largo de la terapia sham-BCI para extremidad superior.

4.1.2.1 Perfiles individuales

Al igual que con los pacientes del GE, aquí se presentan los perfiles individuales de los pacientes asignados al GC, abarcando los cambios obtenidos en los puntajes de FM-ES y en los índices de asimetría. Los perfiles se presentan de acuerdo con el área de la lesión de la EVC.

4.1.2.1.1 Pacientes con lesiones de EVC corticales y mixtas

Paciente P5: El puntaje de FM-ES incrementó gradualmente. Los índices de asimetría derivados del EEG, el LI y la aFA mostraron un incremento en T1 seguido por un decremento en T2. Ambos d-pdBSI en alfa y en beta y el LC en alfa presentaron un ligero incremento total, mientras que el LC en beta, el LI y el aFA presentaron un decremento total. El nd-LI disminuyó constantemente.

Paciente P6: El puntaje de FM-ES no cambió de T1 a T2 pero mostró un incremento total. Los índices de asimetría derivados del EEG, excepto el LC en beta, el LI y la aFA presentaron un incremento gradual. El LC en beta mostró un decremento total posterior a un incremento en T1. El nd-LI disminuyó gradualmente.

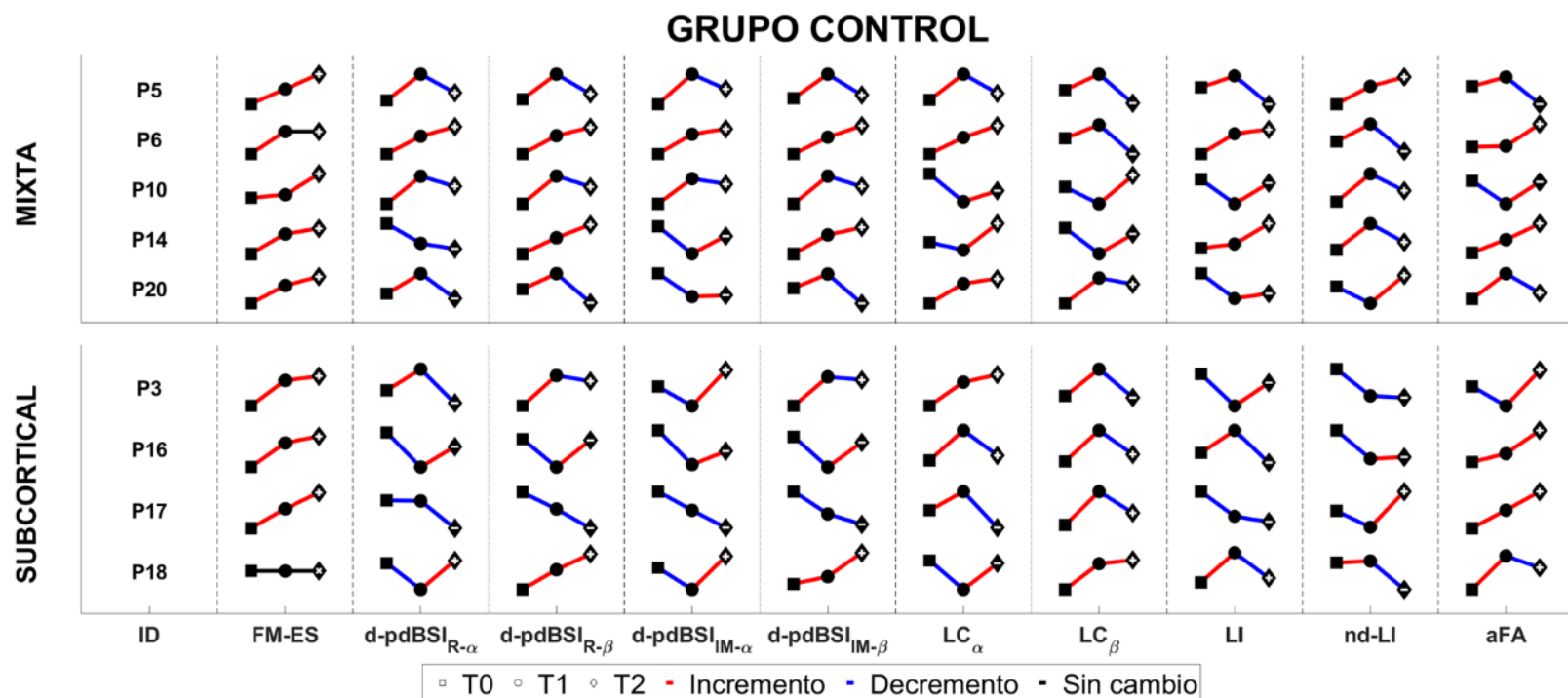


Figura 23. Puntajes clínicos e índices de asimetría obtenidos en las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2) de pacientes del grupo control. Incrementos, decrementos y sin cambio entre sesiones de evaluación consecutivas se muestran con líneas sólidas rojas, azules y negras, respectivamente. El símbolo de incremento (+), decremento (-) o sin cambio (x) total (T2-T0) se muestra encima del marcador T2 para cada métrica. Las amplitudes son relativas al valor máximo de cada métrica y paciente. ID: identificadores de pacientes; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior; d-pdBSI_R: índice de simetría cerebral derivado por pares direccional (d-pdBSI) en el periodo de reposo; d-pdBSI_{IM}: d-pdBSI en el periodo de intención de movimiento; LC: coeficiente de lateralidad; LI: índice de lateralidad; nd-LI: índice de lateralidad no direccional; aFA: asimetría en anisotropía fraccional.

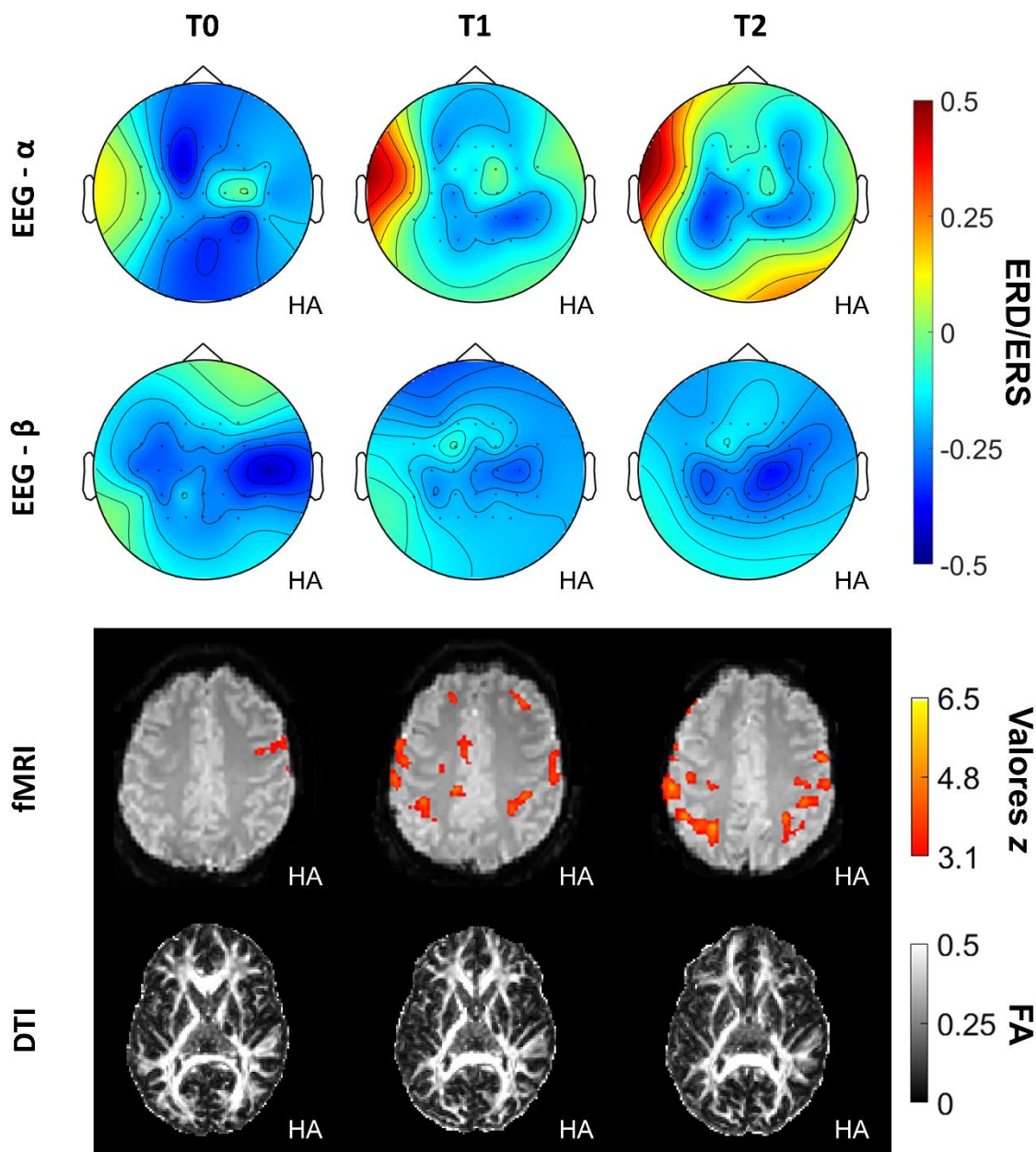


Figura 24. Evolución funcional y estructural del cerebro de un paciente (P17), cuyo hemisferio afectado (HA) es el derecho, asignado al grupo control. Cada columna representa las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2), mientras que las filas, de arriba abajo, muestran la ERD/ERS calculada en las bandas alfa y beta obtenida de los datos de EEG, la actividad neuronal producida durante los estudios de RMF (se muestran las activaciones significativas para representación visual) y los mapas de FA derivados de los estudios de ITD. En los mapas de ERD/ERS, tonos azules (valores negativos) y rojos (valores positivos) están asociados a ERD y a ERS, respectivamente. En los mapas de actividad neuronal, mayores tasas de activación se muestran en tonos amarillos. Mayores valores de anisotropía fraccional se muestran en los mapas correspondientes en tonos blancos.

Paciente P10: Se observaron incrementos graduales en el puntaje de FM-ES. Ambos d-pdBSI en alfa y en beta presentaron un incremento total posterior a un decremento en T2. El LC en alfa, el LI y la aFA mostraron un decremento total. El LC en beta presentó un incremento mayor en T2 que el decremento observado en T1. El nd-LI incrementó gradualmente.

Paciente P14: El puntaje de FM-ES, ambos d-pdBSI en beta, y los índices de asimetría derivados de resonancia magnética incrementaron gradualmente. El d-pdBSI_R en alfa disminuyó constantemente. El d-pdBSI_{IM} en alfa y el LC en beta tuvieron un decremento total a pesar de un incremento en T2. El LC en alfa mostró un decremento en T1 y un incremento de mayor magnitud en T2.

Paciente P20: El puntaje de FM-ES y el LC en alfa incrementaron gradualmente. Posterior a un incremento en T1, el d-pdBSI_R en alfa y beta y el d-pdBSI_{IM} en beta presentaron un decremento total. El d-pdBSI_{IM}, el LI y el nd-LI mostraron un decremento total posterior a un incremento total. El LC en beta y la aFA presentaron un incremento total a pesar de un decremento en T2.

4.1.2.1.2 Pacientes con lesiones de EVC subcorticales

Paciente P3: Presentó incrementos graduales en el puntaje de FM-ES y en el LC en alfa. El d-pdBSI_R en alfa y el LC en beta mostraron un decremento total posterior a un incremento en T1. Ambos d-pdBSI en beta tuvieron un incremento total a pesar de un decremento en T2. El d-pdBSI_{IM} en alfa y la aFA presentaron un incremento total posterior a una reducción en T1. El LI tuvo un decremento total debido a un decremento en T1. El nd-LI se redujo gradualmente.

Paciente P16: Tanto el puntaje FM-ES y la aFA mostraron un incremento gradual. Ambos d-pdBSI en alfa y en beta tuvieron una reducción total a pesar de un incremento en T2. El LC en alfa y en beta y el nd-LI presentaron un incremento total posterior a un decremento en T2. El LI tuvo una reducción más pronunciada en T2 que el incremento en T1 que mostró.

Paciente P17: El puntaje de FM-ES y la aFA incrementaron gradualmente. Ambos d-pdBSI en alfa y en beta, el LI y el nd-LI disminuyeron constantemente. El LC en alfa tuvo un decremento total posterior a un incremento en T1, mientras que el LC en beta mostró un incremento total. La representación visual de la reorganización cerebral funcional y estructural de este paciente se muestra en la Figura 24.

Paciente P18: No se observaron cambios en el puntaje de FM-ES a lo largo de la intervención. Ambos d-pdBSI en alfa tuvieron un incremento total posterior a una reducción en T1. Por otra parte, ambos d-pdBSI en beta y el LC en beta mostraron un incremento gradual. El LC en alfa tuvo una ligera reducción total posterior a un incremento en T2. El LI y la aFA tuvieron un incremento total a pesar de un decremento en T2. El nd-LI mostró una reducción total debido a un decremento pronunciado en T2.

4.1.3 Cambios longitudinales grupales

En esta subsección se presentan los cambios observados en el puntaje de FM-ES y en cada índice de asimetría obtenido para mostrar, por separado, la evolución grupal de los pacientes que recibieron la terapia BCI y de los pacientes que recibieron la terapia sham-BCI.

4.1.3.1 Cambios longitudinales del grupo experimental

Nueve pacientes del GE mostraron un incremento posterior a la intervención en el puntaje de FM-ES. Tres pacientes con lesión subcortical, 2 pacientes con lesión mixta y el paciente con lesión cortical presentaron un incremento en T2 de la función sensoriomotora. El paciente P11, con una lesión subcortical, mostró un decremento de un punto en T2 en su puntaje de FM-ES después de mantenerse sin cambio en T1.

El d-pdBSI_R en alfa tuvo un comportamiento simétrico (valor del índice $< |0.1|$) en 7 pacientes en T2, y mostró un cambio hacia el hemisferio contralesional (HC) en un paciente con lesión subcortical y un cambio hacia el hemisferio ipsilesional (HI) en 2 pacientes con una lesión mixta. Por otra parte, el d-pdBSI_R en beta indicó que 6 pacientes tuvieron un patrón asimétrico (valor del índice $\geq |0.1|$) en T2, mientras que 2 pacientes con una lesión subcortical, 1 paciente con una lesión mixta y el paciente con lesión cortical presentaron un patrón simétrico.

El d-pdBSI_{IM} en alfa tuvo un comportamiento bilateral (simétrico) en 5 pacientes en T2. El paciente P1 y dos pacientes con lesión mixta presentaron una lateralización hacia el HC del índice. Además, 3 pacientes con lesión subcortical mostraron una lateralización hacia uno de los hemisferios después de un patrón bilateral inicial. El d-pdBSI_{IM} en beta presentó en pacientes con lesiones subcorticales una lateralización hacia el HI en dos casos y un patrón bilateral en dos casos más. Adicionalmente, este índice presentó una lateralización en 4 pacientes con lesión mixta, 2 hacia el HI y 2 hacia el HC. El paciente P1, con lesión cortical, mostró una lateralización hacia el HC.

El LC en alfa presentó una lateralización hacia el HC o hacia el HI en 1 y 3 pacientes con lesión subcortical, respectivamente. Por el contrario, pacientes con lesión cortical o mixta mostraron en un caso un patrón bilateral, en dos casos una lateralización hacia el HI y en dos casos una actividad lateralizada hacia el HC. Por otra parte, el LC en beta mostró una lateralización en 4 pacientes con lesión subcortical. En particular, 1 paciente presentó un patrón bilateral, 1 paciente una lateralización hacia el HI y 3 pacientes hacia el HC. En pacientes con lesión mixta, este índice presentó un patrón bilateral y una lateralización hacia el HI en 1 paciente cada uno, además de una lateralización de las activaciones hacia el HC en dos pacientes. El paciente con lesión cortical mostró una lateralización hacia el HI.

El LI mostró que un paciente con lesión subcortical presentó 1 lateralización hacia el HI, 3 pacientes un patrón bilateral y 1 paciente una lateralización hacia el HC. Por el contrario, 2 pacientes con lesiones mixtas presentaron un patrón de activación sobre el HI, 1 paciente un patrón bilateral y 1 paciente con un patrón de activación sobre el HC.

El nd-LI mostró que 6 de los 10 pacientes del GE presentó el menor nd-LI (menor lateralización de la actividad neuronal) en T1, mientras que 5 pacientes mostraron el mayor nd-LI (mayor focalización de activación en uno de los dos hemisferios) en T2. En pacientes con lesión subcortical, el menor valor de nd-LI se mostró en 1 caso en T0, en 2 casos en T1 y en 2 casos en T2, mientras que el mayor nd-LI se presentó en 2 pacientes tanto en T0 como en T1, y en 1 paciente en T2. Tres pacientes con lesiones mixtas mostraron el menor nd-LI en T1 y 1 paciente en T2. Además, dos pacientes con una lesión mixta tuvieron el mayor valor de nd-LI en T2. El paciente con lesión cortical mostró el menor y mayor valor del índice en T1 y en T2, respectivamente.

El aFA mostró que 3 pacientes con una lesión subcortical y 2 pacientes con una lesión mixta presentaron un incremento total en la magnitud del índice, mientras que un decremento total se observó en 2 pacientes con una lesión subcortical, 2 pacientes con una lesión mixta y en el paciente con lesión cortical.

4.1.3.2 Cambios longitudinales del grupo control

Ocho pacientes mostraron un incremento en la función sensoriomotora posterior a la intervención. Cuatro pacientes con una lesión mixta y 3 pacientes con una lesión subcortical presentaron un incremento en el puntaje de FM-ES en T2. El paciente P18, con

una lesión subcortical, no mostró mejoras en la función sensoriomotora a través de la intervención.

El d-pdBSI_R en alfa mostró en 8 pacientes un cambio hacia un patrón simétrico en T2, mientras que 1 paciente con lesión subcortical mostró una lateralización hacia el HC. Por otra parte, 5 pacientes presentaron un d-pdBSI_R en beta asimétrico posterior a la intervención, mientras que 2 pacientes con una lesión subcortical y 2 pacientes con una lesión mixta presentaron un patrón bilateral.

El d-pdBSI_{IM} en alfa tuvo un comportamiento bilateral en 7 pacientes en T2. En particular, los 5 pacientes con lesión mixta presentaron un patrón bilateral en T2. En pacientes con EVC subcortical, 1 paciente mostró una lateralización hacia el HI y otro paciente hacia el HC. El d-pdBSI_{IM} en beta presentó un patrón bilateral y una lateralización hacia el HI en 1 y 3 pacientes con lesión subcortical, respectivamente. En pacientes con lesión mixta, este índice mostró lateralizaciones hacia el HI en 3 pacientes y hacia el HC en 2 pacientes.

El LC en alfa tuvo un patrón bilateral en 3 de los 4 pacientes con lesión subcortical, mientras que en pacientes con lesión mixta se presentó un patrón bilateral, 2 lateralizaciones hacia el HI y 2 hacia el HC posterior a la intervención. Por otra parte, el LC en beta mostró una lateralización hacia alguno de los hemisferios en todos los pacientes con lesión subcortical. En particular, se observó una lateralización hacia el HI en 2 pacientes y hacia el HC en otros 2 pacientes. En pacientes con lesión mixta, el LC en beta presentó un patrón bilateral y 4 lateralizaciones hacia el HC.

El LI tuvo 3 patrones bilaterales y una lateralización hacia el HC en pacientes con EVC subcortical al finalizar la intervención. Por otra parte, 4 pacientes con lesión mixta mostraron una lateralización hacia el HI mientras que 1 paciente mostró un patrón bilateral.

El nd-LI mostró que, en total, 5 pacientes presentaron el nd-LI de menor magnitud en T2, mientras que 3 y 4 pacientes tuvieron el mayor nd-LI en T2 y en T0, respectivamente. En particular, 1 paciente con lesión subcortical mostró menor lateralización en T0, otro paciente en T1 y 2 pacientes en T2. Dos pacientes con lesiones mixtas mostraron el valor con menor magnitud de este índice tanto en T0 como en T2, mientras que el mayor nd-LI también se observó en T0 en 2 casos y en T1 en otros 2 pacientes.

La aFA mostró que 7 pacientes tuvieron un incremento total del índice, mientras que dos pacientes con lesión mixta mostraron una disminución en la magnitud.

4.2 Análisis estadístico

La comparación grupal de los puntajes clínicos y de los índices de asimetría obtenidos se presentan en la Figura 25. En esta figura se muestran, dependiendo de la normalidad de cada métrica, las medias con desviaciones estándar o las medianas con el rango intercuartil de cada índice en ambos grupos. Para una mejor visualización de los cambios longitudinales, los valores presentados son relativos al máximo de cada métrica y de cada grupo.

La comparación estadística basal no mostró diferencias significativas entre el GE y el GC en cuanto al sexo, hemisferio afectado por la EVC, tipo de EVC, ubicación de la lesión por la EVC, edad, tiempo de evolución o la severidad inicial de la hemiparesia. Detalles de estas características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 5. Por otra parte, se obtuvieron cambios estadísticamente significativos intragrupo entre sesiones de evaluación. En el GE, el análisis estadístico mostró incrementos significativos en el puntaje de FM-ES de T0 a T1 (media (DE), 2.100 (1.595), $p = .016$, r de Pearson = 0.064 [0.024,0.121]), de T1 a T2 (2.100 (2.132), $p = .031$, $r = 0.061$ [0.014,0.125]) y de T0 a T2 (4.200 (2.616), $p < .001$, d de Cohen = 0.242 [0.11,0.453]). Adicionalmente, se obtuvo un incremento significativo de T1 a T2 en el d-pdBSI_{IM} en alfa (media (DE), 0.040 (0.051), $p = .032$, $d = 0.33$ [0.022,0.751]) y un decremento significativo de T0 a T2 en el LI (media (DE), -0.045 (0.054), $p = .026$, $d = -0.284$ [-0.633, -0.031]) en pacientes que recibieron la terapia BCI. De manera similar, el GC mostró incrementos significativos de T0 a T1 (media (DE), 3.900 (3.019), $p = .005$, $d = 0.255$ [0.084,0.523]), de T1 a T2 (2.333 (2.345), $p = .018$, $d = 0.135$ [0.024,0.299]) y de T0 a T2 (6.222 (4.086), $p = .002$, $d = 0.388$ [0.155,0.765]) en el puntaje de FM-ES. También se obtuvieron incrementos significativos de T0 a T1 en pacientes que recibieron la terapia sham-BCI en el d-pdBSI_R (media (DE), 0.152 (0.198), $p = .049$, $d = 0.591$ [-0.023,1.437]) y en el LC en beta (0.080 (0.102), $p = .045$, $d = 0.414$ [-0.006,0.996]).

Por otra parte, se observaron tendencias a diferencia significativa en distintos índices en ambos grupos. El GE presentó una tendencia a significancia estadística (TSE) en los decrementos de T0 a T1 de los d-pdBSI_R (media (DE), -0.074 (0.124), $p = .090$, d de Cohen = -0.542 [-1.395,0.122]) y d-pdBSI_{IM} (media (DE), -0.082 (0.120), $p = .059$, $d = -0.573$ [-1.391,0.047]) en alfa, y del d-pdBSI_R (mediana (RIQ), -0.039 (-0.151,0.014), $p = .086$, d de Cohen = -0.334 [-0.853,0.07]) en beta. Además, se observaron incrementos con TSE de T0 a T2 del nd-LI (media (DE), 0.025 (0.043), $p = .097$, $d = 0.492$ [-0.127,1.281])

y de T0 a T1 de la aFA (media (DE), 0.007 (0.011), $p = .065$, r de Pearson= 0.039 [-0.007,0.096]). Por su parte, el GC mostró TSE en los incrementos de T0 a T2 del d-pdBSI_R (media (DE), 0.115 (0.174), $p = .082$, d de Cohen = 0.503 [-0.101,1.305]) en beta y de T0 a T1 del d-pdBSI_{IM} (media (DE), 0.137 (0.207), $p = .083$, $d = 0.505$ [-0.103,1.312]) en beta.

La comparación grupal en cada sesión de evaluación mostró distintos resultados. En la comparación “GCvs.GE” de la Figura 25, se muestran símbolos “+” de color morado y cian que indican, respectivamente, si la magnitud de la media o mediana de cada métrica fue mayor para el GC o para el GE en cada sesión de evaluación. En la escala FM-ES, la media del GE fue mayor en T0 y en T2. En cambio, ambos d-pdBSI mostraron patrones similares, siendo el GE aquel con mayor valor medio en T0 en las dos bandas de frecuencia y en T2 en la banda alfa, mientras que la media del GC fue mayor en T1 en ambas bandas y en T2 en la banda beta. Por otra parte, el LC medio fue mayor para el GE en alfa y beta en cada medición, excepto en T1 en la banda beta. En particular, la diferencia grupal en el LC en beta en T0 mostró TSE (media (DE) GE: -0.016 (0.214), media (DE) GC: -0.177 (0.187), $p = .099$, d de Cohen = 0.764 [-0.144,1.65]). Además, el LI promedio del GE fue menor en cada evaluación, con TSE en la comparación grupal de T2 (media (DE) GE: -0.040 (0.149), media (DE) GC: 0.063 (0.081), $p = .084$, $d = -0.806$ [-1.696,0.106]), mientras que el nd-LI mostró una mayor mediana en el GE únicamente posterior a la intervención. Por último, la mediana de la aFA en el GE fue menor en las tres evaluaciones. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Finalmente, los análisis de correlación entre los cambios de T0 a T2 de los índices de asimetría y de los puntajes de FM-ES en el GE mostraron que únicamente los cambios en el LI tuvieron una correlación significativa y negativa con los cambios en los puntajes clínicos (ρ de Spearman: -0.707, $p = .022$). No se encontraron correlaciones significativas en el GC. En la Tabla 6 se muestran los cambios totales intragrupo para cada índice de asimetría calculado junto con los coeficientes de correlación obtenidos por grupo entre los cambios totales de los índices de asimetría y de los puntajes de FM-ES.

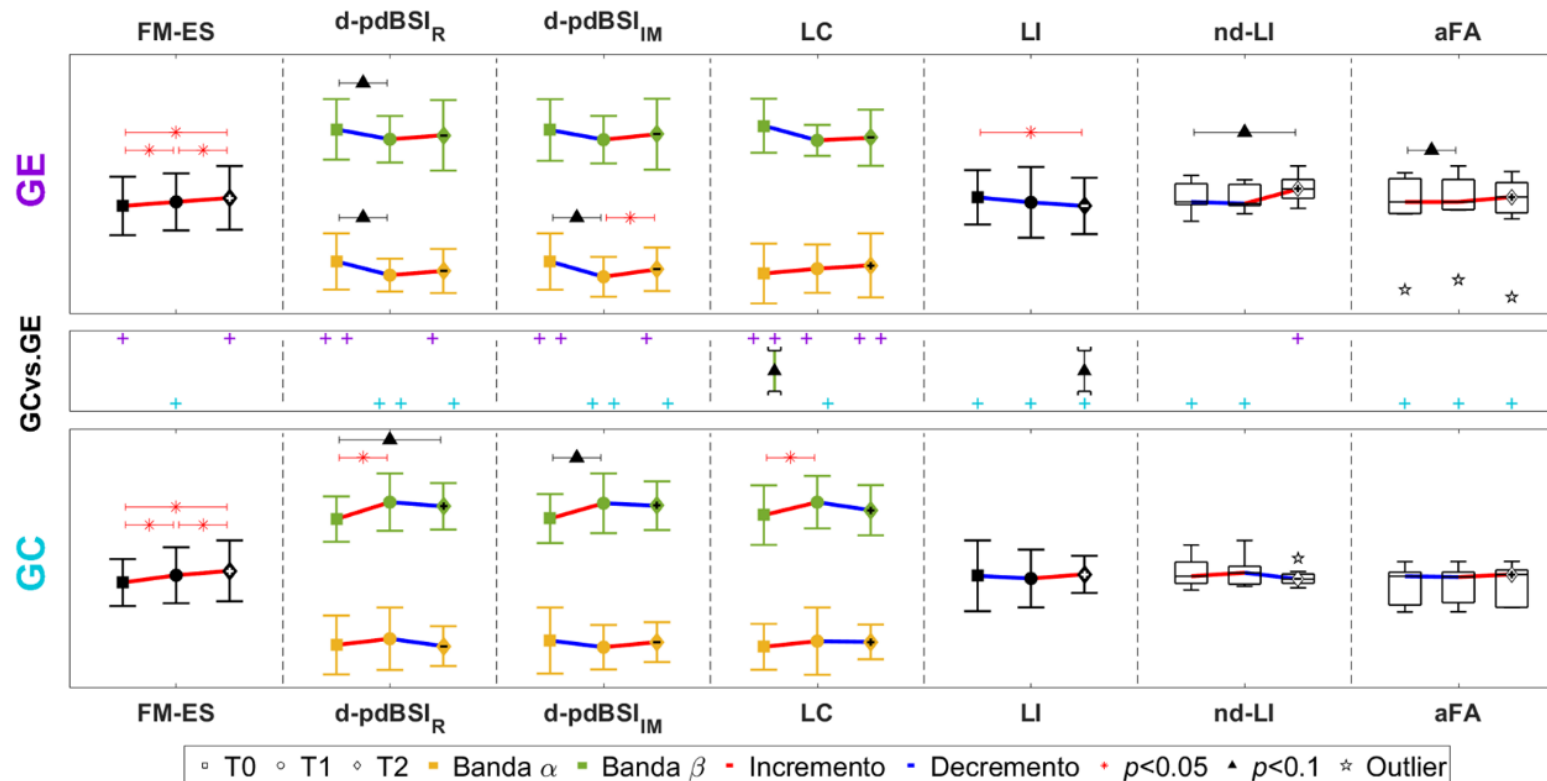


Figura 25. Medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartiles de los puntajes clínicos e índices de asimetría obtenidos en las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2) de pacientes del GE (fila superior, morado) y del GC (fila inferior, cian). Incrementos y decrementos entre sesiones de evaluación consecutivas para cada grupo se muestran con líneas sólidas rojas, azules y negras, respectivamente. El símbolo de incremento (+) o decremento (-) total (T2-T0) se muestra encima del marcador T2 para cada métrica y grupo. Amplitudes relativas al valor máximo de cada métrica y grupo. La comparación de medias o medianas entre grupos (fila media) indica con el color del grupo y el símbolo (+) aquel grupo con mayor valor medio o de mediana para cada métrica y sesión de evaluación. Para los índices derivados del EEG, el primer símbolo (+) corresponde a la comparación grupal en la banda alfa y el segundo a aquella en la banda beta. Los símbolos de significancia estadística en comparaciones longitudinales o grupales se muestran para los umbrales $p<0.05$ (*, rojo) y $p<0.1$ (▲, negro). GE: grupo experimental; GC: grupo control; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior; d-pdBSI_R: índice de simetría cerebral derivado por pares direccional (d-pdBSI) en el periodo de reposo; d-pdBSI_{IM}: d-pdBSI en el periodo de intención de movimiento; LC: coeficiente de lateralidad; LI: índice de lateralidad; nd-LI: índice de lateralidad no direccional; aFA: asimetría en anisotropía fraccional.

Tabla 6. Cambios en los índices de asimetría y sus diferencias estadísticas (p) entre T0 y T2. Se muestra la media (DE) o mediana (RIQ) de cada grupo de acuerdo con la normalidad de los datos. Los coeficientes de correlación (CC) calculados entre los cambios totales de cada índice de asimetría y aquellos de los puntajes de FM-ES también se presentan junto con los valores p obtenidos.

Índice de asimetría	Grupo experimental				Grupo control			
	Cambio total	p	CC	p	Cambio total	p	CC	p
d-pdBSI _{R-α}	-0.052 (0.143)	.280	-0.200	.579	-0.002 (0.052)	.895	-0.662	.052
d-pdBSI _{R-β}	-0.052 (0.115)	.186	-0.047	.898	0.115 (0.174)	.082	-0.378	.316
d-pdBSI _{IM-α}	-0.042 (0.119)	.296	0.024	.947	-0.004 (0.078)	.871	-0.658	.054
d-pdBSI _{IM-β}	-0.038 (0.127)	.366	-0.219	.543	0.115 (0.187)	.101	-0.381	.311
LC _{α}	0.056 (0.331)	.609	-0.583	.077	0.034 (0.110)	.386	-0.342	.368
LC _{β}	-0.095 (0.326)	.382	-0.146	.687	0.031 (0.088)	.324	0.207	.594
LI	-0.045 (0.054)	.026*	-0.707	.022*	0.006 (0.191)	.922	-0.569	.110
nd-LI	0.013 (-0.013,0.064)	.097	0.209	.563	-0.027 (0.081)	.350	0.165	.671
aFA	-0.002 (-0.014,0.004)	.557	0.186	.606	0.005 (0.011)	.229	0.155	.690

d-pdBSI_{R- α} : índice de simetría cerebral direccional derivado por pares (d-pdBSI) en el periodo de reposo para la banda alfa; d-pdBSI_{R- β} : d-pdBSI en el periodo de reposo para la banda beta; pdBSI_{IM- α} : d-pdBSI en el periodo de intención de movimiento para la banda alfa; pdBSI_{IM- β} : d-pdBSI en el periodo de intención de movimiento para la banda beta; LC _{α} : coeficiente de lateralidad (LC) para la banda alfa; LC _{β} : LC para la banda beta; LI: índice de lateralidad; nd-LI: índice de lateralidad no direccional; aFA: asimetría de la anisotropía fraccional. *: valor $p < .05$.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

5.1 Procesamiento de datos de neuroimagenología

Las técnicas de preprocesamiento utilizadas para los datos de EEG, RMF e ITD removieron adecuadamente artefactos de las señales e imágenes.

Los filtros temporales y espaciales, incluyendo el filtro ICA, que se emplearon en el preprocesamiento de las señales de EEG removieron artefactos asociados a la línea eléctrica, a actividad muscular y a parpadeos, como se mostró en la Figura 10. Por otra parte, los PSD obtenidos mediante el espectrograma de Welch (Figura 11a) muestran que la potencia obtenida en los canales mostrados, principalmente en C3 y C4, durante el periodo de IM es, en general, menor que aquella calculada en el periodo de reposo. Esto es esperado debido a que la potencia de los ritmos alfa y beta en zonas aledañas a la corteza motora disminuye durante la ejecución de una tarea de movimiento, como es la IM [45,77,162]. A su vez, esto se traduce en ERD en los canales que registran actividad neuronal producida por la tarea motora [45,77,162], como se mostró en la Figura 11b. Al igual que con la PSD obtenida mediante Welch, la ERD y, por lo tanto, la sERD fueron más pronunciadas en el canal C3 seguido por el canal C4. La diferencia encontrada en la PSD y en la sERD entre los pares de canales homólogos analizados en las bandas alfa y beta permitió cuantificar la asimetría de los ritmos cerebrales en reposo y durante la IM, así como la dominancia hemisférica cuando los pacientes realizaron la tarea motora con su mano afectada.

Por otra parte, se ha reportado que pacientes con EVC presentan mayor movimiento de cabeza durante secuencias de RMF donde se requiere ejecutar alguna tarea de movimiento debido a las limitaciones motrices de la enfermedad que provocan incomodidad y cansancio [163]. Por lo tanto, es necesario contar con una etapa robusta de preprocesamiento para remover artefactos, principalmente aquellos asociados a movimiento. Como se observó en la Figura 16a, un preprocesamiento clásico no es suficiente para remover artefactos residuales de movimiento en estudios de pacientes con EVC. El filtro probabilístico espacial ICA permitió remover artefactos asociados a movimiento, permitiendo así el análisis de la dominancia hemisférica de activaciones neuronales durante la tarea de IM, como se mostró en la Figura 16b. Además, resulta útil incluir en el análisis estadístico del MLG regresores que cubran y remuevan un alto espectro de efectos residuales de movimiento que persistan posterior al preprocesamiento, ilustrado

en la Figura 16c, como los 24 regresores propuestos por Friston et al. [149]. Por otra parte, cuantificar la dominancia hemisférica de activaciones al realizar la IM mediante el cambio en la intensidad de la señal BOLD permitió analizar, con menor sensibilidad a diferencias causadas por ruido, los estudios de pacientes cuyo nivel de activación no superó el umbral estadístico, como se observó en la Figura 17 [57,104,105].

Finalmente, es necesario considerar el movimiento de cabeza de los pacientes con EVC y los artefactos generados por alteraciones en el campo magnético del resonador, como las corrientes de Eddy, al adquirir secuencias de ITD [156,163]. El preprocesamiento aplicado a estos datos permitió tener una mejor definición en los mapas de FA obtenidos, particularmente alrededor de los tractos de materia blanca, como se mostró en la Figura 20.

5.2 Pacientes con EVC

Los pacientes con EVC presentaron distintos cambios neuroplásticos de acuerdo con la intervención que recibieron, es decir, la terapia BCI o la terapia sham-BCI. El análisis de la evolución, los cambios en lateralización y dominancia hemisférica de los pacientes se presenta en esta subsección.

5.2.1 Índice de simetría cerebral derivado por pares direccional

En pacientes con EVC se ha reportado una asimetría en los ritmos del EEG durante el reposo, mientras que en sujetos sanos es esperado un comportamiento bilateral ($d\text{-pdBSI}_R$ cercano a cero) en las bandas de frecuencia alfa y beta [75]. El $d\text{-pdBSI}_R$ en alfa obtenido mostró un cambio hacia un patrón simétrico en 15 pacientes de la muestra total posterior a las intervenciones, indicando un patrón similar al esperado de sujetos sanos. Por otra parte, pacientes del GE mostraron principalmente una lateralización hacia el HC en el $d\text{-pdBSI}_R$ en beta, mientras que pacientes del GC presentaron una lateralización hacia el HI. Esto sugiere que un entrenamiento BCI constante puede producir mayor potencia en la banda beta durante el reposo del hemisferio no afectado. Se ha reportado que pacientes con deficiencias más severas muestran mayor potencia rítmica del EEG en el hemisferio afectado [75], como se observa en pacientes del GC. Esto podría indicar que el efecto de lazo cerrado de la BCI puede producir una reorganización rítmica específica benéfica a la recuperación funcional de extremidad superior posterior a la EVC.

Además, los pacientes del GE mostraron una reducción total en el $d\text{-pdBSI}_R$ de las bandas alfa y beta, como se observa en la Tabla 6, mostrando semejanzas con el comportamiento simétrico del índice ($< |0.15|$) reportado en sujetos sanos [71,74,75]. Esto

resalta como una reducción de la potencia del EEG puede ser benéfico para la recuperación, y ha sido asociado con mayores incrementos de FM-ES en pacientes con EVC tras recibir una terapia BCI [76]. Por el contrario, los pacientes del GC tuvieron una reducción mínima en la potencia de la banda alfa y un incremento en la banda beta, lo cual se asemeja con estudios previos donde pacientes con deficiencias severas muestran una asimetría más pronunciada ($> |0.15|$) durante el reposo [75].

El d-pdBSI_{IM} reflejó la dominancia en la potencia interhemisférica de ritmos cerebrales producida durante la flexión y extensión continua de dedos. En particular, los resultados del d-pdBSI_{IM} sugieren que la lateralización de la potencia en la banda alfa puede ser atribuida a la neuroretroalimentación constante involucrada en la intervención BCI, mientras que la falta de un lazo cerrado entre la IM de los pacientes y la retroalimentación puede resultar en un patrón de potencia mayormente bilateral. Adicionalmente, estos resultados refuerzan previos reportes que indican que en pacientes con EVC subcortical, el HI juega un rol importante durante la ejecución de tareas motoras al producir un mayor nivel de actividad conforme avanza el proceso de recuperación [18,70]. En pacientes con lesiones mixtas, las lateralizaciones hacia el HC pueden ser atribuidas a una corteza motora ipsilesional afectada, creando así la necesidad para que la corteza motora contralesional juegue un rol importante en la recuperación motora de extremidad superior [18,98]. De manera similar, las lateralizaciones hacia el HI en estos pacientes pueden deberse a que la lesión mixta también se encuentra presente a nivel subcortical [18,70]. Adicionalmente, otros estudios han reportado que pacientes con EVC cortical mostraron un incremento en la actividad neuronal del HC, cuantificado con el LI tras finalizar una terapia BCI (cambio total LI: -0.4) [98]. Por otra parte, las lateralizaciones hacia el HC en alfa y en beta observados en el paciente P9 podrían atribuirse a que múltiples estructuras cerebrales en el HI pueden verse afectadas por la malformación arteriovenosa existente, causando un mayor reclutamiento de la actividad cortical en el HC en estos ritmos cerebrales.

Los pacientes asignados al GE mostraron una reducción total en el d-pdBSI_{IM} en ambas bandas de frecuencia, como se muestra en la Tabla 6. Esto es relevante ya que una disminución en potencia durante la ejecución de una tarea motora ha sido correlacionada con una mayor recuperación en pacientes que recibieron una terapia BCI [76], y asemeja el comportamiento observado en sujetos sanos [74]. Por el contrario, pacientes del GC mostraron una asimetría de potencia de ritmos similar o aumentada posterior a la terapia. Esto podría indicar que ambas intervenciones produjeron distintas reorganizaciones

funcionales durante la ejecución de una tarea motora, con la terapia BCI produciendo un patrón más pronunciado de potencia bilateral.

5.2.2 Coeficiente de lateralidad

El LC indicó la dominancia hemisférica de la actividad cortical durante la ejecución de la tarea motora. En particular, el LC mostró cuál hemisferio cerebral tuvo una sERD más pronunciada, asociada a la actividad cortical cerebral producida durante el periodo de IM, en las bandas de frecuencia de interés [77]. Los cambios del LC en las bandas alfa y beta mostraron diferentes patrones. En la banda alfa, la lateralización esperada hacia el HI (EVC subcortical) o el HC (EVC cortical) debido al área de la lesión se presentó en la mayor parte de los pacientes del GE. Por otra parte, la mayoría de los pacientes del GC mostraron un comportamiento bilateral de la actividad cortical, especialmente en pacientes con lesión subcortical. Ejemplos de estos patrones pueden observarse en la Figura 22 y en la Figura 24. En cambio, el LC en beta mostró una lateralización hacia el HC en 11 pacientes de la muestra completa de pacientes y un patrón bilateral en otros 3 pacientes. Este comportamiento era esperado en pacientes con lesiones corticales o mixtas, donde solo un paciente presentó una lateralización hacia el HI. Sin embargo, 6 pacientes con una lesión subcortical presentaron una lateralización hacia el HC o una importante contribución contralesional en la actividad cortical de la banda beta. Esto podría atribuirse a las tareas relacionadas a cada banda de frecuencia. El ritmo alfa se ha asociado con procesos de aprendizaje motor, tales como la tarea de IM realizada durante las sesiones de terapia BCI (o sham-BCI) [164]. Adicionalmente, el ritmo beta se ha asociado con mecanismos de comunicación entre la corteza motora y los músculos efectores [165]. Esto podría implicar que las tareas de aprendizaje motor en la banda alfa pueden ser ejecutadas por una corteza motora sana, siendo principalmente la corteza ipsilesional posterior a una EVC subcortical o la corteza contralesional posterior a una lesión mixta o cortical. Estos resultados también sugieren que, debido al área de la lesión donde las vías de comunicación entre el cerebro y la extremidad superior se encuentran afectadas, se presenta un mayor reclutamiento del hemisferio contralesional para ejecutar tareas de comunicación importantes y complejas involucradas en tareas motoras de la extremidad superior.

Los cambios totales grupales indican que el LC de la banda alfa incrementó en ambos grupos, con el GE alcanzando un incremento más pronunciado. Esta lateralización de la banda alfa hacia el HI es similar al incremento gradual del LC reportado por Ang et al. a través de una intervención BCI para ES [119]. Sin embargo, la discrepancia intergrup

de la lateralización hemisférica del LC de la banda beta podría ser atribuida al grado de discapacidad de los pacientes reclutados, ya que se ha reportado que pacientes con EVC con afectaciones moderadas a severas se benefician en mayor medida de un mayor reclutamiento del HC durante la ejecución de tareas motoras [166].

5.2.3 Índice de lateralidad

El LI, indicativo de la dominancia hemisférica de la actividad neuronal producida en materia gris durante la tarea motora especificada, mostró un patrón similar al LC en alfa dependiendo de la ubicación de la lesión. La distribución del LI fue principalmente bilateral con una importante interacción del hemisferio ipsilesional en pacientes con lesión subcortical y con aún mayor contribución ipsilesional para pacientes con lesión mixta. Adicionalmente, el paciente con EVC cortical presentó tanto en el LI como en el LC en alfa una lateralización contralesional. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes del GE mostraron una lateralización de la actividad neuronal hacia un hemisferio cerebral dependiendo del área de la lesión semejante al reportado en la literatura. En cambio, esto no se observa en los pacientes del GC, especialmente en pacientes con una lesión subcortical que muestran un patrón de activación bilateral [70,99]. Adicionalmente, el reclutamiento del HC observado cuando el paciente con lesión cortical realizó la tarea motora podría atribuirse a que la corteza motora ipsilesional se encuentra directamente afectada [98].

Los resultados del GE se alinean con el trabajo de Young et al. [98], donde los pacientes con EVC mostraron una lateralización hacia el HC, indicada por el LI, tras concluir la intervención BCI para ES. Por el contrario, el GC presentó un bajo grado de lateralización, lo cual es consistente con lo encontrado por Ramos-Murguialday et al. [70], quienes reportaron una ausencia de lateralización hemisférica significativa en pacientes con EVC que recibieron una terapia sham-BCI.

5.2.4 Índice de lateralidad no direccional

El nd-LI fue utilizado como una métrica del grado de lateralización de la actividad neuronal registrada durante la RMF. La mayor parte de los pacientes del GE mostraron la menor lateralización de la actividad neuronal en T1, mientras que la mitad de los pacientes presentaron la mayor focalización en T2. Esto sugiere una reorganización funcional del cerebro progresiva debido al entrenamiento BCI constante que consolida la actividad neuronal en un hemisferio cerebral al finalizar el programa de terapia. Por el contrario, el patrón de lateralización del GC indica que la terapia sham-BCI también produce una

reorganización funcional del cerebro. Sin embargo, la falta del efecto de lazo cerrado de la BCI podría prevenir la focalización de la actividad neuronal en un hemisferio, manteniendo así un patrón de activación bilateral en estos pacientes. Estos efectos de lateralización pueden observarse en la Figura 22 y en la Figura 24. Adicionalmente, los patrones de lateralización pueden ser analizados de acuerdo con el área de la lesión de la muestra completa de pacientes. Cinco y 4 pacientes con lesión subcortical presentaron la menor lateralización de la actividad neuronal cuando el LI mostró una lateralización hacia el HC o hacia el HI, respectivamente. Además, 7 de los 9 pacientes con lesión subcortical presentaron un LI lateralizado hacia el HI en la misma sesión de evaluación cuando el mayor valor del nd-LI fue obtenido, sugiriendo una consolidación en el HI de los patrones de actividad. Por el contrario, los pacientes con lesión mixta presentaron 5 LIs lateralizados hacia el HI y 4 hacia el HC cuando el nd-LI mostró tanto la mayor como la menor focalización de actividad neuronal. El paciente con EVC cortical mostró la menor lateralización de la actividad neuronal junto con un LI lateralizado hacia el HI y la mayor focalización con un LI lateralizado hacia el HC. Esto sugiere que, en pacientes con EVC, sin importar el área de la lesión, uno de los hemisferios cerebrales puede funcionar como un puente funcional para la reorganización de la actividad neuronal, y que el hemisferio donde los patrones de activación se lateralizan al finalizar la intervención correspondiente sí se encuentra asociada al área de la lesión.

5.2.5 Asimetría de la anisotropía fraccional

La aFA mostró cambios pequeños en la integridad estructural de la materia blanca a lo largo del TCE en todos los pacientes. Los resultados sugieren que un entrenamiento BCI constante podría reforzar vías de comunicación en el HI o incrementar aquellas del HC, dependiendo del área de la lesión, para permitir una mejor comunicación del sistema motor. Por el contrario, los resultados indican que el GC mostró un incremento pequeño de la integridad estructural principalmente sobre el HI. Esto puede atribuirse a una falta de adaptación cerebral producida por un entrenamiento BCI continuo, ya que en la terapia sham-BCI no se requiere que el paciente genere actividad cortical relacionada a una tarea motora para recibir la retroalimentación kinestésica, lo cual podría evitar un refuerzo estructural en el HC [167]. En particular, los cambios grupales totales del GE son consistentes con la lateralización de la integridad estructural de la materia blanca hacia el HC que Young et al. reportaron en pacientes que completaron una terapia BCI para ES [110]. Adicionalmente, sólo un paciente (asignado al GE) con una aFA menor a -0.1 en T2 alcanzó un incremento total (T2-T0) mayor que los 5.25 puntos en FM-ES, puntaje que

representa la diferencia mínima clínicamente significativa en esta escala [168]. En particular, el 80% de los pacientes cuya aFA superó -0.1 en T2 alcanzaron una recuperación mayor al MCID, mientras que el 89% de los pacientes que tuvieron un valor de aFA menor a -0.1 no alcanzaron una recuperación de al menos el MCID de la escala de FM-ES. Esto fue esperado debido a que se ha reportado una correlación entre la FA y los puntajes de FM-ES [99,109]. Sin embargo, estos resultados muestran que si el valor obtenido de aFA es menor de -0.1 , el grado de recuperación de la función sensoriomotora podría estar limitado en pacientes con lesión por EVC subcortical o mixta.

5.2.6 Cambios en la lateralización funcional y estructural de los pacientes

Los resultados muestran que pacientes con EVC que reciben un programa de terapia para extremidad superior basados en BCI o un programa de terapia sham-BCI pueden presentar distintos cambios neuroplásticos que dependen, en parte, en la ubicación de la lesión. La terapia BCI y su efecto de lazo cerrado entre el usuario y la neuroretroalimentación pueden producir potenciación a largo plazo (PLP) debido a la constante ejecución de la tarea motora y a solo recibir la retroalimentación kinestésica tras ejecutar esta misma tarea [28]. La lateralización de la actividad cerebral de los pacientes que recibieron la terapia BCI podría ser originada por este refuerzo sináptico continuo. Adicionalmente, los mecanismos de neuroplasticidad estructural, incluyendo la proliferación axonal, sinaptogénesis y ramificación dendrítica podrían ser inducidos para reforzar las vías de comunicación hacia uno de los hemisferios cerebrales debido al entrenamiento BCI [33]. Adicionalmente, los efectos de neuroplasticidad, como un incremento en la excitabilidad cortical-motora, podrían ser producidos por el sistema nervioso periférico debido al rol de la neuroretroalimentación de la BCI en la estimulación de los nervios periféricos [169]. Además, los pacientes que recibieron la terapia BCI mostraron diferentes lateralizaciones funcionales y estructurales dependiendo del área de la lesión, similar a lo reportado en la literatura [18,70,98]. Por otra parte, la terapia sham-BCI proporcionó a los pacientes movimiento pasivo en la mano afectada sin importar el nivel de concentración del usuario, la calidad o la cantidad de la IM. Recibir la retroalimentación sin un control activo podría producir depresión a largo plazo, el cual reduce la excitabilidad sináptica y, por lo tanto, podría prevenir que la actividad cerebral producida durante el movimiento de la mano afectada se lateralice hacia un hemisferio [29]. Esto, a su vez, podría ser la causa de los patrones bilaterales en la mayoría de los pacientes asignados al GC.

Ejemplos de cambios neuroplásticos en la lateralización funcional y estructural de los pacientes se presentaron en la Figura 22 y en la Figura 24. El paciente P12 (Figura 22) presentó una menor lateralización de la actividad cortical en T1 y un mayor reclutamiento del HC en T2 en los mapas de ERD/ERS, particularmente en la banda alfa, y una lateralización ipsilesional en los mapas de activaciones significativas de la RMF. Por otra parte, el paciente P17 (Figura 24) presentó una actividad bilateral más pronunciada, particularmente en T1 y en T2 de los estudios de EEG y de RMF. Adicionalmente, los patrones funcionales del paciente P17 en T1 y en T2 tuvieron distribuciones similares. Finalmente, no es posible observar cambios estructurales en los mapas de FA de ambos pacientes.

Los pacientes que se muestran en la Figura 22 y en la Figura 24 tienen lesiones de EVC subcorticales similares en el mismo hemisferio y fueron, por lo tanto, seleccionados para ejemplificar las diferencias en los cambios de lateralización funcionales y estructurales producidos por las terapias BCI y sham-BCI. Adicionalmente, en el Apéndice C se muestra la evolución longitudinal de dos pacientes con lesiones mixtas por EVC, cada uno aleatorizado a una intervención diferente. Sin embargo, es importante considerar que esto no representa una generalización de los efectos de las intervenciones en ambos grupos, ya que se ha reportado que pacientes con EVC pueden tener un rango diverso, y en ocasiones contrastante, de rasgos clínicos y, por lo tanto, pueden mostrar distintos cambios interhemisféricos funcionales o estructurales en sus procesos de rehabilitación [170].

Por ejemplo, el paciente P4, con lesión mixta por la EVC en el hemisferio derecho y asignado al GE, mostró un aumento en la lateralización de su actividad cerebral hacia el HC al finalizar el programa de terapia BCI de acuerdo con el LC de la banda beta (cambio de T0 a T2: -0.09) derivado del EEG y con el LI (cambio de T0 a T2: -0.11) obtenido de RMF. Además, se observó una dominancia hemisférica más pronunciada en el HC posterior a la intervención, de acuerdo con el nd-LI (cambio de T0 a T2: 0.06). Este cambio en la lateralización funcional y estructural es esperado en pacientes con EVC mixta [98,110] debido a que la corteza motora puede verse directamente afectada por la lesión de la EVC [18,171]. Sin embargo, este paciente mostró también una lateralización constante del LC de la banda alfa a través de la intervención (cambio de T0 a T2: 0.06) y un aumento gradual de la integridad estructural del TCE afectado al finalizar la intervención (cambio de T0 a T2: 0.03). Esto podría ser atribuido al área de la lesión, ya que involucra tanto áreas de la corteza motora ipsilesional como estructuras subcorticales del mismo hemisferio. Esto

puede indicar la presencia de distintos mecanismos neuroplasticidad. Por ejemplo, mecanismos de recuperación vicarios pudieron propiciar que el HI presentara mayor actividad asociada a aprendizaje de tareas motoras, indicado por el LC de la banda alfa [164,172]. A su vez, el aumento de la actividad asociada a la banda beta en el HC podría indicar un mayor rol de este hemisferio en la comunicación de vías motoras, siguiendo el modelo de recuperación de balance bimodal [165,171]. Finalmente, el entrenamiento constante BCI, junto con la ejecución de tareas de aprendizaje motor en el HI, podría propiciar un refuerzo en las vías de comunicación del hemisferio afectado dado que se ha reportado que, a mayor nivel de entrenamiento, mayor puede ser la recuperación funcional de los pacientes. Esto indica que el efecto de lazo cerrado de la BCI puede fomentar distintos mecanismos de neuroplasticidad para propiciar la recuperación funcional motora de ES tras la EVC.

Por otra parte, cabe señalar que todos los pacientes excepto uno de cada grupo logró un incremento en el puntaje de FM-ES. Esto indica que ambos programas de terapia permiten incrementar la función sensoriomotora de ES en pacientes con EVC con discapacidad moderada a severa en las etapas subagudo tardía y crónica de la enfermedad [173]. Esto concuerda con los incrementos reportados en las mejoras funcionales de ES de estudios previos que involucran un programa de terapia BCI [50,69–71,98,99,110], una intervención sham-BCI [69], o terapias de movimiento pasivo [118,120]. Sin embargo, el efecto de lazo cerrado de la BCI produjo una reorganización neuroplástica más focalizada de la función y estructura cerebral tras completar la intervención. Esto podría producir una reconfiguración más robusta de la función neuronal y de las vías de comunicación cerebrales.

Finalmente, cabe mencionar que los patrones de comportamiento del LI son semejantes a aquellos del LC, particularmente en el GE. Esto sugiere que el EEG, siendo una técnica de neuroimagenología más accesible y portable, podría proporcionar información relacionada a la dominancia hemisférica de actividad cerebral similar a aquella de estudios de RMF. La mayor semejanza entre estos índices de asimetría que existe en el GE podría indicar que los cambios neuroplásticos que origina una terapia BCI permiten que exista una mayor congruencia entre la información que proporcionan estas técnicas al lateralizar, hacia el mismo hemisferio, la actividad generada tanto en la corteza motora como en áreas anatómicas subcorticales. En cambio, la ausencia del efecto de lazo cerrado de la BCI no permite que exista una dominancia de actividad hemisférica congruente en

distintas áreas del cerebro, como se observó en los pacientes que recibieron la terapia sham-BCI.

5.3 Cambios neuroplásticos grupales

El análisis grupal mostró un incremento significativo en el puntaje de FM-ES tanto del GE como del GC, con tamaños de efecto pequeños a moderados de acuerdo con las d de Cohen obtenidas [174]. Esto sugiere que ambos programas de terapia son benéficos para la recuperación de la función sensoriomotora de extremidad superior posterior a la EVC en pacientes con discapacidad moderada a severa en las etapas subaguda tardía o crónica de la enfermedad [173]. Sin embargo, los mecanismos de neuroplasticidad inducidos por la intervención BCI y por la terapia sham-BCI produjeron diferentes reorganizaciones cerebrales. En el GE, un incremento significativo del d -pdBSI_{IM} en alfa de T1 a T2 indica que la potencia de la banda alfa disminuyó significativamente en el hemisferio no afectado, con respecto al HI, cuando los pacientes realizaron flexión y extensión de dedos continua con su mano afectada durante la segunda parte de la intervención, lo cual puede asociarse a una mayor ERD en alfa en el HC al ejecutar la tarea de movimiento [45,77]. De manera similar, se obtuvo un decremento significativo total en el LI, lo que indica un reclutamiento constante del HC gradualmente mayor en pacientes del GE al intentar mover su mano afectada. Finalmente, cabe señalar que los cambios significativos obtenidos en el GE también mostraron tamaños del efecto estadísticamente significativos pequeños y medianos [174], como indica el intervalo de confianza de la d de Cohen. Por otra parte, en el GC sólo se observaron aumentos significativos de T0 a T1. Los aumentos del d -pdBSI_R y del LC, ambos en la banda beta, fueron seguidos por disminuciones no significativas en T2. Esto sugiere que después de un incremento inicial en la potencia de la banda beta durante el reposo y de un incremento de la actividad cortical en beta al mover la mano afectada, ambas métricas regresaron a valores similares a aquellos de T0. Además, resulta relevante que los tamaños del efecto obtenidos en estas comparaciones del GC no fueron estadísticamente significativos, como lo denotan los respectivos intervalos de confianza obtenidos de las d de Cohen. De manera interesante, esto podría indicar que el entrenamiento BCI continuo produce PLP después de la reorganización cerebral inicial, generando así cambios constantes. Por el contrario, la falta de este mismo lazo cerrado en la intervención sham-BCI podría causar la reorganización funcional y estructural menos definida que se observó en los pacientes y el regreso a valores basales de las métricas. Aunque las terapias de movimiento pasivo se han reportado como benéficas para la recuperación funcional motora de extremidad superior en pacientes con EVC [118,120], los

resultados indican que el efecto de lazo cerrado de la BCI puede conseguir una reorganización funcional y estructural focalizada hacia un solo hemisferio cerebral, y que el entrenamiento BCI continuo podría inducir cambios neuroplásticos de mayor duración.

Por su parte, las TSE también muestran información relevante acerca de los mecanismos neuroplásticos que presentaron los pacientes. Sin embargo, es importante resaltar que en las comparaciones estadísticas donde se alcanzó TSE no se obtuvo un tamaño del efecto estadísticamente significativo, de acuerdo con los intervalos de confianza de las d de Cohen calculadas. Por esto, las inferencias realizadas a partir de estos resultados estadísticos son indicativos de una tendencia a un cambio o a una diferencia y no representan evidencia concreta.

En el GE, tanto el d-pdBSI obtenido en el periodo de reposo como el obtenido durante la IM mostraron un decremento con TSE en el primer bloque de terapias en la banda alfa. Dado que la potencia en esta banda de frecuencia disminuyó en el HI, con respecto al HC, tanto en reposo como en IM, no se observaron TSE en los cambios del LC en alfa de T0 a T1 [45,77]. La potencia de las bandas alfa y beta en reposo en T1 tuvieron un patrón más simétrico que en T0, lo que indica una mayor semejanza al comportamiento reportado en sujetos sanos [75]. Por otra parte, el incremento con TSE del GE en el nd-LI de T0 a T2 podría reforzar lo observado a nivel individual: los pacientes que recibieron la terapia BCI mostraron que las activaciones neuronales producidas al intentar mover su mano afectada se consolidaron en uno de los hemisferios cerebrales al finalizar la intervención. Además, el valor disminuido de la mediana del índice obtenida en T1 podría sugerir que en el punto intermedio de la terapia se produce una reorganización funcional bilateral de las activaciones, antes de focalizarse y concentrarse en uno de los hemisferios en T2. Esto sugiere que el efecto de lazo cerrado de la BCI podría propiciar una lateralización hemisférica de la actividad motora, lo cual es apoyado por la disminución del nd-LI de T1 a T2 en el GC, obteniendo una mediana menor que la del GE en T2, que indica un mayor patrón de activación bilateral. Finalmente, el incremento con TSE de la aFA de T0 a T1 indica una mayor integridad estructural del TCE en el HI, relativo al HC, en pacientes del GE. Esto podría atribuirse al entrenamiento BCI constante que reciben los pacientes, donde mecanismos de neuroplasticidad como proliferación axonal, sinaptogénesis o ramificación dendrítica que refuercen las vías de comunicación podrían propiciarse [33]. Adicionalmente, este incremento en la integridad estructural del TCE en el hemisferio afectado también se observa de T1 a T2, sin alcanzar TSE, lo que sugiere que los

mecanismos neuroplásticos anatómicos podrían ser constantemente inducidos por el efecto de lazo cerrado de la BCI.

En el GC, se observaron incrementos con TSE en los d-pdBSI de la banda beta en reposo de T0 a T2 y durante la IM de T0 a T1. El incremento del d-pdBSI_R indica una mayor asimetría en el ritmo beta, lo cual podría sugerir un mayor desbalance en la conectividad interhemisférica al finalizar la terapia sham-BCI [75]. Por otra parte, el aumento del d-pdBSI_{IM} indica mayor potencia espectral del ritmo beta en el HI al realizar la tarea motora. Sin embargo, dado el aumento significativo del d-pdBSI en beta de T0 a T1 durante el reposo, este cambio también podría atribuirse a un desbalance en la comunicación interhemisférica durante la tarea de IM [75,175].

La comparación grupal indica que, aunque no alcanzó significancia estadística, el GE obtuvo mayor puntaje medio en la escala FM-ES al finalizar la intervención. Esto coincide con lo reportado por Ang et al. donde la terapia BCI produjo, de acuerdo con la FM-ES, mayor recuperación motora en los pacientes que la terapia sham-BCI proporcionada, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa entre terapias [69]. Además, el d-pdBSI_R, particularmente en la banda beta, se redujo en el GE y aumentó en el GC en T2, lo que señala una mayor semejanza de la simetría de potencia de ritmos cerebrales de pacientes con la de sujetos sanos al concluir una terapia BCI [75]. El d-pdBSI_{IM} mostró en la comparación grupal de T2 una mayor potencia de la banda alfa en el HI de los pacientes del GE y una mayor potencia de la banda beta en el HI de los pacientes del GC. Esto sugiere un mayor reclutamiento del HC en pacientes del GE para ejecutar tareas de aprendizaje motor (banda alfa [176]), y en pacientes del GC para realizar tareas de comunicación motora (banda beta [177]).

Por su parte, el LC señala que el GE, en promedio, obtuvo mayor sERD en el HI que el GC en ambas bandas de frecuencia a lo largo de la intervención, indicando mayor actividad cortical en el hemisferio afectado al recibir la terapia BCI [45,77,162]. Por otra parte, el LI indica una mayor actividad en zonas de control motor en el HI en el GC, principalmente en T2 donde la actividad del HC en el GE es mayor con TSE al realizar la tarea de IM. El mayor reclutamiento funcional del hemisferio no afectado del GE con respecto al GC coincide con lo reportado en pacientes con mayor afectación estructural por la lesión de EVC, tal como lo refleja la diferencia grupal de medianas de la aFA [98,110], y se alinea con el modelo de recuperación de balance bimodal, el cual indica que, en pacientes con lesiones extensas causadas por la EVC, se produce un mayor reclutamiento

del HC [171,178]. El nd-LI muestra una menor lateralización de las activaciones neuronales en el GE tanto en T0 como en T1. Sin embargo, al finalizar la intervención, los pacientes del GE mostraron una mayor lateralización hemisférica de las activaciones mientras que los pacientes del GC presentaron una menor lateralización, lo que refuerza el efecto del lazo cerrado de la BCI en la focalización de la actividad neuronal al realizar la IM.

Finalmente, la aFA indica que, a lo largo de la intervención, los pacientes del GC mostraron una mayor integridad estructural en el TCE afectado que los pacientes del GE. No obstante, la recuperación estructural gradual de este tracto observada en el GE, posiblemente mediante mecanismos neuroplásticos estructurales [33], podría atribuirse al efecto de lazo cerrado de la BCI y al constante entrenamiento de los pacientes. Esta mejoría gradual no se observó en el GC, donde se obtuvo una mediana de aFA en T2 similar a la cuantificada en T0.

5.4 Lateralización funcional y estructural del cerebro y su asociación con la recuperación sensoriomotora de la ES

En el GE, la mayoría de los índices de asimetría mostraron un cambio total (de T0 a T2) negativo, con excepción del LC en la banda alfa y el nd-LI, como se observa en la Tabla 6. Esto sugiere que el HC juega un mayor rol funcional en los pacientes del grupo EG cuando realizaron la tarea motora con su mano afectada. En particular, el cambio total positivo del nd-LI sugiere patrones de actividad cerebral más lateralizados, i.e. un solo hemisferio cerebral generó la mayoría de la actividad neuronal que se produjeron al realizar la tarea motora de ES al finalizar la intervención BCI. Además, el cambio total negativo de la aFA, aunque pequeño, sugiere un incremento en la integridad estructural de la materia blanca del TCE en el HC al terminar la intervención. Por lo tanto, existe una congruencia entre el incremento de la integridad estructural en el HC con la lateralización funcional contralesional indicada por los índices de asimetría. Por otra parte, el GC mostró cambios totales positivos en todos los índices de asimetría exceptuando el d-pdBSI en la banda alfa tanto en reposo como en IM, y el nd-LI. Además, la mayoría de los cambios fueron relativamente pequeños (0.04 o menos). Esto puede indicar un incremento pequeño (o una ausencia de cambio) en la actividad cerebral del hemisferio ipsilesional cuando los pacientes intentaron mover su mano afectada, y una mayor integridad estructural en el hemisferio afectado. No obstante, el cambio total negativo del nd-LI sugiere que, después de la intervención sham-BCI, la actividad cerebral siguió un patrón bilateral más pronunciado, es decir, ambos hemisferios produjeron actividad neuronal relacionada a

tareas motoras sin una lateralización de la función cerebral. Sin embargo, la magnitud de estos cambios interhemisféricos podría indicar menores efectos neuroplásticos producidos por el programa de terapia sham-BCI.

Los análisis de correlación entre los cambios de T0 a T2 de los índices de asimetría y de los puntajes de FM-ES mostraron una asociación significativa y negativa entre los cambios totales del LI y de los puntajes clínicos en el GE. La falta de asociaciones encontradas en el GC es similar a lo reportado por Ramos-Murguialday et al., donde los autores también indicaron una asociación existente entre los cambios del LI y aquellos de los puntajes de la FM-ES modificada exclusivamente en pacientes con EVC subcortical que recibieron su programa de terapia BCI [70]. Además, existen otros estudios con pacientes con EVC donde solamente se encontraron asociaciones entre métricas hemisféricas y mejoras funcionales en el grupo que recibió una intervención BCI y no en el correspondiente grupo control [100,179]. La asociación encontrada en este trabajo entre los cambios del LI con las mejoras clínicas en el GE, indica que los pacientes que recibieron la terapia BCI mostraron mejoras sensoriomotoras de la ES relacionadas a una reorganización funcional del cerebro generada por el efecto de lazo cerrado de la BCI, produciendo mayor actividad cerebral en el HC cuando los pacientes intentaron mover su mano afectada. Esto es semejante a los estudios que reportan una mayor actividad cerebral contralesional en pacientes con EVC que tienen una lesión grande o cuya corteza motora se encuentra directamente afectada por la lesión [18,98], como sucede en pacientes con lesiones por EVC corticales o mixtas.

Los índices de asimetría obtenidos permitieron la evaluación de los cambios neuroplásticos producidos a través de las intervenciones. Las asimetrías interhemisféricas, las cuales se encuentran alteradas tras distintas lesiones cerebrales [180], pueden representar un indicador global de neuroplasticidad accesible, interesante y confiable [181], particularmente en presencia de lesiones cerebrales con alta heterogeneidad en tamaño y ubicación, como la EVC. Además, los resultados sugieren que, a pesar de la diversidad de los mecanismos neuroplásticos involucrados en el proceso de recuperación [182–186], tanto los mecanismos interhemisféricos neuronales de materia gris, como los cambios axonales y de mielinización de la materia blanca tuvieron un rol relevante en el proceso de rehabilitación de los pacientes, particularmente posterior a la intervención BCI, la cual produjo cambios más pronunciados.

Resulta relevante que los cambios mostrados por los índices de asimetría se encuentran relacionados, en parte, al tipo de la lesión por la EVC, particularmente en los pacientes que recibieron la terapia BCI. En estos pacientes, se observaron lateralizaciones principalmente hacia el HC de la dominancia de activación hemisférica al realizar una tarea motora con la ES afectada, y de la integridad estructural de la materia blanca. Este tipo de lateralización hacia el hemisferio no afectado se ha reportado en pacientes que reciben terapias BCI cuya corteza motora ipsilesional se encuentra directamente afectada o en casos donde el tamaño de la lesión por la EVC es de gran tamaño [18,98,110]. Esto sugiere que, cuando el HI no es apto para realizar mecanismos motores de comunicación o de activación, el efecto de lazo cerrado de la BCI propicia una reorganización funcional y estructural hacia el hemisferio cerebral que es capaz de proporcionar funciones de comunicación y de activación neuronal asociadas a la ejecución de una tarea motora con la ES afectada. Aunque en este trabajo no se realizó un análisis del volumen de la lesión por la EVC, todos los pacientes incluidos presentaron afectaciones motoras importantes de la ES al inicio de la intervención (índice de motricidad entre 0 y 22), indicando indirectamente un daño relevante o extenso en la región de control motor ipsilesional.

A su vez, estos cambios en neuroplasticidad se alinean con el modelo de recuperación de balance bimodal, el cual indica que en pacientes que muestran una baja reserva estructural posterior a una EVC, i.e. menor conservación de estructura cerebral no dañada, mayor va a ser la activación y el rol del HC en el proceso de recuperación motor de ES [171,178]. En cambio, en pacientes que presentan daño por EVC a nivel subcortical o en una región anatómica relativamente pequeña, donde existe una reserva estructural importante, la corteza motora ipsilesional empieza a reorganizar funciones de activación y de comunicación que propician la recuperación tras una terapia BCI [70,99], tal como se observó en este estudio en la mayoría de los pacientes con EVC a nivel subcortical tras concluir la terapia BCI. Además, esto podría indicar la presencia de procesos de recuperación vicarios, los cuales indican que regiones cerebrales no involucradas normalmente en la función motora de la mano, pueden ser activadas como un mecanismo de comunicación suplementario a la vía corticoespinal que se mantiene intacta [172,187].

5.5 Resumen de contribuciones relevantes

La terapia BCI y la terapia sham-BCI propiciaron una mejora funcional en la ES de los pacientes con EVC. Sin embargo, estos programas de rehabilitación motora tuvieron distintos efectos sobre los mecanismos de neuroplasticidad de los pacientes.

El efecto de lazo cerrado de la BCI mostró un impacto en los mecanismos de neuroplasticidad producidos en los pacientes con EVC. En particular, los pacientes del GE mostraron una mayor semejanza con sujetos sanos en el reposo en la asimetría de la potencia espectral de ritmos cerebrales. Además, se observaron patrones de activación neuronal focalizados en un único hemisferio cerebral al intentar mover su mano afectada, produciendo un comportamiento de dominancia hemisférica durante la ejecución de tareas motoras.

En particular, los pacientes que recibieron la terapia BCI mostraron una lateralización de las activaciones asociada a la ubicación de la lesión, consistente con el modelo de recuperación de balance bimodal [171,178]. Aquellos pacientes con EVC a nivel cortical o con lesión mixta presentaron una lateralización funcional hacia el HC, posiblemente atribuida a un daño directo a la corteza motora o a un daño extenso. Por su parte, los pacientes con lesiones subcorticales mostraron una lateralización funcional hacia el HI posterior a la intervención BCI, posiblemente haciendo uso de mecanismos de recuperación vicarios [172,187], donde áreas cerebrales no asociadas comúnmente a actividad motora pudieron ser reclutadas para fomentar la recuperación funcional motora de ES. Dado que el GC no mostró lateralización de la actividad cerebral, estos cambios de dominancia hemisférica en el GE pueden atribuirse al efecto de un entrenamiento BCI constante.

Finalmente, los pacientes reclutados presentaron un incremento en la integridad estructural del TCE ubicado en el hemisferio afectado. Sin embargo, únicamente los pacientes del GE mostraron un incremento gradual y constante de la integridad estructural de materia blanca en el HI. Esto puede indicar que el efecto de lazo cerrado de la BCI produjo un refuerzo constante en las vías de comunicación cerebrales.

En conjunto, estos cambios neuroplásticos funcionales y estructurales señalan una modulación de los mecanismos responsables de la recuperación tras la EVC, posiblemente atribuibles al efecto del lazo cerrado creado por la BCI y a la neuroretroalimentación proporcionada. En la Tabla 7, se muestra un resumen de los hallazgos e interpretaciones más relevantes encontrados en este trabajo.

Tabla 7. Hallazgos más relevantes del grupo experimental y del grupo control.

Hallazgo	Grupo experimental	Grupo control
Función sensoriomotora de ES	Se alcanzó una mejora estadísticamente significativa en los puntajes obtenidos de FM-ES posterior a la intervención.	Se alcanzó una mejora estadísticamente significativa en los puntajes obtenidos de FM-ES posterior a la intervención.
Función cerebral	- La distribución bilateral hemisférica de la potencia de la actividad eléctrica cerebral durante el reposo se asemejó más a aquella reportada en sujetos sanos [75]. - Las activaciones neuronales producidas durante el movimiento de la mano afectada mostraron una lateralización hacia uno de los hemisferios cerebrales. La ubicación de la lesión fue relevante en esta lateralización.	- La potencia de la actividad eléctrica cerebral durante el reposo mostró mayor asimetría interhemisférica, alejándose del comportamiento reportado en sujetos sanos [75]. - Las activaciones neuronales producidas durante el movimiento de la mano afectada siguieron un patrón de distribución bilateral (simétrico) en los hemisferios cerebrales.
Estructura cerebral	- La integridad estructural del tracto corticoespinal del hemisferio ipsilesional aumentó constantemente a lo largo de la intervención. - El único paciente con valor de aFA menor a -0.1 en T2 que logró una mejora clínica mayor a la diferencia mínima clínicamente significativa recibió la terapia BCI.	- La integridad estructural del tracto corticoespinal del hemisferio ipsilesional aumentó únicamente al finalizar la intervención. - Ningún paciente con valor de aFA menor a -0.1 en T2 logró una mejora clínica mayor a la diferencia mínima clínicamente significativa.
Ubicación de la lesión por la EVC	El hemisferio cerebral al cual se observó la lateralización funcional y estructural de los pacientes dependía, en su mayoría, de la ubicación de la lesión por la EVC (cortical, subcortical o mixta).	Las lateralizaciones funcionales y estructurales no dependían, en su mayoría, de la ubicación de la lesión por la EVC (cortical, subcortical o mixta). Estas lateralizaciones fueron de baja magnitud y se dieron principalmente hacia el hemisferio ipsilesional.

ES: extremidad superior; FM-ES: escala de Fugl-Meyer para extremidad superior; aFA: asimetría de la anisotropía fraccional; BCI: interfaz cerebro-computadora; EVC: enfermedad vascular cerebral.

5.6 Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentran los siguientes puntos:

- El tamaño de la muestra es reducido y solo se reclutó un paciente con lesión cortical. Aumentar el número de pacientes permitiría incrementar la potencia de los análisis estadísticos, lo que derivaría en inferencias estadísticas más robustas. Además, esto esclarecería los resultados obtenidos con TSE, ya sea al obtener diferencias o

correlaciones significativas tras aumentar la potencia estadística o al determinar la ausencia de TSE en los análisis. Sin embargo, el número de pacientes reclutados en este estudio es similar al reportado por otros trabajos que involucran intervenciones BCI para extremidad superior en pacientes con EVC [72,98,99,110], además que se encuentra en línea con el número de pacientes sugerido en estudios motores de RMF y en análisis estructurales de ITD, para realizar comparaciones intergrupales e intrapaciente con potencia estadística de 0.8 [121–123].

- Solo se utilizaron índices de asimetría para cuantificar los efectos de los cambios neuroplásticos observados mediante las modalidades de neuroimagenología. No obstante, se ha mostrado que estos índices pueden representar adecuadamente las diferencias interhemisféricas en pacientes con EVC [58,76,99].
- La heterogeneidad del área de la lesión en la muestra de pacientes reclutados podría tener distintos efectos en el proceso de recuperación debido a factores como variaciones en la sensibilidad o a múltiples regiones cerebrales afectadas. Sin embargo, la evolución longitudinal de los pacientes mostró cambios neuroplásticos relacionados al grupo asignado y al área general de la lesión (i.e. lesión cortical, subcortical o mixta).
- Es necesario analizar el rol del tiempo de evolución posterior al inicio de la EVC en el proceso de recuperación y en los índices de asimetría obtenidos [65,188]. No obstante, los pacientes reclutados se encontraban, al menos, en la etapa subaguda tardía de la enfermedad, con la mayoría de ellos en la etapa crónica durante la intervención [173].
- El nivel de adherencia y de fatiga que presentaron los pacientes a lo largo de las intervenciones podrían representar factores que afecten el grado de efectividad de las terapias. Sin embargo, los pacientes mostraron capacidad e interés en realizar correctamente las tareas requeridas durante las sesiones de terapia, además que no se reportaron efectos adversos asociados al esfuerzo físico y mental que realizaron, incluyendo fatiga excesiva.

5.7 Trabajo a futuro

El trabajo a futuro incluye las siguientes propuestas:

- La evaluación de los pacientes en un periodo de tiempo definido posterior a la finalización de la intervención para determinar si los cambios neuroplásticos observados se mantienen a mediano y largo plazo.

- Se propone analizar el LI en cada una de las RI seleccionadas para evaluar si alguna estructura anatómica de materia gris en particular muestra cambios de asimetría más pronunciados a través de las intervenciones.
- Evaluar el efecto de la lesión por la EVC en el hemisferio dominante (i.e. en el hemisferio izquierdo en pacientes diestros) resulta de interés, una vez aumentado el tamaño de muestra para incluir más pacientes que presenten la lesión en su hemisferio dominante.
- Se propone analizar si existen otras RI o combinaciones de éstas donde calcular los índices de asimetría que otorguen mayor sensibilidad a los cambios funcionales o estructurales presentados en las intervenciones. El Apéndice A6 contiene un análisis de la importancia de la asimetría en FA de distintas RI para estimar los puntajes de FM-ES.
- Analizar estadísticamente la posible asociación entre los índices de asimetría del EEG y de la RMF para determinar si estas técnicas de neuroimagenología proporcionan información similar durante la IM de pacientes con su mano afectada, particularmente en distintos puntos de las intervenciones. En el Apéndice A7 se muestra un análisis preliminar de correlación entre los índices de asimetría de EEG y de RMF.
- Se propone la búsqueda de asociaciones univariadas y multivariadas entre los índices obtenidos mediante EEG o RMF con aquellos de ITD para determinar posibles relaciones entre mecanismos funcionales y estructurales.
- Explorar el uso de los índices de asimetría como biomarcadores para el pronóstico o la estimación de la función motora de ES de los pacientes.
- Realizar estudios más frecuentes de resonancia magnética y de EEG en trabajos posteriores permitiría obtener información acerca de los cambios interhemisféricos que ocurren entre las sesiones de evaluación.
- Se proponen las siguientes mejoras al sistema BCI desarrollado en el INR utilizado en las intervenciones de rehabilitación proporcionadas en este trabajo:
 - 1) Incrementar el entrenamiento BCI que reciben los pacientes. Esto se puede realizar al aumentar tanto el número de terapias proporcionadas como la intensidad de éstas (i.e. mayor número de ensayos o corridas por terapia). De esta manera, se podría evaluar si se producen cambios neuroplásticos más pronunciados en los pacientes.

- 2) Evaluar el nivel de fatiga de los pacientes durante las terapias para determinar los momentos idóneos de descanso, permitiendo maximizar la eficiencia del entrenamiento BCI.
- 3) Evaluar el nivel de atención de los pacientes a lo largo de las terapias, buscando estrategias para mantener concentrados a los pacientes al utilizar el sistema BCI.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN

Este trabajo contribuyó en el entendimiento de los cambios en neuroplasticidad que se producen en pacientes con EVC a lo largo de una intervención BCI y de una intervención sham-BCI para rehabilitación motora de extremidad superior mediante índices de asimetría derivados del EEG, la RMF y la ITD. En particular, se analizó la relación interhemisférica funcional y estructural cuantificada mediante las distintas métricas obtenidas de ambas intervenciones y, por ende, el posible efecto del lazo cerrado de la BCI sobre los cambios neuroplásticos. Adicionalmente, el impacto de la ubicación de la lesión en los mecanismos de plasticidad cerebral fue de interés para el análisis realizado en este trabajo.

Los resultados obtenidos indican que el efecto de lazo cerrado del sistema BCI puede ser crucial en la focalización hemisférica de los patrones de actividad neuronal producidos por IM de la mano afectada. Además, se observó un impacto estructural hemisférico debido al incremento gradual de la integridad estructural de materia blanca en el cerebro. Por otra parte, los pacientes que no controlaron activamente el sistema BCI durante la terapia mostraron un patrón de actividad neuronal bilateral, además de no presentar cambios o tendencias significativas en la integridad estructural de materia blanca en los hemisferios cerebrales. Adicionalmente, pacientes con ubicaciones diversas de la lesión por la EVC pueden presentar distintos patrones de reorganización en la actividad cerebral e integridad estructural. En conjunto, estos resultados permiten entender el efecto que el lazo cerrado de la BCI puede tener sobre los mecanismos de neuroplasticidad relevantes en la recuperación motora de extremidad superior posterior a una EVC.

Las limitaciones de este trabajo están relacionadas, principalmente, al tamaño de la muestra utilizado. Sin embargo, en este trabajo se logró evaluar los cambios neuroplásticos producidos en los pacientes reclutados, encontrando patrones de cambios en la función y estructura del cerebro. Además, el trabajo a futuro propuesto permitirá un análisis más

profundo del proceso de recuperación de los pacientes. Este proyecto proporciona un aporte relevante acerca de los mecanismos neuroplásticos producidos en pacientes con EVC por el efecto de lazo cerrado de un sistema BCI.

La neuroplasticidad juega un rol importante en el proceso de recuperación tras una EVC. Comprender el impacto en los mecanismos neuroplásticos funcionales y estructurales que tienen distintos programas de rehabilitación, como aquellos basados en BCI, permitiría conocer el alcance de estos en el proceso de recuperación de los pacientes. Los hallazgos presentados buscan incrementar el conocimiento existente de los mecanismos involucrados en el proceso de recuperación motora de extremidad superior de pacientes con EVC. Esto podría permitir el desarrollo de programas de terapia con mayor impacto que proporcionen una mejor recuperación funcional.

REFERENCIAS

1. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, Thrift AG, Donnan GA, Howard G, et al. Global stroke statistics 2022. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2022;17(9):946–56. Available from: <https://doi.org/10.1177/17474930221123175>
2. Cruz-Góngora VD la, Chiquete E, Gómez-Dantés H, Cahuana-Hurtado L, Cantú-Brito C. Trends in the burden of stroke in Mexico: A national and subnational analysis of the global burden of disease 1990–2019. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 2022;10:100204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100204>
3. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct;21(20).
4. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*. 2015 Sep;187(12):887–93.
5. Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009 May;40(5):e331-9.
6. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2068–72.
7. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1781–6.
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, viii–ix.
9. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract*. 2020;2:17.
10. Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;12(5):269–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.46>
11. Broussy S, Saillour-Glenisson F, García-Lorenzo B, Rouanet F, Lesaine E, Maugeais M, et al. Sequelae and Quality of Life in Patients Living at Home 1 Year After a Stroke Managed in Stroke Units. *Front Neurol* [Internet]. 2019;Volume 10-2019. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00907>
12. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005 Apr;352(16):1677–84.
13. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, O’Keefe GJ, Jackson GD, Bernhardt J, et al. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006 Mar;20(1):24–41.
14. Mane R, Chouhan T, Guan C. BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond. *J Neural Eng*. 2020 Aug;17(4):41001.

15. Rand D, Eng JJ. Disparity between functional recovery and daily use of the upper and lower extremities during subacute stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Jan;26(1):76–84.
16. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jul;354(9174):191–6.
17. Carey L, Walsh A, Adikari A, Goodin P, Alahakoon D, De Silva D, et al. Finding the Intersection of Neuroplasticity, Stroke Recovery, and Learning: Scope and Contributions to Stroke Rehabilitation. *Neural Plast*. 2019;2019:5232374.
18. Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2017;11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00469>
19. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1591–609.
20. Greenough W, Black J, Wallace C. Experience and Brain Development. *Child Dev*. 1987;58:539–59.
21. Chang Y. Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Front Hum Neurosci*. 2014;8.
22. Ungerleider LG, Doyon J, Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*. 2002 Nov;78(3):553–64.
23. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci*. 2011 Oct;15(10):475–82.
24. Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina E V, et al. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci*. 2005 Nov;25(44):10167–79.
25. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec;10(12):861–72.
26. Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2819–28.
27. Bliss T V, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973 Jul;232(2):331–56.
28. Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*. 2017 Jan;93(2):281–90.
29. Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C, Wong TP, Liu L, Lu J, et al. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron*. 2007 Mar;53(5):703–17.
30. Mancini A, de Iure A, Picconi B. Basic mechanisms of plasticity and learning. *Handb Clin Neurol*. 2022;184:21–34.
31. Cramer SC, Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci*. 2000 Jun;23(6):265–71.

32. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Jun;16(3):258–64.
33. Carmichael ST. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Ann Neurol.* 2016 Jun;79(6):895–906.
34. Van Peppen R P S, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks H J M, Van der Wees Ph J, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* [Internet]. 2004 Dec 1;18(8):833–62. Available from: <https://doi.org/10.1191/0269215504cr843oa>
35. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, van de Nes JCM, Cup EHC, van den Ende CHM. Occupational Therapy for Stroke Patients. *Stroke* [Internet]. 2003 Mar 1;34(3):676–87. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057576.77308.30>
36. Nelson DL, Cipriani DJ, Thomas JJ. Physical therapy and occupational therapy: partners in rehabilitation for persons with movement impairments. *Occup Ther Health Care.* 2002;15(3–4):35–57.
37. Almhdawi KA, Mathiowetz VG, White M, delMas RC. Efficacy of Occupational Therapy Task-oriented Approach in Upper Extremity Post-stroke Rehabilitation. *Occup Ther Int.* 2016 Dec;23(4):444–56.
38. Maier M, Ballester BR, Verschure PFMJ. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. *Front Syst Neurosci.* 2019;13:74.
39. Pfurtscheller G, Guger C, Müller G, Krausz G, Neuper C. Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic. *Neurosci Lett.* 2000 Oct;292(3):211–4.
40. King CE, Dave KR, Wang PT, Mizuta M, Reinkensmeyer DJ, Do AH, et al. Performance assessment of a brain-computer interface driven hand orthosis. *Ann Biomed Eng.* 2014 Oct;42(10):2095–105.
41. Soekadar SR, Birbaumer N, Slutzky MW, Cohen LG. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. *Neurobiol Dis.* 2015 Nov;83:172–9.
42. Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain–computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology.* 2002 Jun;113(6):767–91.
43. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2016 Sep;12(9):513–25.
44. Kraeutner S, Gionfriddo A, Bardouille T, Boe S. Motor imagery-based brain activity parallels that of motor execution: Evidence from magnetic source imaging of cortical oscillations. *Brain Res.* 2014 Nov;1588:81–91.
45. Pfurtscheller G, Brunner C, Schlögl A, Lopes da Silva FH. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *Neuroimage.* 2006 May;31(1):153–9.

46. Remsik A, Young B, Vermilyea R, Kiekhoefer L, Abrams J, Evander Elmore S, et al. A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function after stroke. *Expert Rev Med Devices*. 2016 May;13(5):445–54.
47. Ang K, Guan C. Brain–Computer Interface for Neurorehabilitation of Upper Limb After Stroke. *Proceedings of the IEEE*. 2015;103:944–53.
48. Amo C, De Santiago L, Zarza Luciáñez D, León Alonso-Cortés JM, Alonso-Alonso M, Barea R, et al. Induced gamma band activity from EEG as a possible index of training-related brain plasticity in motor tasks. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186008.
49. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002 Sep;16(3):232–40.
50. Frolov AA, Mokienko O, Lyukmanov R, Biryukova E, Kotov S, Turbina L, et al. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Front Neurosci*. 2017;11:400.
51. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther*. 1993 Jul;73(7):447–54.
52. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain*. 2011 May;134(Pt 5):1264–76.
53. Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007 May;87(1):179–97.
54. van Putten MJAM. The revised brain symmetry index. *Clin Neurophysiol*. 2007 Nov;118(11):2362–7.
55. Sheorajpanday RVA, Nagels G, Weeren AJTM, van Putten MJAM, De Deyn PP. Reproducibility and clinical relevance of quantitative EEG parameters in cerebral ischemia: a basic approach. *Clin Neurophysiol*. 2009 May;120(5):845–55.
56. Kaiser V, Daly I, Pichiorri F, Mattia D, Müller-Putz GR, Neuper C. Relationship between electrical brain responses to motor imagery and motor impairment in stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2735–40.
57. Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;26(5):594–601.
58. Moura LM, Luccas R, Paiva JPQ de, Amaro E, Leemans A, Leite C da C, et al. Diffusion Tensor Imaging Biomarkers to Predict Motor Outcomes in Stroke: A Narrative Review. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00445>
59. Teasell R, Hussein N. EBRSR [Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation] Chapter 2: Clinical Consequences of Stroke. In 2018.

60. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine* [Internet]. 2020;48(9):561–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303920301389>
61. Rodríguez-García ME, Marín-Arriaga N, Macías-Arriaga SG, Salazar-Cárdenas B, Ramírez-Rodríguez T, Aparicio-Jiménez VH, et al. Neuroimaging Techniques for Neuroplasticity Quantification in Stroke Patients. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomedica*. 2023 Aug;44(2 SE-Review Article):52–73.
62. Ismail LE, Karwowski W. Applications of EEG indices for the quantification of human cognitive performance: A systematic review and bibliometric analysis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242857.
63. Teplan M. Fundamental of EEG Measurement. *MEASUREMENT SCIENCE REVIEW*. 2002;2.
64. Leuthardt EC, Schalk G, Roland J, Rouse A, Moran DW. Evolution of brain-computer interfaces: going beyond classic motor physiology. *Neurosurg Focus*. 2009 Jul;27(1):E4.
65. Milani G, Antonioni A, Baroni A, Malerba P, Straudi S. Relation Between EEG Measures and Upper Limb Motor Recovery in Stroke Patients: A Scoping Review. *Brain Topogr*. 2022 Nov;35(5–6):651–66.
66. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006 Aug;5(8):708–12.
67. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):76–85.
68. Hara Y. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *Journal of Nippon Medical School*. 2015;82(1):4–13.
69. Ang KK, Chua KSG, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CWK, et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci*. 2015 Oct;46(4):310–20.
70. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Læer L, Yilmaz O, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol* [Internet]. 2013 Jul;74(1):100–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.23879>
71. Sebastián-Romagosa M, Udina E, Ortner R, Dinarès-Ferran J, Cho W, Murovec N, et al. EEG Biomarkers Related With the Functional State of Stroke Patients. *Front Neurosci*. 2020;14:582.
72. Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Valdés-Cristerna R, Rodriguez-Barragan MA, Hernandez-Arenas C, Quinzaños-Fresnedo J, et al. Longitudinal Analysis of Stroke Patients' Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface. *Neural Plast* [Internet]. 2019;2019:7084618. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7084618>
73. Kanna S, Heng J. Quantitative EEG parameters for monitoring and biofeedback during rehabilitation after stroke. In: 2009 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics. 2009. p. 1689–94.

74. Agius Anastasi A, Falzon O, Camilleri K, Vella M, Muscat R. Brain Symmetry Index in Healthy and Stroke Patients for Assessment and Prognosis. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:8276136.
75. Saes M, Meskers CGM, Daffertshofer A, de Munck JC, Kwakkel G, van Wegen EEH. How does upper extremity Fugl-Meyer motor score relate to resting-state EEG in chronic stroke? A power spectral density analysis. *Clin Neurophysiol*. 2019 May;130(5):856–62.
76. Mane R, Chew E, Phua KS, Ang K, Robinson N, Vinod AP, et al. Prognostic and Monitory EEG-Biomarkers for BCI Upper-limb Stroke Rehabilitation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;PP:1.
77. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999 Nov;110(11):1842–57.
78. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhou L, Tang KY, et al. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Front Neuroeng*. 2014;7:30.
79. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jul;89(13):5951–5.
80. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*. 2002 Dec;25(12):621–5.
81. Crofts A, Kelly ME, Gibson CL. Imaging Functional Recovery Following Ischemic Stroke: Clinical and Preclinical fMRI Studies. *J Neuroimaging*. 2020 Jan;30(1):5–14.
82. Griauzde J, Srinivasan A. Advanced Neuroimaging Techniques: Basic Principles and Clinical Applications. *J Neuroophthalmol*. 2018 Mar;38(1):101–14.
83. Poldrack RA, Mumford JA, Nichols TE. *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
84. Saini S, Frankel RB, Stark DD, Ferrucci JTJ. Magnetism: a primer and review. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Apr;150(4):735–43.
85. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990 Apr;14(1):68–78.
86. Soares JM, Magalhães R, Moreira PS, Sousa A, Ganz E, Sampaio A, et al. A Hitchhiker's Guide to Functional Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci*. 2016;10.
87. Hay L, Duffy AHB, Gilbert SJ, Grealy MA. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in design studies: Methodological considerations, challenges, and recommendations. *Des Stud*. 2022;78:101078.
88. Bennett CM, Miller MB. fMRI reliability: Influences of task and experimental design. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2013;13(4):690–702.

89. Petersen SE, Dubis JW. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):1177–84.
90. Welvaert M, Rosseel Y. A review of fMRI simulation studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e101953.
91. Saunders J, Carlson HL, Cortese F, Goodyear BG, Kirton A. Imaging functional motor connectivity in hemiparetic children with perinatal stroke. *Hum Brain Mapp*. 2019 Apr;40(5):1632–42.
92. Lioi G, Butet S, Fleury M, Bannier E, Lécuyer A, Bonan I, et al. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:37.
93. Liew SL, Garrison KA, Ito KL, Heydari P, Sobhani M, Werner J, et al. Laterality of Poststroke Cortical Motor Activity during Action Observation Is Related to Hemispheric Dominance. *Neural Plast*. 2018;2018:3524960.
94. Errante A, Saviola D, Cantoni M, Iannuzzelli K, Ziccarelli S, Togni F, et al. Effectiveness of action observation therapy based on virtual reality technology in the motor rehabilitation of paretic stroke patients: a randomized clinical trial. *BMC Neurol*. 2022;22(1):109.
95. Kroth JB, Handfas B, Rodrigues G, Zepeda F, Oliveira MA, Wang DJJ, et al. Effects of Repetitive Peripheral Sensory Stimulation in the Subacute and Chronic Phases After Stroke: Study Protocol for a Pilot Randomized Trial. *Front Neurol*. 2022;13.
96. Lasek-Bal A, Kidoń J, Błaszczyszyn M, Stasiów B, Żak A. BOLD fMRI signal in stroke patients and its importance for prognosis in the subacute disease period - Preliminary report. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(3):341–6.
97. Caria A, Weber C, Broetz D, Ramos-Murguialday A, Ticini FRSA L, Gharabaghi A, et al. BRIEF REPORT: Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy: A case report. *Psychophysiology*. 2011;48:578–82.
98. Young BM, Nigogosyan Z, Walton LM, Remsik A, Song J, Nair VA, et al. Dose-response relationships using brain-computer interface technology impact stroke rehabilitation. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015;9:361. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00361>
99. Yuan K, Wang X, Chen C, Lau CCY, Chu WCW, Tong RKY. Interhemispheric Functional Reorganization and its Structural Base After BCI-Guided Upper-Limb Training in Chronic Stroke. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* [Internet]. 2020;28(11):2525–36. Available from: <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.3027955>
100. Caria A, da Rocha JLD, Gallitto G, Birbaumer N, Sitaram R, Murguialday AR. Brain-Machine Interface Induced Morpho-Functional Remodeling of the Neural Motor System in Severe Chronic Stroke. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2020 Apr;17(2):635–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00816-2>

101. Ramos-Murguialday A, Curado MR, Broetz D, Yilmaz Ö, Brasil FL, Liberati G, et al. Brain-Machine Interface in Chronic Stroke: Randomized Trial Long-Term Follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019 Mar;33(3):188–98.
102. Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*. 1993 Nov;30(6):547–58.
103. Jansen A, Menke R, Sommer J, Förster AF, Bruchmann S, Hempleman J, et al. The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. *Neuroimage*. 2006 Oct;33(1):204–17.
104. Fernández G, de Greiff A, von Oertzen J, Reuber M, Lun S, Klaver P, et al. Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation. *Neuroimage*. 2001 Sep;14(3):585–94.
105. Cohen MS, DuBois RM. Stability, repeatability, and the expression of signal magnitude in functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Jul;10(1):33–40.
106. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006 Sep;51(5):527–39.
107. Chen YJ, Nabavizadeh SA, Vossough A, Kumar S, Loevner LA, Mohan S. Wallerian Degeneration Beyond the Corticospinal Tracts: Conventional and Advanced MRI Findings. *J Neuroimaging*. 2017 May;27(3):272–80.
108. Descoteaux M, Poupon C. Diffusion-Weighted MRI. In: *Comprehensive Biomedical Physics*. 2014. p. 81–97.
109. Okamoto Y, Ishii D, Yamamoto S, Ishibashi K, Wakatabi M, Kohno Y, et al. Relationship Between Motor Function, DTI, and Neurophysiological Parameters in Patients with Stroke in the Recovery Rehabilitation unit. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(8):105889.
110. Young BM, Stamm JM, Song J, Remsik AB, Nair VA, Tyler ME, et al. Brain-Computer Interface Training after Stroke Affects Patterns of Brain-Behavior Relationships in Corticospinal Motor Fibers. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016;10:457. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00457>
111. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534–46.
112. Soares J, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*. 2013;7.
113. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1429–36.
114. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn Reson Med*. 2009 May;61(5):1255–60.

115. Koyama T, Uchiyama Y, Domen K. Outcome in Stroke Patients Is Associated with Age and Fractional Anisotropy in the Cerebral Peduncles: A Multivariate Regression Study. *Prog Rehabil Med*. 2020;5:20200006.
116. DiBella EVR, Sharma A, Richards L, Prabhakaran V, Majersik JJ, HashemizadehKolowri SK. Beyond Diffusion Tensor MRI Methods for Improved Characterization of the Brain after Ischemic Stroke: A Review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022 May;43(5):661–9.
117. Chen J, Liu M, Sun D, Jin Y, Wang T, Ren C. Effectiveness and neural mechanisms of home-based telerehabilitation in patients with stroke based on fMRI and DTI: A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine*. 2018 Jan;97(3):e9605–e9605.
118. Bhasin A, Srivastava P, Kumaran SS. Correlation of DTI-Derived Measures to Therapy-Mediated Recovery after Stroke: Preliminary Findings. *Neurol India [Internet]*. 2021;69(5):1210–6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.329584>
119. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhao L, Teo WP, et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3 Suppl):S79-87.
120. Demers M, Varghese R, Winstein C. Retrospective Analysis of Task-Specific Effects on Brain Activity After Stroke: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2022;16:871239. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.871239>
121. Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*. 2002 Aug;118(2):115–28.
122. Heiervang E, Behrens TEJ, Mackay CE, Robson MD, Johansen-Berg H. Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. *Neuroimage [Internet]*. 2006;33(3):867–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906008081>
123. Lindquist MA. The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science [Internet]*. 2008 Nov 1;23(4):439–64. Available from: <https://doi.org/10.1214/09-STS282>
124. W Bohannon R. Motricity Index Scores are Valid Indicators of Paretic Upper Extremity Strength Following Stroke. *J Phys Ther Sci*. 1999;11(2):59–61.
125. Cantillo-Negrete J, Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Elias-Vinas D, Gutierrez-Martinez J. Motor Imagery-Based Brain-Computer Interface Coupled to a Robotic Hand Orthosis Aimed for Neurorehabilitation of Stroke Patients. *J Healthc Eng*. 2018;2018.
126. Carino-Escobar RI, Rodríguez-García ME, Carrillo-Mora P, Valdés-Cristerna R, Cantillo-Negrete J. Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation. *Front Neurobot*. 2023;17:1015464.
127. Cantillo-Negrete J, Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Rodriguez-Barragan MA, Hernandez-Arenas C, Quinzaños-Fresnedo J, et al. Brain-Computer Interface Coupled to a Robotic Hand Orthosis for Stroke Patients' Neurorehabilitation: A Crossover Feasibility Study. *Front Hum Neurosci*. 2021;15(June):1–15.

128. Carino-Escobar RI, Rodríguez-García ME, Ramirez-Nava AG, Quinzaños-Fresnedo J, Ortega-Robles E, Arias-Carrion O, et al. A case report: Upper limb recovery from stroke related to SARS-CoV-2 infection during an intervention with a brain-computer interface. Vol. 13, *Frontiers in neurology*. Switzerland; 2022. p. 1010328.
129. Blankertz B, Tomioka R, Lemm S, Kawanabe M, Muller K robert. Optimizing Spatial filters for Robust EEG Single-Trial Analysis. *IEEE Signal Process Mag*. 2008;25(1):41–56.
130. Ang KK, Chin ZY, Zhang H, Guan C. Filter Bank Common Spatial Pattern (FBCSP) in Brain-Computer Interface. In: 2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence). 2008. p. 2390–7.
131. Shi Y, Eberhart R. A modified particle swarm optimizer. In: 1998 IEEE International Conference on Evolutionary Computation Proceedings IEEE World Congress on Computational Intelligence (Cat No98TH8360). 1998. p. 69–73.
132. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*. 2011;2011:156869.
133. Bertrand O, Perrin F, Pernier J. A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1985;62(6):462–4.
134. Sinkkonen J, Tiitinen H, Näätänen R. Gabor filters: an informative way for analysing event-related brain activity. *J Neurosci Methods*. 1995 Jan;56(1):99–104.
135. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci*. 1997 Jan;17(2):722–34.
136. Mouraux A, Iannetti GD. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn Reson Imaging*. 2008 Sep;26(7):1041–54.
137. Pavlov AN, Hramov AE, Koronovskii AA, Sitnikova EY, Makarov VA, Ovchinnikov AA. Wavelet analysis in neurodynamics. *Physics-Uspekhi*. 2012 Sep;55(9):845–75.
138. Ullah S, Halim Z. Imagined character recognition through EEG signals using deep convolutional neural network. *Med Biol Eng Comput*. 2021 May;59(5):1167–83.
139. Graimann B, Huggins JE, Levine SP, Pfurtscheller G. Visualization of significant ERD/ERS patterns in multichannel EEG and ECoG data. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jan;113(1):43–7.
140. Davison A, Hinkley D. Bootstrap Methods and Their Application. *J Am Stat Assoc*. 1997;94.
141. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):782–90.

142. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
143. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of fMRI Data. *Neuroimage*. 2001;14(6):1370–86.
144. Marchini JL, Ripley BD. A new statistical approach to detecting significant activation in functional MRI. *Neuroimage*. 2000 Oct;12(4):366–80.
145. Beckmann CF, Smith SM. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2004 Feb;23(2):137–52.
146. Rodríguez-García ME, Valdés-Cristerna R, Cantillo-Negrete J. Recommendations for ICA Denoising of Task-Based Functional MRI Data of Stroke Patients. In: Flores Cuautle J de JA, Benítez-Mata B, Salido-Ruiz RA, Alonso-Silverio GA, Dorantes-Méndez G, Zúñiga-Aguilar E, et al., editors. IFMBE Proceedings. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. p. 241–8.
147. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
148. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*. 2009 Oct;48(1):63–72.
149. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*. 1996 Mar;35(3):346–55.
150. Pantano P, Formisano R, Ricci M, Di Piero V, Sabatini U, Di Pofi B, et al. Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain*. 1996 Dec;119 (Pt 6):1849–57.
151. Szameitat AJ, Shen S, Conforto A, Sterr A. Cortical activation during executed, imagined, observed, and passive wrist movements in healthy volunteers and stroke patients. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(1):266–80.
152. Rondina JM, Filippone M, Girolami M, Ward NS. Decoding post-stroke motor function from structural brain imaging. *Neuroimage Clin*. 2016;12:372–80.
153. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*. 2020 Feb;206:116189.
154. Rolls ET, Joliot M, Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage*. 2015;122:1–5.
155. Vulliemoz S, Raineteau O, Jabaudon D. Reaching beyond the midline: why are human brains cross wired? *Lancet Neurol*. 2005 Feb;4(2):87–99.
156. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*. 2016 Jan;125:1063–78.

157. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes. *Neuroimage*. 2015;122:166–76.
158. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994 Mar;103(3):247–54.
159. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM. MRI Atlas of Human White Matter. Vol. 27, *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 2006. p. 1384–5.
160. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The Other Half of the Story: Effect Size Analysis in Quantitative Research. *CBE—Life Sciences Education* [Internet]. 2013 Sep 1;12(3):345–51. Available from: <https://doi.org/10.1187/cbe.13-04-0082>
161. Tomczak M, Tomczak-Łukaszewska E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. 2014 Jan 1;21:19–25.
162. Pfurtscheller G, Graimann B, Huggins JE, Levine SP, Schuh LA. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jul;114(7):1226–36.
163. Seto E, Sela G, McIlroy WE, Black SE, Staines WR, Bronskill MJ, et al. Quantifying head motion associated with motor tasks used in fMRI. *Neuroimage*. 2001 Aug;14(2):284–97.
164. Kawai R, Markman T, Poddar R, Ko R, Fantana AL, Dhawale AK, et al. Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill. *Neuron*. 2015 May;86(3):800–12.
165. Aumann TD, Prut Y. Do sensorimotor β -oscillations maintain muscle synergy representations in primary motor cortex? *Trends Neurosci*. 2015;38(2):77–85.
166. Bradnam L V, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional Hemisphere Control of the Proximal Paretic Upper Limb following Stroke. *Cerebral Cortex* [Internet]. 2012 Nov 1;22(11):2662–71. Available from: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr344>
167. Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, et al. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(2):86–100.
168. Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Phys Ther*. 2012 Jun;92(6):791–8.
169. Liu H, Au-Yeung SSY. Corticomotor Excitability Effects of Peripheral Nerve Electrical Stimulation to the Paretic Arm in Stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017 Oct;96(10):687–93.
170. Sampaio-Baptista C, Sanders ZB, Johansen-Berg H. Structural Plasticity in Adulthood with Motor Learning and Stroke Rehabilitation. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2018;41:25–40. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29490196>

171. Di Pino G, Di Lazzaro V. The balance recovery bimodal model in stroke patients between evidence and speculation: Do recent studies support it? *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2020;131(10):2488–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245720304144>
172. Bonanno L, Cannuli A, Pignolo L, Marino S, Quartarone A, Calabrò RS, et al. Neural Plasticity Changes Induced by Motor Robotic Rehabilitation in Stroke Patients: The Contribution of Functional Neuroimaging. *Bioengineering* [Internet]. 2023;10(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2306-5354/10/8/990>
173. 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. *Int J Stroke*. 2017 Jul;12(5):444–50.
174. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ* [Internet]. 2012 Sep 1;4(3):279–82. Available from: <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
175. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004 Mar 1;55(3):400–9.
176. Kawai R, Markman T, Poddar R, Ko R, Fantana AL, Dhawale AK, et al. Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill. *Neuron*. 2015 May;86(3):800–12.
177. Aumann TD, Prut Y. Do sensorimotor β -oscillations maintain muscle synergy representations in primary motor cortex? *Trends Neurosci*. 2015;38(2):77–85.
178. Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, Li M, Sankarasubramanian V, Lee J, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study. *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2020;131(10):2516–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245720303874>
179. Pichiorri F, Morone G, Petti M, Toppi J, Pisotta I, Molinari M, et al. Brain–computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 May 1;77(5):851–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.24390>
180. Corsi L, Liuzzi P, Ballanti S, Scarpino M, Maiorelli A, Sterpu R, et al. EEG asymmetry detection in patients with severe acquired brain injuries via machine learning methods. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2023;79:104260. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809422007145>
181. Esteves M, Ganz E, Sousa N, Leite-Almeida H. Asymmetrical Brain Plasticity: Physiology and Pathology. *Neuroscience* [Internet]. 2021 Feb 1;454:3–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.01.022>
182. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Exp Neurol* [Internet]. 2015;268:37–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488614003008>

183. Chelyshev YA, Kabdesh IM, Mukhamedshina YO. Extracellular Matrix in Neural Plasticity and Regeneration. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2022;42(3):647–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00986-0>
184. Kirby ED, Frizzell TO, Grajauskas LA, Song X, Gawryluk JR, Lakhani B, et al. Increased myelination plays a central role in white matter neuroplasticity. *Neuroimage* [Internet]. 2022;263:119644. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811922007595>
185. Geng H, Chen H, Wang H, Wang L. The Histone Modifications of Neuronal Plasticity. *Neural Plast* [Internet]. 2021 Jan 1;2021(1):6690523. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6690523>
186. Yu P, Dong R, Wang X, Tang Y, Liu Y, Wang C, et al. Neuroimaging of motor recovery after ischemic stroke – functional reorganization of motor network. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2024;43:103636. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158224000755>
187. Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol* [Internet]. 2011 Dec 1;589(23):5625–32. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.220939>
188. Ballester BR, Ward NS, Brander F, Maier M, Kelly K, Verschure PFMJ. Relationship between intensity and recovery in post-stroke rehabilitation: a retrospective analysis. Vol. 93, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. England; 2022. p. 226–8.
189. Lee H, Cichocki A, Choi S. Kernel nonnegative matrix factorization for spectral EEG feature extraction. *Neurocomputing*. 2009;72(13):3182–90.
190. Herman P, Prasad G, McGinnity TM, Coyle D. Comparative Analysis of Spectral Approaches to Feature Extraction for EEG-Based Motor Imagery Classification. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2008;16(4):317–26.
191. Vidaurre C, Kawanabe M, Büna P von, Blankertz B, Müller KR. Toward Unsupervised Adaptation of LDA for Brain–Computer Interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011;58(3):587–97.

APÉNDICE A. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

En este apéndice se muestran los artículos publicados en revistas científicas y trabajos de congreso realizados durante la elaboración de este trabajo de tesis.

Número	Autores	Título	DOI / Congreso
1	Martín Emiliano Rodríguez-García , Ruben I Carino-Escobar, Paul Carrillo-Mora, Claudia Hernandez-Arenas, Ana G Ramirez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.	Neuroplasticity changes in cortical activity, grey matter, and white matter of stroke patients after upper extremity motor rehabilitation via a brain-computer interface therapy program	10.1088/1741-2552/adbebf
2	Martín Emiliano Rodríguez-García , Norma Marín-Arriaga, Silvia Gabriela Macías-Arriaga, Bernardo Salazar-Cárdenas, Tania Ramírez-Rodríguez, Víctor Hugo Aparicio-Jiménez, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.	Técnicas de Neuroimagenología en la Cuantificación de la Neuroplasticidad en Pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral	10.17488/RMIB.44.2.5
3	Ruben I. Carino-Escobar, Martín E. Rodríguez-García , Paul Carrillo-Mora, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.	Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation	10.3389/fnbot.2023.1015464
4	Martín Emiliano Rodríguez-García , Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.	Recommendations for ICA Denoising of Task-Based Functional MRI Data of Stroke Patients	10.1007/978-3-031-46933-6_26
5	Ruben I. Carino-Escobar, Martín E. Rodríguez-García , Ana G. Ramirez-Nava, Jimena Quinzanos-Fresnedo, Emmanuel Ortega-Robles, Oscar Arias-Carrion, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.	A case report: Upper limb recovery from stroke related to SARS-CoV-2 infection during an intervention with a brain-computer interface	10.3389/fneur.2022.1010328
6	Martín Emiliano Rodríguez-García , Ruben Isaac Carino-Escobar, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Norma Marín-Arriaga, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.	Estimation of upper extremity function in stroke via fractional anisotropy derived from diffusion tensor imaging based on regression tree	16th International Conference on Brain Informatics 2023, Stevens Institute of Technology, New Jersey.
7	Martín Emiliano Rodríguez-García , Ruben Isaa Carino-Escobar, Norma Marín-Arriaga, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.	Asociación de índices de dominancia hemisférica obtenidos por resonancia magnética funcional y electroencefalografía durante tareas de movimiento de extremidad superior en pacientes con EVC	XI Congreso Internacional de Investigación en Rehabilitación, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Ciudad de México
8	Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete, Martín Emiliano Rodríguez-García .	Procesamiento Digital de Señales e Imágenes Cerebrales para el Análisis de los Efectos de un Programa de Rehabilitación Motora de Extremidad Superior Posterior a la Enfermedad Vascular Cerebral	Foro Salud y Bienestar 2023, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

A.1 Neuroplasticity changes in cortical activity, grey matter, and white matter of stroke patients after upper extremity motor rehabilitation via a brain–computer interface therapy program

- Autores: **Martín Emiliano Rodríguez-García**, Ruben I Carino-Escobar, Paul Carrillo-Mora, Claudia Hernandez-Arenas, Ana G Ramirez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.
- DOI: 10.1088/1741-2552/adbebf

RECEIVED
25 June 2024REVISED
23 January 2025ACCEPTED FOR PUBLICATION
10 March 2025PUBLISHED
20 March 2025

PAPER

Neuroplasticity changes in cortical activity, grey matter, and white matter of stroke patients after upper extremity motor rehabilitation via a brain-computer interface therapy program

Martín Emiliano Rodríguez-García¹, Ruben I Carino-Escobar², Paul Carrillo-Mora², Claudia Hernandez-Arenas³, Ana G Ramirez-Nava³, María del Refugio Pacheco-Gallegos³, Raquel Valdés-Cristerna¹ and Jessica Cantillo-Negrete^{4,*}¹ Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Mexico City 09340, Mexico² Division of Research in Clinical Neuroscience, Instituto Nacional de Rehabilitación 'Luis Guillermo Ibarra Ibarra', Mexico City 14389, Mexico³ Division of Neurological Rehabilitation, Instituto Nacional de Rehabilitación 'Luis Guillermo Ibarra Ibarra', Mexico City 14389, Mexico⁴ Technological Research Subdirection, Instituto Nacional de Rehabilitación 'Luis Guillermo Ibarra Ibarra', Mexico City 14389, Mexico

* Author to whom any correspondence should be addressed.

E-mail: jcantillo@inr.gob.mx

Keywords: diffusion tensor imaging, electroencephalography, functional magnetic resonance imaging, neuroplasticity, stroke

Abstract

Objective. Upper extremity (UE) motor function loss is one of the most impactful consequences of stroke. Recently, brain-computer interface (BCI) systems have been utilized in therapy programs to enhance UE motor recovery after stroke, widely attributed to neuroplasticity mechanisms.

However, the effect that the BCI's closed-loop feedback can have in these programs is unclear. The aim of this study was to quantitatively assess and compare the neuroplasticity effects elicited in stroke patients by a UE motor rehabilitation BCI therapy and by its sham-BCI counterpart.

Approach. Twenty patients were randomly assigned to either the experimental group (EG), who controlled the BCI system via UE motor intention, or the control group (CG), who received random feedback. The elicited neuroplasticity effects were quantified using asymmetry metrics derived from electroencephalography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), and diffusion tensor imaging (DTI) data acquired before, at the middle, and at the end of the intervention, alongside UE sensorimotor function evaluations. These asymmetry indexes compare the affected and unaffected hemispheres and are robust to lesion location variability. **Main results.** Most patients from the EG presented brain activity lateralisation to one brain hemisphere, as described by EEG (8 patients) and fMRI (6 patients) metrics. Conversely, the CG showed less pronounced lateralisations, presenting primarily bilateral activity patterns. DTI metrics showed increased white matter integrity in half of the EG patients' unaffected hemisphere, and in all but 2 CG patients' affected hemisphere. Individual patient analysis suggested that lesion location was relevant since functional and structural lateralisations occurred towards different hemispheres depending on stroke site. **Significance.** This study shows that a BCI intervention can elicit more pronounced neuroplasticity-related lateralisations than a sham-BCI therapy. These findings could serve as future biomarkers, helping to better select patients and increasing the impact that a BCI intervention can achieve. Clinical trial: NCT04724824.

1. Introduction

Stroke is one of the leading causes of disability world-wide, causing important financial and health burden. Some of the consequences of stroke include cognitive deficits, altered speech function, and long-term

motor disabilities [1, 2]. The loss of motor function, known as hemiparesis, in the upper extremity (UE) is the most impactful consequence of stroke as it reduces the independence of individuals that are affected by this disease [3]. Additionally, given the reduction in the mortality and the increase in the prevalence of

A.2 Técnicas de Neuroimagenología en la Cuantificación de la Neuroplasticidad en Pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral

- Autores: **Martín Emiliano Rodríguez-García**, Norma Marín-Arriaga, Silvia Gabriela Macías-Arriaga, Bernardo Salazar-Cárdenas, Tania Ramírez-Rodríguez, Víctor Hugo Aparicio-Jiménez, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete.
- DOI: 10.17488/RMIB.44.2.5

Técnicas de Neuroimagenología en la Cuantificación de la Neuroplasticidad en Pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral

Neuroimaging Techniques for Neuroplasticity Quantification in Stroke Patients

Martín Emiliano Rodríguez-García¹, Norma Marín-Arriaga², Silvia Gabriela Macías-Arriaga²,
Bernardo Salazar-Cárdenas², Tania Ramírez-Rodríguez², Víctor Hugo Aparicio-Jiménez², Raquel Valdés-Cristerna¹,
Jessica Cantillo-Negrete³

¹Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México - México

²Servicio de Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México - México

³División de Investigación en Neurociencias Clínica, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México - México

RESUMEN

Las técnicas de neuroimagenología otorgan información relevante del estado funcional y anatómico del cerebro humano. Esta información es particularmente importante cuando existe una lesión cerebral causada por alguna patología, tal como la enfermedad vascular cerebral (EVC). En pacientes afectados por esta enfermedad, se ha determinado que la neuroplasticidad es el mecanismo principal de recuperación de la función motora perdida. Debido a la alta prevalencia de la EVC a nivel mundial y especialmente en países en vías de desarrollo, es necesario continuar investigando los mecanismos de recuperación involucrados en esta patología. La resonancia magnética funcional (RMF) y la imagenología por tensor de difusión (ITD) son dos de las técnicas de neuroimagenología más utilizadas con este fin. La RMF permite analizar la actividad neuronal generada al ejecutar tareas de movimiento, mientras que la ITD proporciona información estructural de la anatomía cerebral. En esta revisión narrativa, se presentan diversos estudios que han utilizado estas técnicas de neuroimagenología en la cuantificación de los cambios de neuroplasticidad en pacientes con EVC tras participar en algún programa de neurorehabilitación. Comprender mejor estos cambios de neuroplasticidad permitiría diseñar esquemas de rehabilitación que proporcionen un mayor beneficio a los pacientes con EVC.

PALABRAS CLAVE: enfermedad vascular cerebral, imagenología por tensor de difusión, neuroimagenología, neuroplasticidad, resonancia magnética funcional

A.3 Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation

- Autores: Ruben I. Carino-Escobar, **Martín E. Rodríguez-García**, Paul Carrillo-Mora, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete
- DOI: 10.3389/fnbot.2023.1015464



OPEN ACCESS

EDITED BY
Francesca Cordella,
Campus Bio-Medico University of Rome, Italy

REVIEWED BY
Ignacio Delgado Martínez,
Hospital del Mar Medical Research Institute
(IMIM), Spain
Andrea Demofonti,
Campus Bio-Medico University of Rome, Italy

*CORRESPONDENCE
Jessica Cantillo-Negrete
✉ jcantillo@inr.gob.mx

RECEIVED 11 August 2022
ACCEPTED 01 February 2023
PUBLISHED 28 February 2023

CITATION
Carino-Escobar RI, Rodríguez-García ME,
Carrillo-Mora P, Valdés-Cristerna R and
Cantillo-Negrete J (2023) Continuous versus
discrete robotic feedback for brain-computer
interfaces aimed for neurorehabilitation.
Front. Neurobot. 17:1015464.
doi: 10.3389/fnbot.2023.1015464

COPYRIGHT
© 2023 Carino-Escobar, Rodríguez-García,
Carrillo-Mora, Valdés-Cristerna and
Cantillo-Negrete. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation

Ruben I. Carino-Escobar¹, Martín E. Rodríguez-García²,
Paul Carrillo-Mora³, Raquel Valdés-Cristerna² and
Jessica Cantillo-Negrete^{1*}

¹Division of Research in Medical Engineering, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico, ²Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ³Division of Neuroscience, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico

Introduction: Brain-Computer Interfaces (BCI) can allow control of external devices using motor imagery (MI) decoded from electroencephalography (EEG). Although BCI have a wide range of applications including neurorehabilitation, the low spatial resolution of EEG, coupled to the variability of cortical activations during MI, make control of BCI based on EEG a challenging task.

Methods: An assessment of BCI control with different feedback timing strategies was performed. Two different feedback timing strategies were compared, comprised by passive hand movement provided by a robotic hand orthosis. One of the timing strategies, the continuous, involved the partial movement of the robot immediately after the recognition of each time segment in which hand MI was performed. The other feedback, the discrete, was comprised by the entire movement of the robot after the processing of the complete MI period. Eighteen healthy participants performed two sessions of BCI training and testing, one with each feedback.

Results: Significantly higher BCI performance ($65.4 \pm 17.9\%$ with the continuous and $62.1 \pm 18.6\%$ with the discrete feedback) and pronounced bilateral alpha and ipsilateral beta cortical activations were observed with the continuous feedback.

Discussion: It was hypothesized that these effects, although heterogenous across participants, were caused by the enhancement of attentional and closed-loop somatosensory processes. This is important, since a continuous feedback timing could increase the number of BCI users that can control a MI-based system or enhance cortical activations associated with neuroplasticity, important for neurorehabilitation applications.

KEYWORDS

EEG, BCI, BMI, neurofeedback, motor imagery, robot

1. Introduction

Brain-Computer Interfaces (BCI) are systems that allow control of external devices using information extracted from the central nervous system (Wolpaw et al., 2002). The most common type of non-invasive BCI designs decode users' intentions from their

A.4 Recommendations for ICA Denoising of Task-Based Functional MRI Data of Stroke Patients

- Autores: **Martín Emiliano Rodríguez-García**, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.
- DOI: 10.1007/978-3-031-46933-6_26



Recommendations for ICA Denoising of Task-Based Functional MRI Data of Stroke Patients

Martín Emiliano Rodríguez-García¹ , Raquel Valdés-Cristerna¹ ,
and Jessica Cantillo-Negrete² 

¹ Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa,
09340 Ciudad de México, Mexico

emilianorodriguez@xanum.uam.mx

² División de Investigación en Neurociencias Clínica, Instituto Nacional de Rehabilitación
“Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, 14389 Ciudad de México, Mexico

Abstract. Independent component analysis (ICA) denoising represents a useful tool in functional magnetic resonance imaging (fMRI) preprocessing pipelines. The most used methods for ICA denoising involve automatic artifact component selection for resting-state fMRI studies on healthy populations. However, these automated methods have important limitations that are magnified if they are to be used in clinical populations with commonly limited sample sizes, like stroke, and in task-based fMRI (tb-fMRI), which requires the execution of a given task. Nevertheless, this imaging modality can offer helpful information about the neural activation patterns post-stroke produced by the execution of a motor task, which could be relevant in clinical assessments. However, stroke populations show higher artifact presence in tb-fMRI studies and increased variability in neural activation patterns, which can complicate the identification of signal components. In this work, recommendations to manually identify features of artifact and signal components in ICA denoising of tb-fMRI stroke data are provided. These suggestions could allow a more reliable analysis and interpretation of tb-fMRI studies in stroke populations.

Keywords: BOLD signals · ICA denoising · stroke

1 Introduction

Independent component analysis (ICA) has been shown as a useful denoising tool in functional magnetic resonance imaging (fMRI) preprocessing pipelines [1]. An ICA cleanup can remove different types of artifacts (noise) from the signal of interest, commonly related to neural activity (i.e., blood oxygen level dependent (BOLD) signals), after decomposing the 4D fMRI data into independent components (ICs) [2]. The main step towards an ICA data denoising is to identify which ICs reflect artifacts and which ones reflect BOLD signal. To this end, automated ICA cleanup methods have been proposed [3, 4]. However, their use is focused on resting-state fMRI (rs-fMRI) studies of

A.5 A case report: Upper limb recovery from stroke related to SARS-CoV-2 infection during an intervention with a brain-computer interface

- Autores: Ruben I. Carino-Escobar, **Martín E. Rodríguez-García**, Ana G. Ramirez-Nava, Jimena Quinzaños-Fresnedo, Emmanuel Ortega-Robles, Oscar Arias-Carrion, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete
- DOI: 10.3389/fneur.2022.1010328



OPEN ACCESS

EDITED BY
Maurizio Petrarca,
Bambino Gesù Children's Hospital
(IRCCS), Italy

REVIEWED BY
Evelyn A. Alvarez,
Diego Portales University, Chile
J. Ignacio Serrano,
Spanish National Research Council
(CSIC), Spain

*CORRESPONDENCE
Jessica Cantillo-Negrete
jcantillo@inr.gob.mx

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Neurorehabilitation,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

RECEIVED 02 August 2022
ACCEPTED 02 November 2022
PUBLISHED 18 November 2022

CITATION
Carino-Escobar RI,
Rodríguez-García ME,
Ramírez-Nava AG,
Quinzaños-Fresnedo J,
Ortega-Robles E, Arias-Carrion O,
Valdés-Cristerna R and
Cantillo-Negrete J (2022) A case
report: Upper limb recovery from
stroke related to SARS-CoV-2 infection
during an intervention with a
brain-computer interface.
Front. Neurol. 13:1010328.
doi: 10.3389/fneur.2022.1010328

COPYRIGHT
© 2022 Carino-Escobar,
Rodríguez-García, Ramírez-Nava,
Quinzaños-Fresnedo, Ortega-Robles,
Arias-Carrion, Valdés-Cristerna and
Cantillo-Negrete. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

A case report: Upper limb recovery from stroke related to SARS-CoV-2 infection during an intervention with a brain-computer interface

Ruben I. Carino-Escobar¹, Martín E. Rodríguez-García²,
Ana G. Ramírez-Nava³, Jimena Quinzaños-Fresnedo³,
Emmanuel Ortega-Robles⁴, Oscar Arias-Carrion⁴,
Raquel Valdés-Cristerna² and Jessica Cantillo-Negrete^{1*}

¹Division of Research in Medical Engineering, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico, ²Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ³Division of Neurological Rehabilitation, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico, ⁴Unidad de Trastornos de Movimiento y Sueño (TMS), Hospital General Dr. Manuel Gea González, Mexico City, Mexico

COVID-19 may increase the risk of acute ischemic stroke that can cause a loss of upper limb function, even in patients with low risk factors. However, only individual cases have been reported assessing different degrees of hospitalization outcomes. Therefore, outpatient recovery profiles during rehabilitation interventions are needed to better understand neuroplasticity mechanisms required for upper limb motor recovery. Here, we report the progression of physiological and clinical outcomes during upper limb rehabilitation of a 41-year-old patient, without any stroke risk factors, which presented a stroke on the same day as being diagnosed with COVID-19. The patient, who presented hemiparesis with incomplete motor recovery after conventional treatment, participated in a clinical trial consisting of an experimental brain-computer interface (BCI) therapy focused on upper limb rehabilitation during the chronic stage of stroke. Clinical and physiological features were measured throughout the intervention, including the Fugl-Meyer Assessment for the Upper Extremity (FMA-UE), Action Research Arm Test (ARAT), the Modified Ashworth Scale (MAS), corticospinal excitability using transcranial magnetic stimulation, cortical activity with electroencephalography, and upper limb strength. After the intervention, the patient gained 8 points and 24 points of FMA-UE and ARAT, respectively, along with a reduction of one point of MAS. In addition, grip and pinch strength doubled. Corticospinal excitability of the affected hemisphere increased while it decreased in the unaffected hemisphere. Moreover, cortical activity became more pronounced in the affected hemisphere during movement intention of

A.6 Estimation of upper extremity function in stroke via fractional anisotropy derived from diffusion tensor imaging based on regression tree

- Autores: **Martín Emiliano Rodríguez-García**, Ruben Isaac Carino-Escobar, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Norma Marín-Arriaga, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.
- Presentado en: 16th International Conference on Brain Informatics 2023, Stevens Institute of Technology, New Jersey.

Estimation of upper extremity function in stroke via fractional anisotropy derived from diffusion tensor imaging based on regression tree

Martín Emiliano Rodríguez-García, Ruben Isaac Carino-Escobar, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Norma Marín-Arriaga, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete

Introduction. Stroke is one of the leading causes of disability in adult populations worldwide, where the loss of upper extremity motor function is an impactful consequence of the disease. Upper extremity motor rehabilitation, ranges from physiotherapy to experimental therapies including, for example, brain computer interfaces (BCI). Clinical assessments of the motor function of stroke patients involve a range of scales and are crucial for stroke rehabilitation. The Fugl-Meyer assessment of the upper extremity (FMA-UE) is one of the most used scales to evaluate the upper extremity sensorimotor function in stroke. This scale has been used clinically and in multiple research studies to assess the degree of functional recovery following a therapy program. However, FMA-UE must be performed by trained clinical personnel and can be affected by inter-rater variability. On the other hand, it has been reported that brain structural integrity is diminished in the affected hemisphere after stroke. Thus, patients' neuroanatomy could be assessed as part of their clinical evaluation of the upper extremity. To this end, diffusion tensor imaging (DTI) has shown potential as a useful tool to evaluate white matter (WM) integrity. This assessment is commonly done in DTI data by computing fractional anisotropy (FA) values in brain tissue, which increases in presence of highly oriented fibers, like tracts, and decreases in areas of WM injuries. In many studies, the FA has been measured in the lesion site, or in anatomical regions of interest (ROIs) like the corticospinal tract (CST). Also, this metric has been reported as a FA ratio (rFA) to compare the brain structural integrity between the affected (ipsilesional) and the unaffected (contralesional) hemispheres. Moreover, associations between upper extremity sensorimotor function and neuroanatomical integrity in selected brain areas have been reported. However, it remains unclear if measuring WM integrity in certain anatomical regions is more relevant than in others to estimate the upper extremity sensorimotor function. In this work, a regression tree (RT) was implemented with rFA values of multiple WM ROIs in order to estimate FMA-UE scores for stroke patients. In addition, this estimation would not be affected by a rater's experience. Furthermore, the RT could provide an assessment of the importance that the structural integrity in each included anatomical region had in the estimation of the FMA-UE score. This, in turn, could provide valuable information about which brain areas are more related with the upper extremity motor function in stroke.

Methods. Thirteen stroke patients (5 females) were included in this study. All patients signed an informed consent approved by the Ethical and Research Committees of the National Institute of Rehabilitation "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" (registry number: 25/19AC) as part of their enrollment in a clinical trial (clinical registry: NCT04724824). Patients underwent BCI therapy for upper-extremity

A.7 Asociación de índices de dominancia hemisférica obtenidos por resonancia magnética funcional y electroencefalografía durante tareas de movimiento de extremidad superior en pacientes con EVC

- Autores: **Martín Emiliano Rodríguez-García**, Ruben Isaa Carino-Escobar, Norma Marín-Arriaga, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete.
- Presentado en: XI Congreso Internacional de Investigación en Rehabilitación, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, Ciudad de México.

Asociación de índices de dominancia hemisférica obtenidos por resonancia magnética funcional y electroencefalografía durante tareas de movimiento de extremidad superior en pacientes con EVC

Martín Emiliano Rodríguez-García, Ruben Isaa Carino-Escobar, Norma Marín-Arriaga, Claudia Hernández-Arenas, Ana Guadalupe Ramírez-Nava, María del Refugio Pacheco-Gallegos, Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo Negrete

Introducción. La neuroplasticidad es el principal mecanismo de recuperación tras la enfermedad vascular cerebral (EVC). Se han reportado cambios en la activación neuronal de pacientes al mover su mano afectada tras concluir un programa de rehabilitación de extremidad superior (ES), como aquellos basados en interfaces cerebro-computadora (ICC). La resonancia magnética funcional (RMF) ha sido utilizada para cuantificar estos cambios por su alta resolución espacial. Sin embargo, la RMF es de alto costo y de disponibilidad limitada. Por lo que, obtener información similar con una técnica más accesible, como la electroencefalografía (EEG), resultaría clínicamente relevante para el diagnóstico de los pacientes.

Objetivo. Asociar índices de dominancia hemisférica, que proporcionan información acerca de la lateralización de las activaciones neuronales producidas en pacientes con EVC al intentar mover su mano afectada, calculados a partir de estudios de RMF y de EEG.

Metodología. Diez pacientes con EVC recibieron, previa firma del consentimiento informado, una terapia para ES con una órtesis robótica de mano controlada por ICC. Se evaluó a los pacientes en 4 momentos a lo largo de la intervención adquiriéndose estudios de RMF y de EEG, para un total de 40 evaluaciones. En los estudios, los pacientes intentaron flexionar y extender de forma continua los dedos de su mano afectada. Para el análisis de los datos de RMF, se removieron artefactos de movimiento y fisiológicos y se obtuvo un mapa estadístico de activaciones con el que se calculó un índice de lateralidad (IL) en áreas de control motor. Además, los datos de EEG fueron preprocesados con filtros temporales y espaciales para obtener un mapa de actividad cortical con el que se calculó un coeficiente de lateralidad (CL) de las bandas alfa y beta alrededor de la corteza motora primaria. Para determinar la asociación entre los índices, se evaluó su normalidad, se obtuvo el coeficiente de correlación y una regresión lineal múltiple estimando el IL con los CL.

Resultados. El IL no mostró una distribución normal. En cambio, los CL de las bandas alfa y beta siguieron una distribución normal. El coeficiente de correlación de Spearman entre el IL y el CL calculado en la banda alfa fue de 0.37 y fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Por otra parte, el coeficiente de correlación de Spearman calculado entre el IL y el CL en la banda beta fue de 0.27 y no fue estadísticamente significativo. En la regresión lineal múltiple, el coeficiente del CL de la banda alfa fue de 0.28 (intervalo de confianza (IC) al 95%: [0.02, 0.54]) con significancia estadística ($p < 0.05$) mientras que el coeficiente del CL de la banda beta fue de 0.11 (IC al 95%: [-0.14, 0.36]), sin alcanzar significancia estadística. El valor R cuadrado de la regresión fue de 0.15. Finalmente, los coeficientes obtenidos de correlación y de regresión mostraron una asociación lineal directa débil entre los índices de RMF y de EEG, sin embargo, existe una congruencia en el hemisferio dominante de las activaciones producidas señalado por cada métrica.

Conclusiones. La asociación existente entre el IL y el CL de la banda alfa indica que la RMF y el EEG proporcionan información similar de la dominancia hemisférica de activación cuando un paciente con EVC intenta mover su mano afectada. Esto permitiría que más pacientes accedan a una evaluación funcional cerebral en su proceso de monitoreo y rehabilitación.

Palabras clave. Índices de asimetría, interfaces cerebro-computadora, neuroimagenología, neuroplasticidad.

Título en inglés: Association of hemispheric dominance indexes obtained via functional magnetic resonance imaging and electroencephalography during upper extremity motor tasks in stroke patients

Keywords: Asymmetry indexes, brain-computer interface, neuroimaging, neuroplasticity.

A.8 Procesamiento Digital de Señales e Imágenes Cerebrales para el Análisis de los Efectos de un Programa de Rehabilitación Motora de Extremidad Superior Posterior a la Enfermedad Vascular Cerebral

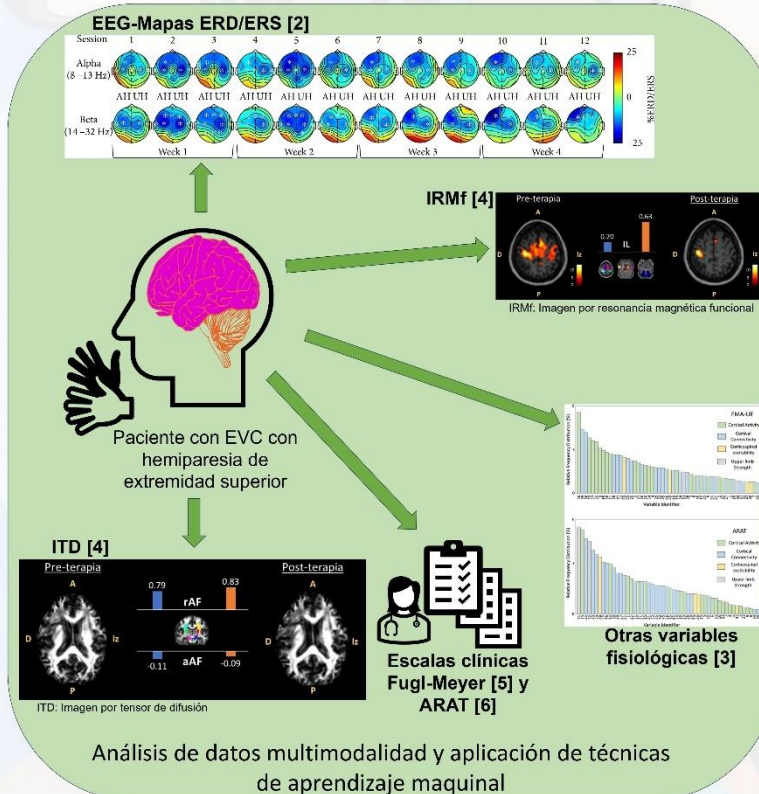
- Autores: Raquel Valdés-Cristerna, Jessica Cantillo-Negrete, **Martín Emiliano Rodríguez-García**.
- Presentado en: Foro Salud y Bienestar 2023, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Procesamiento digital de señales e imágenes cerebrales para el análisis de los efectos de un programa de rehabilitación motora de extremidad superior posterior a la enfermedad vascular cerebral

Dra. Raquel Valdés Cristerna*, Dra. Jessica Cantillo Negrete*, M. en C. Martín Emiliano Rodríguez García**

*Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, rvaldes@izt.uam.mx; **Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", jcantillo@inr.gob.mx ;

**Posgrado en Ingeniería Biomédica UAM- I, emilianorodriguez@xanum.uam.mx.



La **enfermedad vascular cerebral (EVC)** es un padecimiento neurológico de aparición brusca, que provoca disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de manera momentánea o permanente.

Destaca como la causa más común de incapacidad en adultos y es la quinta causa de muerte en nuestro país [1].

Líneas de trabajo

Evaluación de recuperación funcional motora posterior a EVC

Seguimiento de terapias de rehabilitación motora

Predicción de recuperación motora posterior a EVC

Objetivos de la colaboración INRLGII-UAMI

- Búsqueda de biomarcadores y su posible asociación con la recuperación motora de pacientes con EVC.
- Exploración de mecanismos de neuroplasticidad para la recuperación motora de pacientes con EVC.

Resultados

- Formación de recursos humanos: licenciatura, maestría y doctorado en Ingeniería Biomédica.
- Protocolos de registro de información cerebral multimodalidad de pacientes con EVC.
- Publicación de resultados en foros académicos y clínicos, y en revistas especializadas.

Referencias

1. IMSS. Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) entre las primeras causas de muerte. <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201910/455>, consultado 20/06/2023.
2. Ruben I. Carino-Escobar, et al, "Longitudinal Analysis of Stroke Patients' Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface", Neural Plasticity, vol. 2019, Article ID 7084618, 11 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7084618>.
3. Ruben I Carino-Escobar et al 2021 J. Neural Eng. 18 046057DOI 10.1088/1741-2552/abfc1e.
4. Martín Emiliano Rodríguez García, Reorganización de la corteza cerebral en pacientes con enfermedad vascular cerebral posterior a una terapia con interfaz cerebro-computadora y dispositivo robótico de mano, proyecto doctoral Posgrado en Ingeniería Biomédica. UAM. 2023.
5. Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). A method for evaluation of physical performance. *Scand. J. Rehabil. Med.*, 7(1), 13-31.
6. Winstein C J et al 2016 Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke* 47 98–169

APÉNDICE B. ACTIVACIONES NEURONALES EN ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

En la Figura B1 se muestran las activaciones neuronales, junto con los índices de lateralidad calculados, de un paciente (P11) cuando intentó mover su mano afectada durante los estudios de RMF antes de iniciar (Figura B1a) y después de completar (Figura B1b) la terapia BCI. Este paciente presentó una lesión subcortical por enfermedad vascular cerebral (EVC) en el hemisferio derecho. Al inicio de la terapia, las activaciones neuronales mostraron un patrón de distribución bilateral. Sin embargo, las activaciones se lateralizaron hacia el hemisferio ipsilesional al finalizar la intervención. De manera relevante, los LI calculados también señalaron estos cambios de lateralidad observados. Esto podría sugerir que la terapia BCI indujo procesos vicarios de neuroplasticidad funcional en áreas cerebrales no asociadas anteriormente con el control motor de extremidad superior [172]. Además, esta lateralización de activaciones neuronales hacia el hemisferio ipsilesional es congruente con los cambios funcionales reportados en pacientes con EVC subcortical que también recibieron un programa de terapia BCI [70,99].

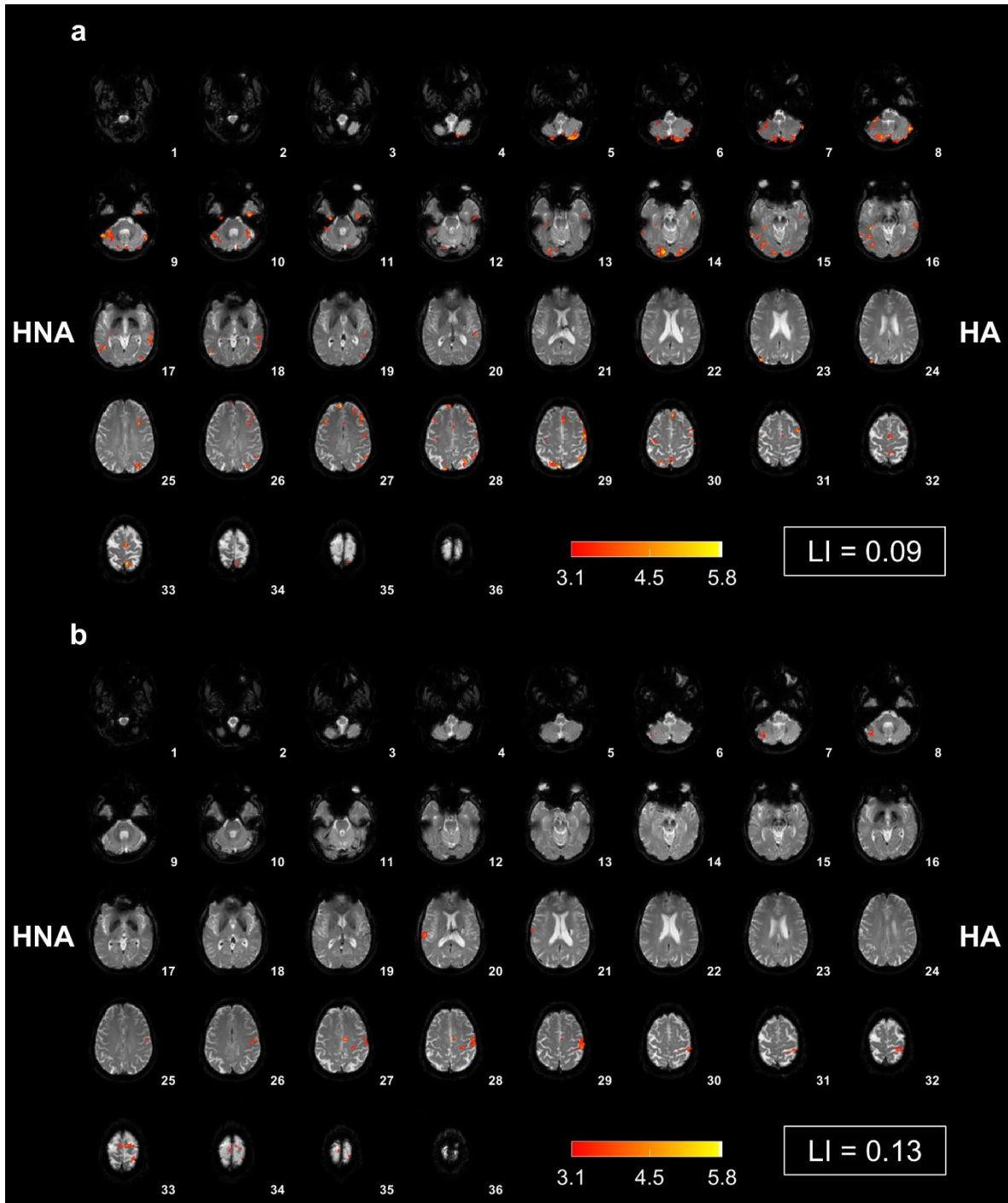


Figura B1. Activaciones neuronales obtenidas de un paciente (P11) al intentar mover su mano afectada antes de iniciar (a) y después de completar (b) la terapia BCI. Se muestran las activaciones estadísticamente significativas (umbral de definición de agrupación (cluster): valor $z = 3.1$, significancia estadística de cluster: $p < .05$, corregida por family-wise error) para representación visual. Los índices de lateralidad (LI), derivados del cambio en la señal BOLD en cada estudio, se muestran en la parte inferior de cada subfigura. HNA: Hemisferio no afectado; HA: Hemisferio afectado.

APÉNDICE C. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE PACIENTES CON LESIONES CORTICALES Y SUBCORTICALES

En las Figuras C1 y C2 se presenta, respectivamente, la evolución longitudinal de un paciente (P13) que recibió la terapia BCI y de un paciente (P10) que recibió la terapia sham-BCI. Ambos pacientes presentan una lesión cortical + subcortical (mixta) por enfermedad vascular cerebral (EVC).

El paciente asignado al grupo experimental (GE) muestra cambios de lateralización de la actividad neuronal hacia el hemisferio contralesional (HC), principalmente en la desincronización relacionada a eventos (ERD) de la banda alfa en el EEG y en los estudios de RMF (Figura C1). La ERD de la banda beta en el EEG fue menos pronunciada al finalizar la intervención, y ésta se observó en el HC alrededor de la corteza motora. En los estudios de RMF en T2, con respecto a T0, se observa una mayor dominancia del HC en la actividad neuronal producida al realizar la tarea motora con la mano afectada. En cambio, el paciente asignado al grupo control (GC) mostró un patrón bilateral de activación neuronal al finalizar la intervención sham-BCI, principalmente en la ERD de la banda beta en el EEG y en los estudios de RMF (Figura C2). La ERD de la banda alfa se encuentra presente en ambos hemisferios, siendo más pronunciada en el hemisferio ipsilesional (HI). Para ambos pacientes, no es posible distinguir cambios estructurales visualmente a partir de los mapas de anisotropía fraccional (FA).

La lateralización funcional hacia el HC observada en el paciente que recibió la terapia BCI corresponde a lo reportado en la literatura [18,98]. Ésta indica que pacientes que presentan daños directos por la EVC en la corteza motora presentan un mayor reclutamiento del hemisferio no afectado al realizar tareas de movimiento con la mano afectada tras concluir una terapia BCI. Además, esto se encuentra alineado al modelo de recuperación de balance bimodal, el cual indica que, en presencia de daño extenso o importante en el HI, las activaciones neuronales asociadas a tareas motoras se originan en mayor medida en el HC [171]. Por otra parte, la falta de lateralización funcional en el paciente del GC puede atribuirse a la ausencia del efecto de lazo cerrado de la BCI, ya que se ha reportado que pacientes asignados a intervenciones distintas a una terapia BCI para rehabilitación de extremidad superior, no presentan cambios de lateralización en la actividad neuronal asociada a tareas motoras [70].

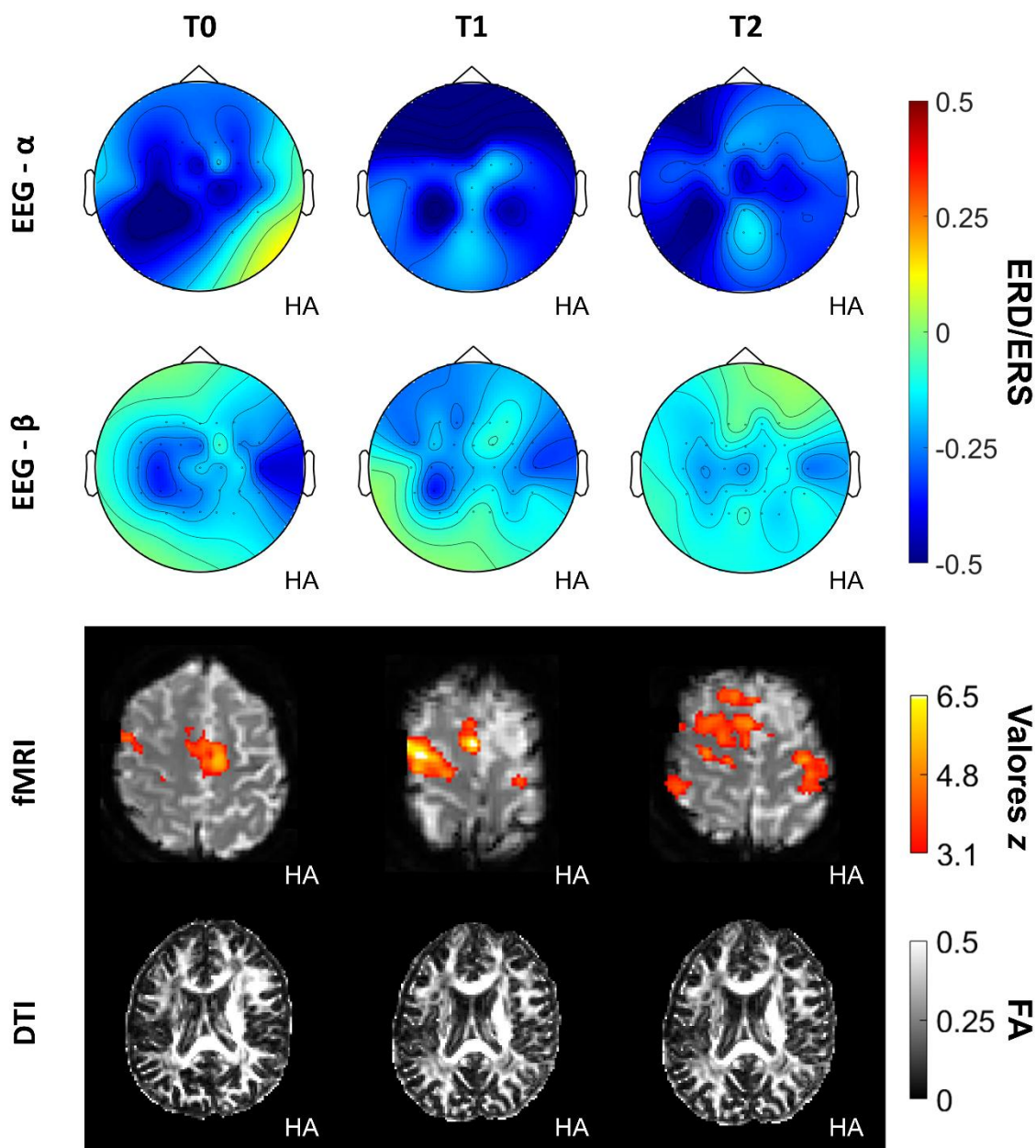


Figura C1. Evolución funcional y estructural del cerebro de un paciente (P13), cuyo hemisferio afectado (HA) es el derecho, asignado al grupo experimental. Cada columna representa las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2), mientras que las filas, de arriba abajo, muestran la ERD/ERS calculada en las bandas alfa y beta obtenida de los datos de EEG, la actividad neuronal producida durante los estudios de RMF (se muestran las activaciones significativas para representación visual) y los mapas de FA derivados de los estudios de ITD. En los mapas de ERD/ERS, tonos azules (valores negativos) y rojos (valores positivos) están asociados a ERD y a ERS, respectivamente. En los mapas de actividad neuronal, mayores tasas de activación se muestran en tonos amarillos. Mayores valores de anisotropía fraccional se muestran en los mapas correspondientes en tonos blancos.

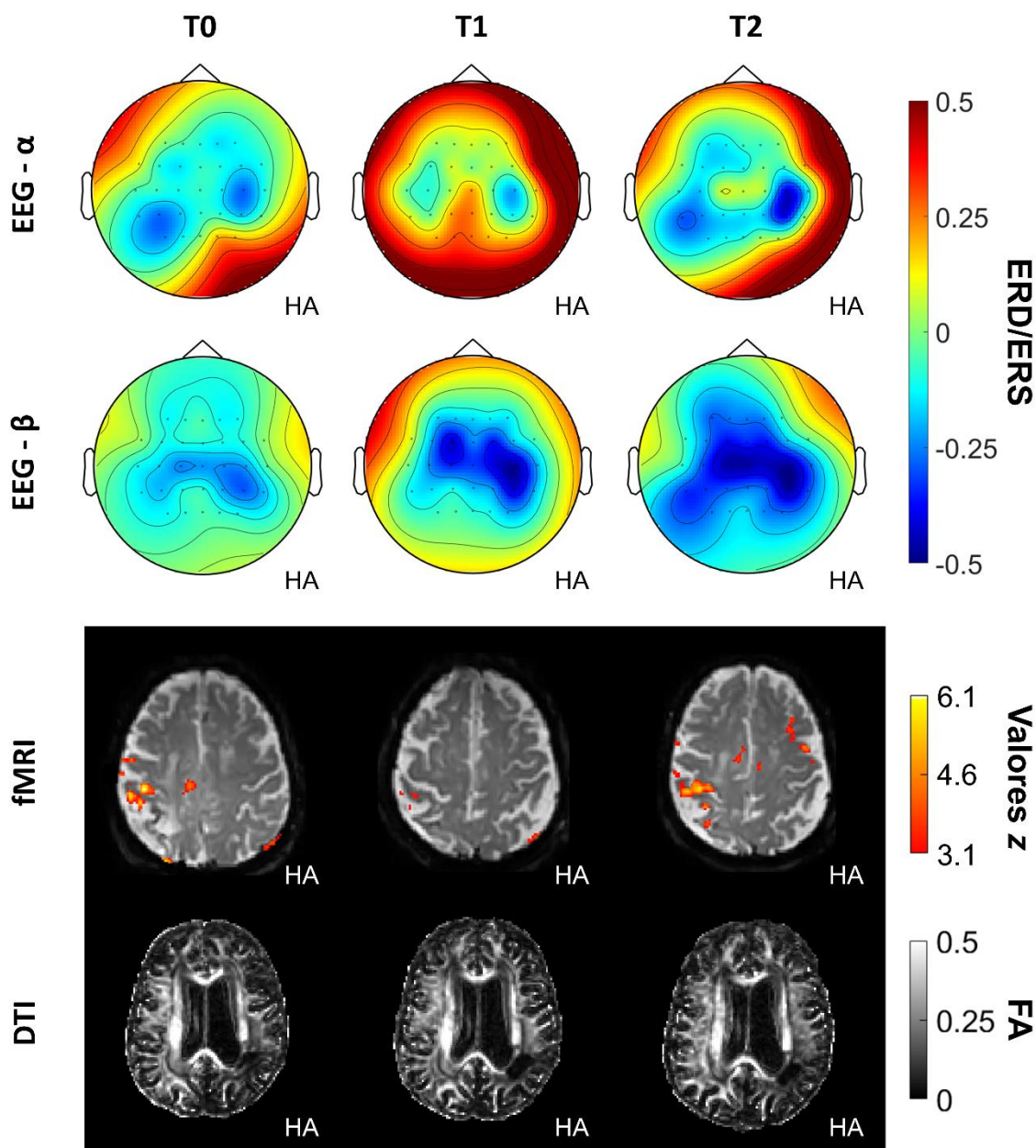


Figura C2. Evolución funcional y estructural del cerebro de un paciente (P10), cuyo hemisferio afectado (HA) es el izquierdo, asignado al grupo control. Cada columna representa las sesiones de evaluación preterapia (T0), intermedia (T1) y postterapia (T2), mientras que las filas, de arriba abajo, muestran la ERD/ERS calculada en las bandas alfa y beta obtenida de los datos de EEG, la actividad neuronal producida durante los estudios de RMF (se muestran las activaciones significativas para representación visual) y los mapas de FA derivados de los estudios de ITD. En los mapas de ERD/ERS, tonos azules (valores negativos) y rojos (valores positivos) están asociados a ERD y a ERS, respectivamente. En los mapas de actividad neuronal, mayores tasas de activación se muestran en tonos amarillos. Mayores valores de anisotropía fraccional se muestran en los mapas correspondientes en tonos blancos.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00044

Matrícula: 2173802010

Cambios en neuroplasticidad en pacientes con enfermedad vascular cerebral inducidos por una terapia de rehabilitación motora de extremidad superior basada en una interfaz cerebro-computadora.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 18:00 horas del día 8 del mes de agosto del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. OSCAR RENE MARRUFO MELÉNDEZ
DRA. NORMA CASTAÑEDA VILLA
DR. OSCAR ARIAS CARRION
DR. ALDO RODRIGO MEJIA RODRIGUEZ
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO



MARTIN EMILIANO RODRIGUEZ GARCIA
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

DE: MARTIN EMILIANO RODRIGUEZ GARCIA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALVA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Roman Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

Oscar R. Marrufo Meléndez
DR. OSCAR RENE MARRUFO MELÉNDEZ

VOCAL

Norma Castañeda Villa
DRA. NORMA CASTAÑEDA VILLA

VOCAL

Oscar Arias Carrion
DR. OSCAR ARIAS CARRION

VOCAL

Aldo Rodrigo Mejia Rodriguez
DR. ALDO RODRIGO MEJIA RODRIGUEZ

SECRETARIO

Miguel Angel Peña Castillo
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO