

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

---

---

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

Desarrollo de modelos para evaluación y pronóstico de la recuperación motora de la mano de pacientes con enfermedad vascular cerebral subsecuente a terapia con interfaz cerebro-computadora

**TESIS**

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

PRESENTA:

**M. en C. RUBEN ISAAC CARIÑO ESCOBAR**

ASESORES

Dra. en C. Raquel Valdés Cristerna



---

Dr. en C. Paul Carrillo Mora



---

Iztapalapa, Ciudad de México, diciembre de 2020

## *Dedicatoria y Agradecimientos*

*Deseo dedicar este trabajo a mi esposa Jessica. Sin tu apoyo, paciencia, y conocimiento, no hubiera podido iniciar ni finalizar este proyecto. Gracias por ser mi compañera de vida, y estar a mi lado en las buenas y en las malas durante todo este tiempo.*

*Agradezco a mis padres Leonor y Ruben, ya que sin la educación que me brindaron, este logro no hubiera sido posible.*

*Agradezco a mis asesores Raquel Valdés Cristerna y Paul Carrillo Mora, por el tiempo y conocimiento que me brindaron para sacar adelante este trabajo.*

*Agradezco al Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo brindado con el proyecto SALUD-2015-2-262061.*

# Índice de Contenido

Listado de Acrónimos.....	VIII
RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	3
1 INTRODUCCIÓN.....	5
2 Objetivos .....	12
2.1 Justificación.....	12
2.2 Planteamiento del problema .....	12
2.3 Preguntas de Investigación .....	12
2.4 Objetivo General .....	13
2.5 Objetivos específicos .....	13
2.6 Estado del Arte.....	14
3 METODOLOGÍA .....	19
3.1 Pacientes con EVC.....	19
3.2 Análisis de Escalas Clínicas.....	20
3.3 Electroencefalografía .....	20
3.3.1 Cálculo de Desincronización/Sincronización relacionada al evento (ERD/ERS) .....	22
3.3.2 Análisis de ERD/ERS inter-terapia BCI.....	24
3.3.3 Análisis ERD/ERS de pre-terapia a post-terapia2.....	25
3.3.4 Coherencia .....	26
3.4 Desempeño con la interfaz cerebro-computadora.....	30
3.5 Estimulación Magnética Transcraneal .....	30
3.6 Fuerza del miembro superior.....	33
3.7 Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con recuperación motora. ....	35
3.8 Modelos predictivos de la recuperación clínica utilizando variables fisiológicas.....	36
4 RESULTADOS .....	41

4.1	Características demográficas de los pacientes .....	41
4.2	Prueba de Fugl-Meyer para miembro superior .....	42
4.3	Prueba de ARAT .....	43
4.4	Prueba de CIF .....	45
4.5	Asociación de ERD/ERS inter-terapia BCI con recuperación clínica.....	46
4.6	Asociación entre los cambios en ERD/ERS de pre-terapia con respecto a post-terapia2 y la recuperación motora .....	50
4.7	Asociación de cambios en coherencia en el EEG de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora .....	55
4.8	Desempeño con interfaz cerebro-computadora y su asociación con recuperación motora .....	58
4.9	Asociación de variables derivadas de estimulación magnética transcraneal con la recuperación motora. ....	60
4.10	Asociación de variables derivadas de dinamometría con recuperación motora. ....	61
4.11	Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con la recuperación motora. ....	63
4.12	Pronóstico de recuperación motora por medio de variables fisiológicas .....	66
4.13	Síntesis de resultados de los análisis de asociación y pronóstico .....	74
5	DISCUSIÓN .....	79
5.1	Pruebas clínicas.....	79
5.2	Asociación de ERD/ERS inter-terapia BCI con recuperación clínica.....	82
5.3	Asociación de cambios en ERD/ERS de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora .....	85
5.4	Asociación de cambios en coherencia espectral de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora .....	87
5.5	Asociación entre recuperación clínica con el desempeño con la interfaz cerebro-computadora ...	89
5.6	Asociación de cambios en TMS de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora. ....	90
5.7	Asociación de variables derivadas de dinamometría con recuperación motora. ....	92

5.8	Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con recuperación motora .....	93
5.9	Pronóstico de recuperación motora por medio de variables fisiológicas. ....	96
5.10	Limitaciones y Trabajo Futuro.....	102
6	CONCLUSIONES.....	105
7	PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN GENERADOS.....	108
8	BIBLIOGRAFÍA.....	109
	Anexo .....	116

# Índice de Figuras

FIGURA 1. DIAGRAMA DEL EXPERIMENTO REALIZADO.....	20
FIGURA 2. DIAGRAMA TEMPORAL DE ENSAYOS USADOS EN LOS REGISTROS DE EEG. ....	21
FIGURA 3. ANÁLISIS REALIZADOS CON LA SEÑAL DE EEG. ....	22
FIGURA 4. PACIENTE SUJETA DINAMÓMETRO DE TIPO JENNER, PREPARÁNDOSE PARA REALIZAR PRENSIÓN DE PINZA GRUESA CILÍNDRICA. ....	34
FIGURA 5. GRAFICA DE CAJAS DE LAS PUNTUACIONES DE FMA-UE DE LOS PACIENTES .....	43
FIGURA 6. GRAFICA DE CAJAS DE LAS PUNTUACIONES DE ARAT DE LOS PACIENTES .....	45
FIGURA 7. GRAN PROMEDIO DE LOS MAPAS TOPOGRÁFICOS DE ERD/ERS A LO LARGO DE LAS 12 SESIONES DE EEG, EN LA BANDA ALFA Y BETA. LOS CANALES EN LOS CUALES EXISTIERON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE SESIONES ESTÁN MARCADOS (*). LOS MAPAS ESTÁN DIVIDIDOS EN HEMISFERIO AFECTADO (HA) Y HEMISFERIO NO AFECTADO (HN). ....	46
FIGURA 8. PENDIENTES CALCULADAS EN LOS CANALES CENTRALES (HEMISFERIO AFECTADO Y NO AFECTADO) PARA EL PACIENTE 5P. SE OBSERVAN LAS PENDIENTES CON RESPECTO AL NÚMERO DE DÍAS DESDE LA LESIÓN, TANTO EN EL HEMISFERIO AFECTADO COMO EN EL NO AFECTADO. EL EJE DE LAS ABCISAS MUESTRA LOS DÍAS EN LOS QUE SE REALIZARON LAS TERAPIAS, RAZÓN POR LA CUAL NO SON EQUIDISTANTES CON RESPECTO AL TIEMPO DESDE EL INICIO DE LA EVC. ....	47
FIGURA 9. REPRESENTACIONES TIEMPO-FRECUENCIA DE LA DESINCRONIZACIÓN/SINCRONIZACIÓN RELACIONADA AL EVENTO (ERD/ERS) DE LOS CANALES CENTRALES DE EEG. SE OBSERVAN LAS GRAFICAS PARA 3 PACIENTES, Y EL GRAN PROMEDIO DE LOS 10 PACIENTES ANALIZADOS. LAS LÍNEAS PUNTEADAS MUESTRAN YA SEA EL INICIO DE LA INTENCIÓN DE MOVIMIENTO, O DELIMITAN EL PERIODO DE ANÁLISIS DEL EEG. .....	51
FIGURA 10. PENDIENTE DE %CC A LO LARGO DE LAS 12 SESIONES DE TERAPIA CON LA BCI DEL PACIENTE P5. LA LÍNEA DE TENDENCIA TUVO UNA ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA CON EL TIEMPO DESDE EL INICIO DE LA EVC EN ESTE PACIENTE, MOSTRADO EN EL EJE DE LAS ABCISAS. ....	59
FIGURA 11. DISTRIBUCIONES DE LAS DIFERENCIAS POST2-PRE DE LAS MEDICIONES DE FUERZA DE MIEMBRO SUPERIOR.....	62
FIGURA 12. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DERIVADAS DE MEDICIONES FISIOLÓGICAS. UNA TONALIDAD MÁS AZUL OSCURO MUESTRA UNA CORRELACIÓN INVERSA MÁS PRONUNCIADA (COEFICIENTE DE CORRELACIÓN CERCANO A -1). UNA TONALIDAD MÁS AMARILLA CLARA MUESTRA UNA CORRELACIÓN DIRECTA MÁS PRONUNCIADA (COEFICIENTE DE CORRELACIÓN CERCANO A 1). NA SIGNIFICA QUE NO APLICA, YA QUE LA CORRELACIÓN NO FUE ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA, Y SE INDICA CON COLORACIÓN VERDE. CADA VARIABLE PUEDE SER RECONOCIDA POR MEDIO DE SU IDENTIFICADOR NUMÉRICO EXPRESADO EN LA TABLA 18. ....	65
FIGURA 13. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES. UNA TONALIDAD MÁS AZUL OSCURO MUESTRA UNA CORRELACIÓN INVERSA MÁS PRONUNCIADA (COEFICIENTE DE CORRELACIÓN CERCANO A -1). UNA TONALIDAD MÁS AMARILLA CLARA MUESTRA UNA CORRELACIÓN DIRECTA MÁS PRONUNCIADA (COEFICIENTE DE CORRELACIÓN CERCANO A 1). NA SIGNIFICA QUE NO APLICA, YA QUE LA CORRELACIÓN NO FUE ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA, Y SE INDICA CON COLORACIÓN VERDE. CADA VARIABLE PUEDE SER RECONOCIDA POR MEDIO DE SU IDENTIFICADOR NUMÉRICO EXPRESADO EN LA TABLA 18. ....	67
FIGURA 14. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA ENTRE POST-TERAPIA2 MENOS PRE-TERAPIA DE LOS PUNTAJES FMA-UE REALES CONTRA LOS OBTENIDOS POR MEDIO DE UNA REGRESIÓN USANDO UN ENSAMBLE DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN. LAS CRUCES EN COLOR ROJO REPRESENTAN “OUTLIERS”. LA MEDIANA SE MUESTRA DENTRO DE LAS CAJAS, EL RANGO INTERCUARTIL A LA DERECHA Y LOS PRIMEROS Y TERCEROS CUARTILES A LA IZQUIERDA DE LAS CAJAS.....	69
FIGURA 15. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA ENTRE POST-TERAPIA2 MENOS PRE-TERAPIA DE LOS PUNTAJES ARAT REALES CONTRA LOS OBTENIDOS POR MEDIO DE UNA REGRESIÓN USANDO UN ENSAMBLE DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN. LAS CRUCES EN COLOR ROJO	

REPRESENTAN “OUTLIERS”. LA MEDIANA SE MUESTRA DENTRO DE LAS CAJAS, EL RANGO INTERCUARTIL A LA DERECHA Y LOS PRIMEROS Y TERCEROS CUARTILES A LA IZQUIERDA DE LAS CAJAS. .... 70

FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE ERRORES ABSOLUTOS ENTRE LA PUNTUACIÓN DE LAS ESCALAS FMA-UE Y ARAT OBTENIDOS A PARTIR DE UN ALGORITMO DE ENSAMBLE DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN Y LOS PUNTAJES REALES. LAS MEDIANAS SE MUESTRAN DENTRO DE LAS CAJAS, EL RANGO INTERCUARTIL FUERA DE ELLAS (DERECHA), ASÍ COMO EL PRIMER Y EL TERCER CUARTIL (IZQUIERDA), Y LOS “OUTLIERS” SE MUESTRAN COMO CRUCES EN COLOR ROJO. LAS GRÁFICAS DE RESIDUOS MUESTRAN, CON LÍNEAS PUNTEADAS, LOS VALORES DE GANANCIA MÍNIMAMENTE CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA PARA FMA-UE Y PARA ARAT. .... 71

FIGURA 17. FRECUENCIA DE SELECCIÓN DE LAS VARIABLES POR EL ALGORITMO DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN IMPLEMENTADO COMO SE EXPLICA EN EL PSEUDOCÓDIGO DE LA TABLA 4. LAS VARIABLES FUERON ORDENADAS EN ORDEN DESCENDENTE, AQUELLAS SELECCIONADAS CON UNA MAYOR FRECUENCIA SE OBSERVAN A LA IZQUIERDA DE LA GRÁFICA. SE GRAFICAN LAS FRECUENCIAS DE LAS VARIABLES TANTO PARA PREDECIR FMA-UE (ARRIBA) COMO PARA PREDECIR ARAT (ABAJO). LOS IDENTIFICADORES DE LAS VARIABLES PUEDEN CONSULTARSE EN LA TABLA 18. .... 72

FIGURA 18. VARIABLES CON MAYOR (A) Y MENOR PROBABILIDAD (B) DE SER ELEGIDAS EN LOS MODELOS DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN USADOS PARA PREDECIR LA RECUPERACIÓN MOTORA MEDIDA CON FMA-UE. LOS CÍRCULOS ALREDEDOR DE LOS ELECTRODOS INDICAN ERD/ERS Y LAS FLECHAS MUESTRAN LA COHERENCIA ENTRE REGIONES. EL COLOR VERDE EN CÍRCULOS Y FLECHAS INDICA QUE LA VARIABLE FUE CALCULADA EN ALFA Y EL AZUL INDICA CÁLCULOS EN BETA. .... 73

FIGURA 19. VARIABLES CON MAYOR (A) Y MENOR PROBABILIDAD (B) DE SER ELEGIDAS EN LOS MODELOS DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN USADOS PARA PREDECIR LA RECUPERACIÓN MOTORA MEDIDA CON ARAT. LOS CÍRCULOS ALREDEDOR DE LOS ELECTRODOS INDICAN ERD/ERS Y LAS FLECHAS MUESTRAN LA COHERENCIA ENTRE REGIONES. EL COLOR VERDE EN CÍRCULOS Y FLECHAS INDICA QUE LA VARIABLE FUE CALCULADA EN ALFA Y EL AZUL INDICA CÁLCULOS EN BETA. .... 73

# Índice de Tablas

TABLA 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE TRABAJOS QUE DESCRIBEN UNA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES, CLÍNICAS O FISIOLÓGICAS, QUE DESCRIBEN LA RECUPERACIÓN. ....	14
TABLA 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE MODELOS DE PRONÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN MOTORA DE LA MANO DE PACIENTES CON EVC. ....	16
TABLA 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES DERIVADAS DEL EEG Y ESCALAS CLÍNICAS DE RECUPERACIÓN MOTORA DE LA MANO. ....	17
TABLA 4. PSEUDOCÓDIGO DE LA IMPLEMENTACIÓN PARA APLICAR UN ENSAMBLE DE ÁRBOLES DE REGRESIÓN PARA EL PRONÓSTICO DE LA RECUPERACIÓN MOTORA DE PACIENTES CON EVC. ....	38
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE PACIENTES CON EVC. PARA EL CASO DE LOS PACIENTES CON LESIÓN EN LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA, SE MUESTRA EL PORCENTAJE DE LA LESIÓN CON LA ESCALA ASPECT. SE MUESTRA LA SECUENCIA EN LA CUÁL LOS PACIENTES RECIBIERON LA TERAPIA BCI (A), Y LA CONVENCIONAL (B). ....	41
TABLA 6. VALORES OBTENIDOS DURANTE LA INTERVENCIÓN EN LA ESCALA CLÍNICA DE FUGL-MEYER (0-66) DE MIEMBRO SUPERIOR, SIENDO UN VALOR MÁS GRANDE EN LA ESCALA UN INDICATIVO DE MENOR DISCAPACIDAD. EL PACIENTE 2P QUE FUE ELIMINADO DEL PROTOCOLO NO FUE INCLUIDO EN LA TABLA. SE OBSERVA LA SECUENCIA DE TERAPIAS, DONDE A=BCI Y B=CONVENCIONAL. ....	42
TABLA 7. VALORES OBTENIDOS DURANTE INTERVENCIONES CON ESCALA CLÍNICA DE ARAT (0-57) DE MIEMBRO SUPERIOR, SIENDO UN VALOR MÁS GRANDE EN LA ESCALA UN INDICATIVO DE MENOR DISCAPACIDAD. EL PACIENTE 2P QUE FUE ELIMINADO DEL PROTOCOLO NO FUE INCLUIDO EN LA TABLA. SE OBSERVA LA SECUENCIA DE TERAPIAS, DONDE A=BCI Y B=CONVENCIONAL. ....	43
TABLA 8. VALORES OBTENIDOS DURANTE INTERVENCIONES CON ESCALA CLÍNICA DE CIF (4-0) DE MIEMBRO SUPERIOR, SIENDO UN VALOR MÁS GRANDE EN LA ESCALA UN INDICATIVO DE MAYOR DISCAPACIDAD. EL PACIENTE 2P QUE FUE ELIMINADO DEL PROTOCOLO NO FUE INCLUIDO EN LA TABLA. SE OBSERVA LA SECUENCIA DE TERAPIAS, DONDE A=BCI Y B=CONVENCIONAL. ....	45
TABLA 9. PENDIENTES POR CANAL EN ALFA, QUE DENOTAN LOS CAMBIOS DE ERD/ERS A LO LARGO DE LAS SESIONES DE TERAPIA CON EL BCI. LAS PENDIENTES CON UNA CORRELACIÓN DE SPEARMAN SIGNIFICATIVA CON EL TIEMPO DESDE LA LESIÓN ESTÁN MARCADAS (*). ....	47
TABLA 10. PENDIENTES POR CANAL PARA BETA, QUE DENOTAN LOS CAMBIOS DE ERD/ERS A LO LARGO DE LAS SESIONES DE INTERVENCIÓN CON EL BCI. ....	48
TABLA 11. DIFERENCIA ENTRE VALORES DE ERD/ERS EN ALFA DE LA POST-TERAPIA2 Y LA PRE-TERAPIA. LOS VALORES POSITIVOS INDICAN QUE EXISTIÓ MAYOR ERD/ERS DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN. ....	52
TABLA 12. DIFERENCIA ENTRE VALORES DE ERD/ERS EN BETA DE LA POST-TERAPIA2 Y LA PRE-TERAPIA. VALORES POSITIVOS, INDICAN QUE EXISTIÓ MENOR ERD. ....	52
TABLA 13. DIFERENCIA ENTRE LA COHERENCIA EN ALFA DE LA POST-TERAPIA2 CON RESPECTO A LA PRE-TERAPIA. LOS VALORES POSITIVOS INDICAN QUE EXISTIÓ MAYOR COHERENCIA AL FINAL DE LA INTERVENCIÓN. ....	55
TABLA 14. DIFERENCIA ENTRE LA COHERENCIA EN BETA DE LA POST-TERAPIA2 CON RESPECTO A LA PRE-TERAPIA. LOS VALORES POSITIVOS INDICAN QUE EXISTIÓ MAYOR COHERENCIA AL FINAL DE LA INTERVENCIÓN. ....	55
TABLA 15. PENDIENTES OBTENIDAS ENTRE PORCENTAJE DE CLASIFICACIÓN CORRECTA (%CC) Y TIEMPO DESDE LA LESIÓN DE LOS PACIENTES. SE SEÑALAN (*) AQUELLAS PENDIENTES CALCULADAS CON DATOS QUE TUVIERON UNA CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ( $p < 0.05$ ). ....	59

TABLA 16. DIFERENCIA ENTRE POST-TERAPIA2 Y PRE-TERAPIA DE LA AMPLITUD, LATENCIA Y ÁREA BAJO LA CUERVA DE LOS MEPS REGISTRADOS AL ESTIMULAR LOS HEMISFERIOS DE CADA PACIENTE. N/A INDICA AQUELLOS VALORES QUE NO PUDIERON OBTENERSE DEBIDO A QUE NO SE LOGRÓ OBSERVAR MEPS EN EL EMG DE LOS PACIENTES. ....	60
TABLA 17. DIFERENCIAS ENTRE POST-TERAPIA2 Y PRE-TERAPIA DE LA FUERZA DE PINZA GRUESA (DINAMOMETRÍA), Y FUERZA DE PINZA FINA (PINCHOMETRÍA).....	61
TABLA 18. VARIABLES DERIVADAS DE MEDICIONES FISIOLÓGICAS. SE MUESTRA UNA BREVE DESCRIPCIÓN Y UN ÍNDICE DE IDENTIFICACIÓN DE CADA VARIABLE.....	63
TABLA 19. SÍNTESIS DE RESULTADOS DE ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE TENDENCIAS DE ACTIVACIONES CORTICALES CON LA RECUPERACIÓN MEDIDA CON FMA-UE Y ARAT EN LA INTER-TERAPIA BCI.....	74
TABLA 20. SÍNTESIS DE RESULTADOS DE ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS DIFERENCIAS DE ACTIVACIONES CORTICALES MEDIDAS ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON LA RECUPERACIÓN MEDIDA CON FMA-UE Y ARAT. ....	75
TABLA 21. SÍNTESIS DE RESULTADOS DE ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENCIAS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL MEDIDA ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON LA RECUPERACIÓN MEDIDA CON FMA-UE Y ARAT .....	75
TABLA 22. SÍNTESIS DE RESULTADOS DE ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENCIAS DE LAS VARIABLES FISIOLÓGICAS MEDIDAS ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON LA RECUPERACIÓN MEDIDA CON FMA-UE Y ARAT. ....	76
TABLA 23. SÍNTESIS DE RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE PRONÓSTICO DE RECUPERACIÓN MEDIDA CON FMA-UE Y ARAT MEDIDAS ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN. PARA LOS MODELOS LINEALES SE MUESTRAN LAS VARIABLES DE LOS MODELOS QUE MEJOR PREDIJERON LA RECUPERACIÓN. PARA LOS MODELOS NO LINEALES SE MUESTRAN LAS DIEZ VARIABLES QUE FUERON USADAS CON MAYOR FRECUENCIA PARA LA PREDICCIÓN.....	77

## Listado de Acrónimos

- EVC (Enfermedad Vascul ar Cerebral)
- CT (Tomografía Computarizada)
- IM (Intención de movimiento)
- TMS (Estimulación Magnética Transcraneal)
- BCI (Interfaz Cerebro-Computadora)
- EEG (Electroencefalografía)
- ERD (Desincronización relacionada al evento)
- ERS (Sincronización relacionada al evento)
- ARAT (Action Research Arm Test)
- OMS (Organización Mundial de la Salud)
- CIF (Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud)
- FMA-UE (Prueba Fulg-Meyer para evaluación de la extremidad superior)
- MEP (Potencial Evocado Motor)
- CAR (Referencia Común Promedio)
- HA (Hemisferio Afectado)
- HN (Hemisferio no Afectado)
- VP (Verdaderos Positivos)
- VN (Verdaderos Negativos)
- FP (Falsos Positivos)
- FN (Falsos Negativos)
- %CC (Porcentaje de Clasificación Correcta)
- EMG (Electromiografía)
- RMT (Umbral Motor en Reposo)
- IFCN (Federación Internacional de Fisiología Clínica)
- FFT (Transformada Rápida de Fourier)
- DFT (Transformada Discreta de Fourier)

# RESUMEN

## *Introducción:*

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es una de las patologías que causa mayor discapacidad a nivel mundial y, se estima que afecta a 1,148,775 personas en México. La EVC provoca parálisis en un hemisferio del cuerpo, y varios pacientes tendrán una baja probabilidad de recuperación del movimiento del miembro superior. Es por ello, que se están evaluando terapias experimentales que permitan ofrecer nuevas alternativas para la rehabilitación de los pacientes, tal es el caso de las terapias basadas en interfaces cerebro-computadora (BCI). En la actualidad, para analizar la eficacia y la efectividad de una intervención terapéutica en pacientes con EVC, se usan escalas clínicas como la Fugl-Meyer de miembro superior (FMA-UE) y el "Action Research Arm Test" (ARAT), las cuales tienen la desventaja de ser subjetivas. Mediciones fisiológicas objetivas, como la electroencefalografía, la integridad de la vía corticoespinal y la fuerza del miembro superior, podrían complementar a las mediciones clínicas de miembro superior, y ser usadas como biomarcadores de recuperación. Sin embargo, aún es necesario evaluar si las variables derivadas de estas mediciones fisiológicas están asociadas con la recuperación clínica. Para explorar esta posibilidad, en este trabajo se desarrollaron y analizaron modelos matemáticos que permitieron explorar estas asociaciones, así como la aplicación de variables fisiológicas para el pronóstico de recuperación de los pacientes, por medio de modelos lineales y no lineales.

## *Metodología:*

Se reclutó una muestra de 11 pacientes con EVC. Los pacientes recibieron una intervención de dos meses, compuesta por un mes de terapia convencional y otro de una terapia con una BCI (el orden de las terapias fue aleatorio). Antes y después de la intervención se realizaron evaluaciones clínicas con FMA-UE y ARAT. Y, además, se realizaron estudios fisiológicos, que consistieron en registros de electroencefalografía (EEG) (los cuales también fueron recabados durante cada sesión de la BCI), potenciales evocados motores (MEPs) obtenidos por medio de Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) en el hemisferio afectado y no afectado, y fuerza de prensión del miembro superior afectado. En primer lugar, se realizó el análisis del EEG y de los MEPS para obtener características útiles de las señales y junto con la fuerza de prensión, se formó una base de datos compuesta por 52 variables. Siendo la mayor parte de ellas derivadas del EEG. Posteriormente, se analizó la asociación entre las variables fisiológicas con la recuperación clínica, en conjunto e individualmente, para lo cual se usaron modelos de regresión lineal tipo "stepwise". La capacidad predictiva de las variables también fue analizada usando los modelos de regresión lineal, y modelos no lineales compuestos por ensambles de árboles de regresión. Con los ensambles de árboles de regresión también se obtuvieron las variables que presentaron una mayor y menor aportación a la predicción de la recuperación de los pacientes.

## *Resultados y Conclusiones*

Las escalas clínicas mostraron diferencias significativas después de la intervención (FMA-UE: pre-terapia = 12.5[9,15], post-terapia2 = 15.5[13,29]; ARAT: pre-terapia = 3[0,5], post-terapia2 = 4.5[0,16]), por lo que pudieron ser usadas para explorar asociaciones y la capacidad predictiva de las variables fisiológicas. Los modelos lineales que presentaron una mayor asociación con la recuperación medida con FMA-UE ( $p=2.26e-07$ , y  $R^2=0.999958$ ) y con ARAT ( $p=2.03e-07$ , y  $R^2=1$ ), incluyeron activaciones y conectividad funcional cortical. Para FMA-UE, una menor activación de regiones centrales del hemisferio afectado, y mayor

conectividad entre regiones centrales y parietales en ambos hemisferios, fueron asociadas con mayor recuperación. Mientras que para ARAT menor activación en el hemisferio no afectado, combinado con cambios de conectividad entre la mayor parte de las regiones dentro de ambos hemisferios fueron asociados con la recuperación. Estas asociaciones lineales probablemente se deben a que los mecanismos de neuroplasticidad pudieron observarse como cambios fisiológicos en la corteza cerebral durante tareas asociadas al movimiento. Por otro lado, se observó que es posible predecir la recuperación clínica del miembro superior usando únicamente variables fisiológicas tanto con modelos lineales como no lineales. Sin embargo, los modelos no lineales mostraron errores de predicción (FMA-UE = -0.4[-4.9,1.3,], ARAT = -3.4[-5.2,4.2]) menores a la diferencia mínimamente clínicamente significativa. Las variables que mostraron mayor potencial para describir la recuperación clínica fueron las activaciones principalmente en el hemisferio afectado, la conectividad funcional en ambos hemisferios, fuerza de la mano afectada, y la excitabilidad corticoespinal medida a partir de TMS en el hemisferio no afectado. Lo cual cumple con la hipótesis de que a mayor actividad del hemisferio afectado y menor del no afectado se tendrá una mayor probabilidad de recuperación en pacientes con EVC. Por lo que, este trabajo presenta una herramienta de gran utilidad para evaluar y pronosticar la recuperación de la mano de pacientes con EVC que se someten a terapias con BCI y convencionales, contribuyendo así al desarrollo y validación de terapias basadas en interfaces cerebro-computadora y a la creación de nuevas herramientas para la valoración clínica de los pacientes.

# ABSTRACT

## *Introduction:*

Stroke is one of the main causes of disability worldwide, and it is estimated to affect 1,148,775 people in Mexico. Stroke causes paralysis of one of the body's hemispheres, and some patients will have a low probability of recovery. For this reason, new experimental therapies are currently under evaluation, like those based on Brain Computer Interfaces (BCI). In order to evaluate the effectiveness of a therapeutic intervention, clinical assessments are used, such as the Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity (FMA-UE) and the Action Research Arm Test (ARAT), however, these have the disadvantage of being subjective. Objective physiological measurements, such as electroencephalography (EEG), corticospinal tract integrity and upper limb strength could complement clinical measurements as possible biomarkers. However, it is still necessary to evaluate the possibility that physiological derived variables are associated with clinical recovery. To explore this possibility, in this work mathematical models were developed and analyzed that allowed to explore these associations, as well as the application of physiological variables for recovery prognosis, using linear and non-linear methods.

## *Methods:*

A sample of 11 stroke patients was recruited. Patients received a 2-month intervention, comprised by a month of conventional, and another month of BCI therapy (therapies sequence was random). Before and after the intervention clinical measurements of FMA-UE and ARAT were performed. Physiological measurements were comprised by EEG (which was also acquired during each of the BCI therapy sessions), motor evoked potentials (MEPs) obtained with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) from patients' affected and non-affected hemispheres, and upper limb strength. Firstly, the EEG and MEP were analyzed to extract features, and combined with grip strength measurements, were used to build a database comprised by 52 variables. Most variables were obtained from EEG. Afterwards, the association between physiological variables with clinical recovery was analyzed, separating variables by type of physiological measurement, and also with all of the variables, using a stepwise linear regression. The predictive capacity of the variables was also analyzed using linear regression models, and non-linear models comprised by a Regression Tree Ensemble. From the Regression Tree Ensemble, variables with higher and lower contribution to the model's prediction were also analyzed.

## *Results and Conclusions*

Clinical scales results showed significant differences after both interventions (baseline: FMA-UE = 12.5[9,15], post-therapy = 15.5[13,29], and ARAT: baseline = 3[0,5], post-therapy = 4.5[0,16]); therefore, they could be used for exploring associations and predictive capacity of the physiological variables. Cortical activations and functional connectivity showed a linear association with motor recovery measured with FMA-UE ( $p=2.26e-07$ ,  $y R^2=0.99996$ ) and ARAT ( $p=2.03e-07$ ,  $y R^2=1$ ). For FMA-UE, a lower activation in the central regions of the affected hemisphere, and a higher connectivity between central and parietal regions from both hemispheres, were associated with a higher recovery. For ARAT a lower activation of the unaffected hemisphere, coupled with connectivity changes between most of the regions in both hemispheres, were associated with recovery. These linear associations were probably observed due to physiological changes within the cortex during movement-related tasks, reflecting neuroplasticity

mechanisms. For prediction, linear and non-linear models implied that it is possible to predict, using solely physiological variables, upper limb motor recovery. Since non-linear models showed prediction errors (FMA-UE = -0.4[-4.9, 1.3], ARAT = -3.4[-5.2,4.2]), lower than the minimal clinically important difference. The variables that showed a greater potential for prognosis of clinical recovery were cortical activations mainly in the regions of the affected hemisphere, functional connectivity in both hemispheres, strength of the affected hand, and corticospinal excitability measured with TMS in the non-affected hemisphere. This is in line with the hypothesis that higher activity in the affected hemisphere and lower in the non-affected will imply a higher probability of upper limb recovery in stroke patients. Therefore, this work presents a tool of great usefulness for the evaluation and prognosis of hand motor recovery in stroke that receive BCI and conventional therapies, contributing to the development and validation of therapies based in brain-computer interfaces, and to the creation of new clinical evaluation tools for patients.

# 1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) ocurre cuando una falta de irrigación (isquemia) o una ruptura seguida por un derramamiento de los vasos sanguíneos (hemorragia) provoca muerte neuronal en el sistema nervioso central. La EVC de tipo isquémico es la más frecuente con 85% de los casos, y 15% de los casos restantes siendo de tipo hemorrágico [1]. La EVC ha dejado de ser denominada accidente vascular cerebral, ya que se le ha dado reconocimiento como una enfermedad, con factores de riesgo y tratamientos, y no simplemente como un evento fortuito [2]. La EVC es la quinta causa de muerte a nivel mundial, después de enfermedades cardíacas, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, y accidentes [3]. Se estima que anualmente 6.5 millones de personas fallecen como consecuencia de EVC y que su incidencia anual a nivel mundial es de 11.6 millones de nuevos casos de EVC isquémico [3]. La prevalencia del EVC es de aproximadamente 1,015 a 1,184 casos por cada 100,000 habitantes en países con alto ingreso per cápita, y de hasta 339 casos por cada 100,000 habitantes en países de mediano y bajo ingreso per cápita [3]. Hasta el año 2013 se estima que la prevalencia de EVC a nivel mundial fue de 25.7 millones de personas [3]. En los Estados Unidos de América la EVC es la principal causa de discapacidad, siendo que aproximadamente el 3% de hombres y 2% de mujeres sufren de discapacidad por un EVC [3]. En México, con una población actual de 127.5 millones de habitantes, se estima que la EVC tiene una incidencia de 96 casos por cada 100,000 habitantes (tasas ajustadas por edad), y su prevalencia es de 901 por cada 100,000 habitantes [4]. Por lo tanto, alrededor de 1,148,775 personas viven con secuelas de una EVC en México. El acceso a la atención médica para pacientes con EVC, tanto para atención inmediata en casos agudos, como para el proceso de rehabilitación, es considerada como deficiente en México, ya que únicamente existen dos centros de atención para EVC públicos, cuatro centros de atención para EVC privados, y cinco hospitales con unidades de atención para EVC en todo el país [4]. En México los mayores factores de riesgo de EVC son la hipertensión y la diabetes [5].

Las etapas de evolución de una EVC son los estados: agudo, subagudo y crónico. La etapa aguda comprende desde el comienzo de la EVC hasta dos o tres meses después de su inicio, en la cual ocurren procesos de muerte celular, inflamación y cicatrización. La etapa subaguda ocurre de dos o tres meses después del inicio del EVC, hasta seis meses a un año, en esta etapa ocurren procesos de reorganización de tejidos. La etapa crónica ocurre después de seis meses a un año del EVC, en la cual también ocurren procesos de organización de tejidos, pero estos se estabilizan provocando una recuperación más lenta [6]. Para realizar un diagnóstico de EVC son necesarios estudios de Tomografía Computarizada (CT) de cráneo o resonancia magnética de cráneo, y en algunos casos angiograma por medio de CT [7].

Los mecanismos por los cuales ocurre la recuperación después de un EVC aún no son completamente entendidos [6]. Sin embargo, se sabe que el mecanismo temprano de recuperación se debe a la neuroplasticidad producto del proceso de reaprendizaje (mecanismo principal de recuperación), hiperactividad en las vías neuronales sanas y a la desaparición del fenómeno conocido como diasquisis (malfuncionamiento del área conectada en el hemisferio opuesto al tejido lesionado) [6]. La plasticidad cerebral es el término referido a la adaptabilidad de las características del cerebro humano subsecuente al ambiente, experiencia (aprendizaje) y a lesiones neurológicas, se produce por la reorganización cortical de las neuronas, entre muchos otros procesos celulares, sinápticos y moleculares [8]. La recuperación funcional (producto principalmente de la plasticidad cerebral) es la recuperación de la habilidad para realizar tareas de la vida diaria, como por ejemplo el sentarse por sí mismo, caminar o sujetar objetos con las manos [6]. La recuperación funcional puede resultar limitada por la falta de habilidad para ejercer movimientos coordinados de ambas manos, apraxia (incapacidad de realizar movimientos complejos previamente aprendidos), reducción del umbral sensorial, limitaciones en el rango de movimiento, problemas de comunicación y problemas cognitivos, subsecuentes a una EVC [6].

La recuperación motora es uno de los tipos de recuperación funcional, y es uno de los más importantes [6]. Se ha reportado que inclusive en la etapa aguda del EVC es importante seguir un esquema de rehabilitación que involucre ejercicios motores orientados a tareas de la vida diaria, para que sea más probable que los pacientes puedan tener mayor recuperación funcional y motora [9]. La rehabilitación en la etapa subaguda de la EVC es la que más se ha estudiado y la que ofrece un mayor potencial para la recuperación funcional de los pacientes, debido a que en esta etapa la neuroplasticidad es mayor [6]. Un programa de rehabilitación intensivo que incluya terapia ocupacional (enfocada en ejercicios relacionados con la actividad de la vida diaria) y física (utiliza agentes físicos como agua, calor y corriente eléctrica para fomentar la recuperación motora) debe de formar parte del esquema de rehabilitación en la etapa subaguda [7]. En la etapa crónica de la enfermedad, la ganancia en recuperación funcional se estanca, por lo que es importante que los pacientes sigan acudiendo a terapias ocupacionales y físicas en alguna institución de alta especialidad o la realicen en su domicilio. De esta forma los pacientes pueden al menos mantener el máximo grado de recuperación funcional alcanzado en la etapa subaguda [6]. Sin embargo, a pesar de recibir terapia convencional, un estudio reportó que el 82% de los pacientes con discapacidad inicial severa no podrán volver a usar su extremidad superior para actividades de la vida diaria [10], mientras que otro estudio estimó este porcentaje en 41% [11].

La hemiparesia (parálisis parcial o total de un lado del cuerpo) es la secuela más común de la EVC, y debe de ser tratada primordialmente en la etapa subaguda, por medio de terapias enfocadas a los miembros afectados. Se recomienda que el programa de rehabilitación incluya además de terapia física y ocupacional,

ejercicios de resistencia, flexibilidad, equilibrio y coordinación. Además de la terapia convencional se ha reportado el potencial de otros tipos de terapias como la terapia de espejo, observación de la acción, imaginación de movimiento (IM), realidad virtual, estimulación magnética transcraneal (TMS), y estimulación directa transcraneal [6]. En particular, una de las terapias más innovadoras involucra el uso de sistemas terapéuticos robotizados. Este tipo de sistemas permiten al paciente con EVC realizar movimientos pasivos (el movimiento del miembro es producido por un agente externo) los cuales se ha reportado que pueden fomentar el proceso de neuroplasticidad, produciendo resultados al menos similares a los obtenidos con la rehabilitación tradicional (terapia física y ocupacional proporcionada por un terapeuta experto) [6,12]. La combinación de diferentes sistemas terapéuticos es actualmente un campo de investigación creciente. Es por ello que también se ha propuesto combinar estos sistemas terapéuticos robotizados, con Interfaces Cerebro-Computadora (BCI) para poder proporcionar una terapia motora más eficiente a los pacientes con secuelas de EVC [13,14].

Las BCI son sistemas que permiten a un usuario controlar un dispositivo externo por medio de información generada en el sistema nervioso central del usuario [15,16]. Los sistemas BCI se componen de las siguientes etapas: adquisición de la señal cerebral, pre-procesamiento, procesamiento, clasificación y dispositivo externo de control [15]. Es necesario que el usuario siga un paradigma para que pueda codificar sus intenciones en su sistema nervioso central y estas puedan ser reconocidas por el sistema BCI. Entre estos paradigmas se encuentran los basados en potenciales evocados P300, potenciales visuales de estado estacionario e imaginación de movimiento [17]. La imaginación de movimiento consiste en la reproducción mental o el ensayo mental de un movimiento (por ejemplo, mano, pie o lengua) [18]. Se ha demostrado, por medio de estudios de alta resolución espacial como resonancia magnética funcional, que esta tarea mental puede producir activaciones corticales similares a las del movimiento real [19–21]. La imaginación de movimiento y el movimiento real se pueden observar en el electroencefalograma (EEG) como un cambio de potencia, con latencia de 0.5 s a 1.5 s, después del inicio de la imaginación de movimiento, principalmente observada en las bandas alfa (8-13 Hz) y beta (13-30 Hz), y en un ritmo conocido como Mu (8-13 Hz). A este fenómeno se le conoce como desincronización/sincronización relacionada al evento (ERD/ERS), desincronización cuando se presenta descenso, y sincronización cuando se presenta aumento de potencia [22]. En particular, diferentes estudios han evaluado a la intención de movimiento (IM) como posible terapia para la recuperación de pacientes con EVC, mostrando resultados prometedores [23–25]. Una línea de investigación que ha tenido amplio interés en los últimos años consiste en estudiar el efecto de sistemas BCI basados en EEG, en los que pacientes con EVC controlan, por medio de su IM al producir voluntariamente ERD/ERS, un dispositivo externo como una órtesis robótica. La hipótesis de estos sistemas consiste en que,

al combinar la IM y los sistemas robóticos, es posible fomentar la plasticidad cerebral de los pacientes con EVC, y por lo tanto favorecer la recuperación motora [23,26,27].

Actualmente, no existe un consenso fundamentado en evidencias clínicas de la eficacia y efectividad de los sistemas BCI basados en IM para la rehabilitación neurológica de pacientes con EVC [26–28]. Esto debido a la falta de evidencia sustentada por estudios clínicos controlados aleatorizados reportados en la literatura. El desarrollo y validación clínica de sistemas BCI es una línea de investigación en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR-LGII) ubicado en la Ciudad de México. En donde se ha diseñado una BCI basada en intención de movimiento acoplada a una órtesis robótica de mano para rehabilitación de pacientes con EVC [29]. Además, para incrementar el grado de evidencia clínica a nivel nacional e internacional, se definió el proyecto titulado “Pruebas de viabilidad de una interfaz cerebro-computadora como herramienta para la rehabilitación neurológica de pacientes con EVC”. El proyecto tiene el número de registro 36/15 ante el Comité de Investigación y el Comité de Ética del INRL-GII, así como el registro SALUD-2015-2-262061 ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), quien aportó el financiamiento para llevarlo a cabo. El proyecto tuvo dos objetivos principales, el primero, conocer la eficacia de una terapia con la BCI para estimular la recuperación motora de la mano afectada (paralizada) de los pacientes con EVC. Para ello, se diseñó un ensayo cruzado aleatorizado, dentro del cual, se realizaron diversas evaluaciones clínicas y estudios fisiológicos a todos los pacientes participantes en diferentes momentos de tiempo. De aquí es de donde se deriva el siguiente objetivo y, el presente proyecto de tesis, que consiste en analizar y proponer biomarcadores de recuperación y pronóstico de los pacientes que reciben terapias BCI.

Uno de los mayores desafíos para evaluar la capacidad de los sistemas BCI propuestos como terapia para pacientes con EVC, consiste en las escalas usadas para la evaluación de la recuperación motora de la mano. Ya que no existe un consenso sobre cuáles son las variables derivadas de escalas clínicas que se deben usar, ya que estas escalas son generalmente de naturaleza subjetiva, y son aplicadas de acuerdo con el criterio y herramientas que el personal clínico tiene a su disposición.

Diferentes instrumentos o pruebas clínicas han sido propuestos para evaluar la recuperación de un EVC. Uno de los más utilizados es la escala clínica de Fugl-Meyer, propuesta y aplicada clínicamente desde el año 1975, siendo su última revisión rigurosa en el año 2002 [30]. Esta escala tiene un total de 226 ítems, divididos en cinco secciones o dominios: función motora, función de la sensación, balance, rango de movimiento de las articulaciones y dolor de articulaciones. La subescala motriz tiene un intervalo de 0 (hemiplejía) a un máximo de 100 puntos (desempeño motriz normal), dividido en 66 puntos para extremidad superior y 34 puntos para la extremidad inferior [30]. Cada ítem de la escala de Fugl-Meyer se

califica por medio de una escala ordinal con intervalos de 0, 1, 2 y 3, siendo cero que no puede realizar la tarea especificada en el ítem y tres que lo puede realizar de forma completa. Otra escala ampliamente utilizada, enfocada únicamente a la evaluación de la extremidad superior, es la prueba de “Action Research Arm Test” (ARAT), propuesta en 1981 por Lyle y revisada ampliamente en el 2006 [31]. Está compuesta por 19 pruebas con cuatro subescalas: agarre, prensado, pinza fina y pinza gruesa. Cada prueba o ítem se evalúa por medio de una escala de 0 a 3, ordinal, siendo 0 que no hay movimiento, 1 que el movimiento se realiza de forma parcial, 2 que el movimiento es completado, pero tarda mucho tiempo, y 3 que el movimiento es completado en forma y tiempos correctos. La máxima puntuación es de 57 puntos y la mínima de 0. La prueba requiere de un conjunto de 15 objetos para su realización [32]. Otra escala usada en instituciones de rehabilitación médica es la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF). Fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en específico por la asamblea mundial de la Salud en el año 2001. Esta escala busca evaluar a la discapacidad en forma general, y tiene un primer nivel compuesto por ítems que evalúan: funciones corporales, estructuras corporales, actividades y participación y factores ambientales. Todos los ítems se califican en escalas del 1 al 5, siendo 1 una falta de deficiencia y 5 una deficiencia completa [33].

El pronóstico de recuperación motora de pacientes con EVC es un tema de estudio en la actualidad. Esto debido a la importancia que tiene un correcto pronóstico en la práctica clínica, en particular para definir el destino (permanecer en hospitalización o realizar terapia en un centro de rehabilitación) después de que los pacientes son dados de alta una vez que superan la etapa aguda de la enfermedad [34]. El pronóstico de recuperación motora también influirá en el programa de rehabilitación que planee el personal clínico, y tendrá una gran relevancia en aumentar las posibilidades de recuperación del miembro superior de los pacientes [35]. Para el pronóstico de la EVC actualmente se recurre a variables principalmente derivadas de herramientas clínicas, como el grado de severidad de las secuelas de la EVC, la recuperación presentada después de intervenciones terapéuticas, y variables demográficas como la edad. Sin embargo, existen dificultades que limitan la efectividad del pronóstico de recuperación motora en la práctica clínica. Una de ellas es la gran variabilidad que se ha observado en los resultados de pronóstico de pacientes con EVC realizados, los cuales pueden ser errados. Además, contribuye el hecho de que las herramientas clínicas para pronóstico, como lo es la escala modificada de Rankin, son binarias, es decir están diseñadas para diferenciar entre un pronóstico bueno o malo, lo cual limita su utilidad clínica [34]. Otra limitación es que no siempre es posible obtener información clínica de los pacientes en la etapa aguda de la EVC. Por lo que Stinear et al. sugieren que las herramientas para el pronóstico de la EVC deben de cumplir con los siguientes criterios: deben de ser capaces de predecir el futuro, encontrar una asociación entre variables medidas de forma presente y relacionarlas con la recuperación a futuro, deben de poder aplicarse al inicio del proceso

de recuperación, en las etapas agudas y subagudas de la EVC, por lo que el tipo o el tiempo de terapia no pueden incluirse dentro de la predicción, la herramienta también debe de ser capaz de predecir la recuperación en un cierto punto del tiempo, además deben de poder proporcionar un valor de recuperación que no sea tan sencillo como “bueno” o “malo”, y finalmente, la herramienta debe de combinar variables disponibles, como lo hacen los árboles de decisión, de una forma que no requiera que el personal clínico resuelva modelos matemáticos, únicamente que pueda obtener resultados concisos para aplicarlos en la práctica clínica [34].

Adicionalmente a las escalas clínicas subjetivas, actualmente se han comenzado a adoptar en la práctica clínica mediciones fisiológicas de naturaleza objetiva. Estas mediciones comienzan a ser usadas para el diagnóstico e incluso pronóstico de la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC. Una de estas escalas son los potenciales evocados motores (MEP) producto de estimulación magnética transcraneal (TMS) [36]. La TMS induce corrientes eléctricas dentro del tejido del sistema nervioso central, por medio de un campo magnético externo, el cual puede llegar a ser de hasta 2.5 Teslas [36]. Estas corrientes producen potenciales a nivel del sistema nervioso central, los cuales a su vez activan músculos de las extremidades y es posible su registro por medio de electromiografía de superficie y ser medidos como MEPs. Es posible determinar los umbrales de excitabilidad motora durante un estudio de TMS al determinar la magnitud del campo magnético necesaria para evocar un MEP [36]. La latencia, amplitud pico a pico y área bajo la curva de los MEPs son las mediciones propuestas para aplicarse clínicamente en la evaluación de la recuperación motora de pacientes con EVC [36]. Otra escala fisiológica usada para evaluar recuperación motora de miembro superior en pacientes con EVC, es la dinamometría de mano. Los protocolos asociados a esta medición involucran la realización de pinza gruesa y pinza fina usando cada falange de la mano, por medio de celdas de carga que miden la fuerza ejercida. Se ha propuesto usar las magnitudes de estas fuerzas como parámetros de evaluación de recuperación motora de la mano en pacientes con EVC [37]. Además, diversas variables derivadas del EEG han sido propuestas como medidas de recuperación motora de miembro superior para pacientes con EVC. Algunas de estas variables son evaluadas en el dominio de la frecuencia como la potencia espectral, en el dominio tiempo-frecuencia como la ERD/ERS, y medidas de conectividad funcional en el dominio de la frecuencia como la coherencia espectral. Estas mediciones derivadas del EEG han sido propuestas como posibles biomarcadores futuros de la plasticidad cerebral [38].

Esto confirma que resulta necesario un análisis detallado de los valores generados por las escalas clínicas subjetivas y las variables producto de mediciones fisiológicas objetivas, subsecuentes a una terapia de mano con una BCI. Este análisis debe de evaluar las asociaciones entre los diferentes tipos de variables. Posteriormente al análisis de asociación, sería posible evaluar la viabilidad de un modelo para la evaluación

y otro para pronóstico de la recuperación motora de la mano de pacientes con EVC, subsecuente a terapia con una interfaz cerebro-computadora. Contar con biomarcadores de recuperación y de pronóstico permitiría definir cuáles son las mejores escalas clínicas y estudios para evaluar terapias con BCI y convencionales, lo cual representaría un beneficio para los pacientes con EVC y contribuiría a definir herramientas que sirvan al personal clínico y de investigación en aras de mejorar la atención de estos pacientes.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Justificación**

La enfermedad vascular cerebral tiene tasas de incidencia y prevalencia altas en México, sobre todo con respecto a la capacidad de atención hospitalaria en el país, por lo que es necesario desarrollar herramientas para la evaluación y pronóstico de la recuperación motora de los pacientes que sufren las secuelas de esta enfermedad. Nuevas terapias de rehabilitación como las basadas en la combinación de interfaces cerebro-computadora, intención de movimiento y sistemas robóticos han mostrado tener potencial para la rehabilitación de pacientes con enfermedad vascular cerebral. Además, las evaluaciones de los pacientes que reciben estas terapias generan una gran variedad de mediciones producto de escalas clínicas subjetivas y la introducción de nuevas variables derivadas de mediciones fisiológicas objetivas, como la estimulación magnética transcraneal y la información extraída del electroencefalograma, lo que hace posible investigar las asociaciones entre las escalas clínicas y variables fisiológicas para la evaluación y pronóstico subsecuente a aplicar estas nuevas terapias. Lo cual beneficiaría la atención de pacientes con secuelas de EVC al proporcionar a los especialistas en rehabilitación, nuevas herramientas para la evaluación y pronóstico de su recuperación.

### **2.2 Planteamiento del problema**

Las terapias experimentales, como las basadas en Interfaces Cerebro-Computadora, permiten obtener información fisiológica que puede estar asociada con la recuperación de los pacientes que padecen una enfermedad vascular cerebral. Esta información también puede ser usada para el pronóstico de la recuperación motora de los pacientes y permitir incrementar la probabilidad de su recuperación. Sin embargo, no se han explorado las asociaciones entre la recuperación clínica y las mediciones fisiológicas, ni se ha evaluado la factibilidad para ser usadas en la identificación de mecanismos de neuroplasticidad o, en herramientas para pronóstico de la recuperación del miembro superior en la EVC.

### **2.3 Preguntas de Investigación**

¿Cuál es la asociación entre la recuperación clínica del miembro superior de pacientes con EVC, posterior a una intervención terapéutica, y las activaciones corticales, conectividad cortical, integridad de la vía corticoespinal y la fuerza del miembro superior?

¿Qué activaciones corticales, conectividad cortical, integridad de la vía corticoespinal y fuerza del miembro superior predicen la recuperación clínica del miembro superior de pacientes con EVC? Y, ¿Cómo estas características pueden usarse para generar biomarcadores de pronóstico de recuperación?

## **2.4 Objetivo General**

Analizar y pronosticar la recuperación clínica de la mano de pacientes con enfermedad vascular, posterior a una terapia con interfaz cerebro-computadora y terapia convencional, usando variables derivadas de escalas clínicas y mediciones fisiológicas.

## **2.5 Objetivos específicos**

Reclutar a pacientes con EVC y brindar la intervención terapéutica con BCI.

Adquirir y procesar las señales de electroencefalografía, y las señales de electromiografía del estudio de estimulación magnética transcraneal.

Determinar si los puntajes de las escalas clínicas usadas para evaluar la recuperación motora de la mano paralizada de pacientes con enfermedad vascular cerebral presentan cambios significativos a lo largo de la intervención terapéutica, y pueden ser usadas para establecer asociaciones entre la recuperación motora con cambios de variables fisiológicas.

Determinar la asociación entre variables fisiológicas objetivas que tengan potencial de ser usadas para evaluar la recuperación motora de la mano paralizada de pacientes con enfermedad vascular cerebral, subsecuente a una terapia con interfaz cerebro-computadora.

Evaluar la asociación entre variables fisiológicas objetivas y las escalas clínicas.

Identificar las variables fisiológicas que aporten información no redundante para la evaluación y predicción de la recuperación motora de la mano de pacientes con EVC.

Proponer una metodología para realizar la predicción de la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC, usando únicamente variables fisiológicas.

## 2.6 Estado del Arte

La asociación entre variables relacionadas a la recuperación motora de la mano, obtenidas por medio de escalas clínicas subjetivas, y de mediciones fisiológicas objetivas, ha sido estudiada con anterioridad en terapias convencionales o robóticas, pero no en terapias con BCI. Por lo que, en esta sección se presenta un análisis de esos estudios. En la Tabla 1 se puede observar un resumen de los estudios que evalúan la asociación de variables que pueden ser usadas para describir la recuperación motora del miembro superior.

**Tabla 1. Revisión bibliográfica de trabajos que describen una asociación entre variables, clínicas o fisiológicas, que describen la recuperación.**

Título del Trabajo (año de publicación)	Número de Pacientes	Variables estudiadas	Metodología para estudio de asociación	Interpretación de resultados
Comparison of the Action Research Arm Test and the Fugl-Meyer Assessment as Measure of Upper-Extremity Motor Weakness After Stroke (2006) [39]	104, en etapa aguda de EVC	Action Arm Research Test (ARAT), subescala de miembro superior de Fugl-Meyer. Medidas en admisión (72 horas después de admisión) y alta hospitalaria (24 horas antes de alta).	Estadístico de correlación por rangos de Spearman	Las variables producto de ambas escalas mostraron correlaciones significativamente altas para las mediciones posteriores a la admisión ( $\rho=0.77$ , $P<0.001$ ) y al alta ( $\rho=0.87$ , $P<0.001$ ) hospitalarias.
Predicting improvement in the upper paretic limb after stroke: A longitudinal prospective study (2007) [40]	101 pacientes en etapas subaguda y crónica	ARAT, Fugl-Meyer miembro superior, índice de motricidad, tarea de cancelación de letras, Fugl-Meyer equilibrio. 18 mediciones a lo largo de 1 año	Modelo de regresión multivariado, con ARAT como variable a predecir, y las otras escalas como variables predictoras	Las variables producto de las subescalas de mano y brazo de la escala Fugl-Meyer, fueron las que mejor predijeron los valores de la prueba ARAT ( $\beta=0.357$ , $p<0.001$ ).
The responsiveness and correlation between Fugl-Meyer Assessment, Motor Status Scale, and the Action Research Arm Test in chronic stroke with upper-extremity rehabilitation robotic training (2011) [41]	27 en etapa subaguda de EVC	ARAT, subescala de miembro superior de Fugl-Meyer, escala de estado motor, escala modificada de Ashworth. Mediciones subsecuentes a una terapia robotizada de miembro superior, con duración variable de 4 a 7 meses.	Estadístico de correlación de Spearman.	Las variables producto de las escalas de ARAT, Fugl-Meyer y la escala de estado motor mostraron una correlación alta ( $\rho=0.91-0.96$ ). Y la escala modificada de Ashworth mostró una correlación moderada con las demás escalas ( $\rho=0.40-0.62$ ).
The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke (2012) [42]	40 con EVC en etapa aguda	ARAT, dinamometría de hombro y mano, estimulación magnética transcraneal, tensor de difusión. Mediciones de ARAT efectuadas a las 2, 6, 12 y 26 semanas desde el inicio de la enfermedad.	Análisis de K-means para asignar las pruebas de ARAT dentro de clases de acuerdo con recuperación. Un algoritmo similar a un árbol de decisiones es usado para predecir los valores de recuperación	El valor de predicción positivo, negativo, especificidad y sensibilidad del algoritmo, fueron de 88%, 83%, 88% y 73%, respectivamente
Resting State Changes in Functional	9 con EVC en etapa	Fugl-Meyer para miembro superior, medidas de conectividad funcional	Modelo de regresión lineal,	La conectividad funcional medida en el área

Connectivity Correlate With Movement Recovery for BCI and Robot Assisted Upper-Extremity Training After Stroke (2013) [43]	subaguda	producto de resonancia magnética funcional. Mediciones efectuadas a las 0, 2, 4 y 12 semanas desde el inicio de la intervención terapéutica.	entre <i>voxels</i> obtenidos de resonancia magnética funcional para predecir valores de escala de Fugl-Meyer	ipsilesionada y contralesionada de la corteza motora tuvieron una correlación de ( $r=0.87$ y $r=0.88$ ) con la escala Fugl-Meyer.
Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study (2013) [27]	32 con EVC crónico	Subescala de miembro superior de Fugl-Meyer, resonancia magnética funcional, electromiografía, desincronización/sincronización relacionada al evento medida en el EEG. Mediciones de evaluación efectuadas 8 semanas, y un día antes de intervención, y justo después de la intervención.	Estadístico de correlación de Spearman.	Ganancias significativas en la escala Fugl-Meyer de los pacientes del grupo con terapia BCI. Los puntajes de la escala de Fugl-Meyer tuvieron correlación entre variables de resonancia magnética y EMG
How do Fugl-Meyer Arm Motor Scores Relate to Dexterity According to the Action Research Arm Test at 6 Months Poststroke? (2015) [44]	460 pacientes en etapa subaguda de EVC	Relación entre la escala de Fugl-Meyer y la de ARAT. Determinar los puntos de corte entre ambas escalas. Mediciones efectuadas 6 meses después del inicio de la EVC.	Área bajo la curva de operador-receptor (ROC)	Un traslape significativo se observó entre las curvas de ambas escalas. Por lo tanto, la sensibilidad y especificidad de ambas escalas es similar.
Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency (2017) [45]	110 con EVC en etapa subaguda	ARAT, Fugl-Meyer, Bartel, estimulación magnética transcraneal, tensor de difusión. Mediciones 3 días después de inicio de la EVC, y ARAT, y mediciones secundarias a los 3 meses después del inicio de la EVC.	Comparación entre pacientes que recibieron terapia basada en el pronóstico del algoritmo PREP [39]	El algoritmo predijo correctamente la recuperación de mano en 80% de los pacientes.

En la Tabla 1, se puede observar que una porción significativa de los estudios que analizan asociaciones entre variables de escalas clínicas y/o fisiológicas para valorar miembro superior de pacientes con EVC, evalúan la correlación entre las variables producto de la escala de ARAT y la de Fugl-Meyer para miembro superior [39–41,44]. Todos los trabajos utilizan las escalas de Fugl-Meyer o de ARAT como su estándar de oro. El estudio con mayor número de pacientes fue de 114 y el menor de 9. La mayor parte de los pacientes reclutados estaban en la etapa subaguda de la EVC. Tres de los estudios reportaron un algoritmo basado en variables fisiológicas cuantitativas para evaluar la recuperación motora [42,43,45]. La primera versión de este algoritmo utiliza TMS para evaluar la recuperación. En caso de que no se puedan evocar MEPs en el paciente, se recurre a mediciones de tensor de difusión, derivadas de estudios de resonancia magnética. En promedio el algoritmo pudo pronosticar correctamente la recuperación funcional del miembro superior de 78% de los pacientes [42]. En la segunda versión, el PREP2, se incluyen variables tanto clínicas como demográficas para la predicción de la recuperación [46]. Ninguno de los estudios previos reportó la inclusión de variables calculadas a partir del EEG, para pronóstico o evaluación, de recuperación motora de la mano, por lo que un estudio de este tipo podría realizar una contribución novedosa al estudio de la rehabilitación de pacientes con EVC.

También, se realizó una búsqueda bibliográfica referente a trabajos relacionados con modelos para evaluación y pronóstico de recuperación motora de mano en pacientes con EVC. Un resumen de estos modelos se encuentra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Revisión bibliográfica de modelos de pronóstico y evaluación de la recuperación motora de la mano de pacientes con EVC.**

Título del Trabajo (año de publicación)	Número de Pacientes	Variables estudiadas	Metodología para estudio	Interpretación de resultados
The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke (2012) [42]	40 con EVC en etapa aguda	ARAT, dinamometría de hombro y mano, estimulación magnética transcraneal, tensor de difusión	Análisis de K-means para asignar las pruebas de ARAT dentro de clases de acuerdo con la recuperación observada. Un algoritmo similar a un árbol de decisiones es usado para predecir los valores de recuperación	El valor de predicción positivo, negativo, especificidad y sensibilidad del algoritmo, fueron de 88%, 83%, 88% y 73%, respectivamente.
Generalizability of the proportional Recovery Model for the Upper Extremity After and Ischemic Stroke (2014) [47]	211 en etapa subaguda	Subescala de miembro superior de Fugl-Meyer	Modelo matemático para pronóstico basado en el trabajo de Prabhakaran. El cual utiliza las mediciones de Fugl-Meyer a las 72 horas de iniciada la EVC, contra las mediciones de la misma subescala obtenida 6 meses después.	146 de los pacientes tuvieron una recuperación con buena predicción con el modelo. 65 de los pacientes no tuvieron una buena predicción por el modelo. Se hipotetiza que diferentes áreas de lesión pueden subdividir a los pacientes en dos grupos distintos.
Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity (2015) [48]	93 en etapa subaguda	Subescala de miembro superior de Fugl-Meyer, MEPs producto de TMS	Se comparó un modelo basado únicamente en Fugl-Meyer de miembro superior contra uno basado en la existencia de MEPs evocados por TMS	La sensibilidad de TMS y Fugl-Meyer fue de 96.9. Mientras que la especificidad fue de 62.5 para TMS y de 50 para Fugl-Meyer.
Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency (2017) [45]	110 con EVC en etapa subaguda	ARAT, Fugl-Meyer, Barthel, estimulación magnética transcraneal, tensor de difusión	Comparación entre pacientes que recibieron terapia basada en el pronóstico del algoritmo PREP [39]	El algoritmo predijo correctamente la recuperación de mano en 80% de los pacientes.

De los trabajos reportados en la Tabla 2 se puede observar que uno de ellos propone utilizar la escala de Fugl-Meyer para miembro superior y una ecuación en la cual se establece que la mayor recuperación motora en 6 meses es de máximo 70% de la puntuación del miembro sano [47]. Sin embargo, más de una tercera parte de los pacientes no tuvieron un buen pronóstico con el modelo. La discrepancia se atribuye a las diferentes áreas de lesión en el sistema nervioso central, por lo que el modelo no podría ser adaptado a todos los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica. El modelo propuesto conocido como PREP, propone primero aplicar una escala clínica, y dependiendo del resultado realizar estudios de TMS y de

tractografía por medio de resonancia magnética [42]. Este estudio depende fundamentalmente de que la escala clínica sea aplicada máximo a las dos semanas siguientes de ocurrido el EVC. Y, por otro lado, es necesario realizar la tractografía, cuya disponibilidad es limitada en la mayor parte de los centros de atención médica. Otro estudio reportado propone un modelo que depende de la escala de miembro superior de Fugl-Meyer y TMS; sin embargo, la especificidad del modelo para predicción de recuperación motora de la mano, tanto de Fugl-Meyer como de TMS es menor al 65% [48].

Finalmente, se hizo una revisión del estado del arte de artículos que realizan análisis de asociación entre características de potencia de EEG y escalas clínicas, en pacientes con EVC. La Tabla 3 muestra un resumen de los artículos revisados.

**Tabla 3. Revisión bibliográfica de asociación entre variables derivadas del EEG y escalas clínicas de recuperación motora de la mano.**

Título del Trabajo (año de publicación)	Número de Pacientes	VARIABLES estudiadas	Metodología para estudio	Interpretación de resultados
Quantitative EEG in ischemic stroke: Correlation with functional status after 6 months (2011) [49]	110 subagudos	Escalas clínicas: NIHSS, edad de inicio del EVC, volumen de isquemia, y potencia espectral en delta, theta, alfa, beta 1 y beta 2 (1-30 Hz). Y el "pairwise derived symmetry index", y la relación $(\text{delta}+\text{theta})/(\text{alfa}+\text{beta})$	Primero se calculó la correlación de Spearman y la correlación parcial de Spearman, entre cada una de las variables (análisis univariado). Comparaciones de grupos fueron efectuadas con la prueba U de Mann-Whitney. Usaron área bajo la curva ROC para obtener los valores especificidad y sensibilidad de cada variable como predictor de la escala clínica. Se utilizó análisis de regresión binario ("forward binary regression analysis"), para obtener los valores predictivos independientes de cada variable. Únicamente las variables con correlaciones significativas fueron usadas en el análisis, y para el EEG solo la variable con más alta correlación fue utilizada. Nota: usaron dos mediciones derivadas de los canales de la potencia espectral de canales de EEG.	Ambas mediciones derivadas de potencia espectral del EEG tuvieron una correlación significativa con la escala modificada de "ranking". Una escala clínica y la medición de pdBSI derivada de potencia del EEG tuvo asociación con la discapacidad a los 6 meses del inicio del EVC.
Relationship Between Electrical Brain Responses to	29 Subagudo a crónico	Escalas clínicas: Escala Europea para EVC (ESS), escala del consejo médico	Se utilizó un análisis de regresión de tipo "stepwise", usando las 3 escalas como	Para las escalas de función motora (todas menos Asworth), en el

Motor Imagery and Motor Impairment in Stroke (2012) [50]		(MRC), escala de Ashworth modificada (MAS). Y 4 variables del EEG, ERD/ERS de C3 y C4, además del coeficiente de lateralidad (LC).	predictores (variables independientes), y las 3 variables de EEG de la mano sana y afectada (6) como criterio (variable dependiente). Para cada una de las 6 se realizó un “stepwise” con corrección de Bonferroni.	hemisferio afectado no se encontraron asociaciones significativas con las variables del EEG, para el hemisferio no afectado se encontró mayor ERD entre mayor era la afectación (menor ERD para menor afectación).
A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke (2013) [51]	42 En la etapa aguda y posteriormente también en la subaguda	NIHSS, EEG: Clasificación de ensayos ruidosos por medio de ICA. Bandas de potencia espectral de delta hasta gamma (1-40 Hz), para pares de electrodos. Se calculó la coherencia interhemisférica entre pares de electrodos en diferentes hemisferios	Se utilizó regresión lineal “stepwise” para predecir la recuperación total (derivada de la escala NIHSS). Como el número de predictores era demasiado grande, se seleccionaron los predictores que presentaran diferencias significativas entre los pacientes y un grupo control. Para ello se aplicó una ANOVA para muestras repetidas con las bandas de frecuencias calculadas como factor intra-sujetos y los grupos (EVC y control) como factor entre-sujetos. También se analizó por medio de regresión lineal multivariada, la asociación entre la potencia en cada banda y la coherencia.	Las variables de potencia derivadas del hemisferio afectado y el hemisferio no afectado fueron introducidas en el modelo de regresión “stepwise” y únicamente la potencia en delta explico del 27% al 44% de la varianza de la recuperación total. Por lo tanto, la potencia en delta puede tener un valor de pronóstico de leve a moderado.

Se puede observar en la Tabla 3 que, dos trabajos asociaron una mayor activación (ERD) en el hemisferio no afectado de los pacientes con una mayor discapacidad motora [50,51]. Ambos trabajos utilizaron un análisis de regresión lineal tipo “stepwise”, para explorar las asociaciones reportadas. La diferencia radicó en las frecuencias analizadas, ya que en un trabajo la asociación se encontró en la frecuencia alfa [50], mientras que en otro fue en delta [51]. En un trabajo se encontró por medio de análisis de regresión lineal, una asociación entre la recuperación motora y una métrica propuesta en el mismo trabajo que cuantifica el equilibrio interhemisférico por medio del EEG [49].

El análisis realizado permite concluir que el estudio de nuevos modelos de evaluación y predicción de la recuperación motora de la mano de pacientes con EVC, basados únicamente en variables fisiológicas, como aquellas derivadas del EEG y parámetros de BCI, sería una contribución novedosa al estado del arte, que permitiría mejorar la atención de los pacientes que reciben terapias convencionales o experimentales.

## 3 METODOLOGÍA

### 3.1 Pacientes con EVC

Se reclutaron a 11 pacientes con EVC para participar en una intervención experimental con un sistema BCI. Todos los pacientes aceptaron participar y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del INR-LGII. Se presenta una copia del consentimiento informado en el Anexo 1. La intervención consistió en una terapia ocupacional (terapia convencional) y de una terapia con la BCI basada en la IM de los pacientes, que proporcionó movimiento pasivo de la mano parética por medio de una órtesis robótica de mano. La BCI fue diseñada en el INR-LGII previamente al presente trabajo [29]. Los pacientes actuaron como sus propios controles al realizar una terapia primero y la otra terapia de forma subsecuente, el orden de las terapias fue definido aleatoriamente. Cada terapia tuvo una duración de 4 semanas, con 3 sesiones por semana. Se realizaron evaluaciones clínicas y fisiológicas para estimar la recuperación motora de los pacientes en tres momentos, en la pre-terapia, post-terapia1 y post-terapia2. Las evaluaciones consistieron en: la escala de miembro superior de Fugl-Meyer, la prueba de ARAT, la CIF, se registraron MEPs generados por medio de TMS, dinamometría de mano, y registros de EEG. Durante la terapia con la BCI se obtuvieron registros de EEG en cada sesión, teniendo un total de 12 registros inter-terapia por paciente.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de EVC sustentado por medio de CT o RM de cráneo, EVC de tipo isquémico en cualquier hemisferio, cualquier género, mayores de 18 años, diestros, tiempo de evolución mayor a 3 meses y menor a 1 año, mano parética, y agudeza visual lejana conservada. En la Figura 1 se muestra un diagrama del protocolo experimental.

Después de completar la muestra de pacientes, se realizó el procesamiento de toda información recabada en los estudios y se formó una base de datos. La cual fue utilizada para realizar un análisis de asociación entre variables obtenidas de mediciones fisiológicas y variables clínicas. Posteriormente, los datos de la base se emplearon para ajustar modelos de pronóstico de recuperación motora de mano en pacientes con EVC subsecuente a la intervención.

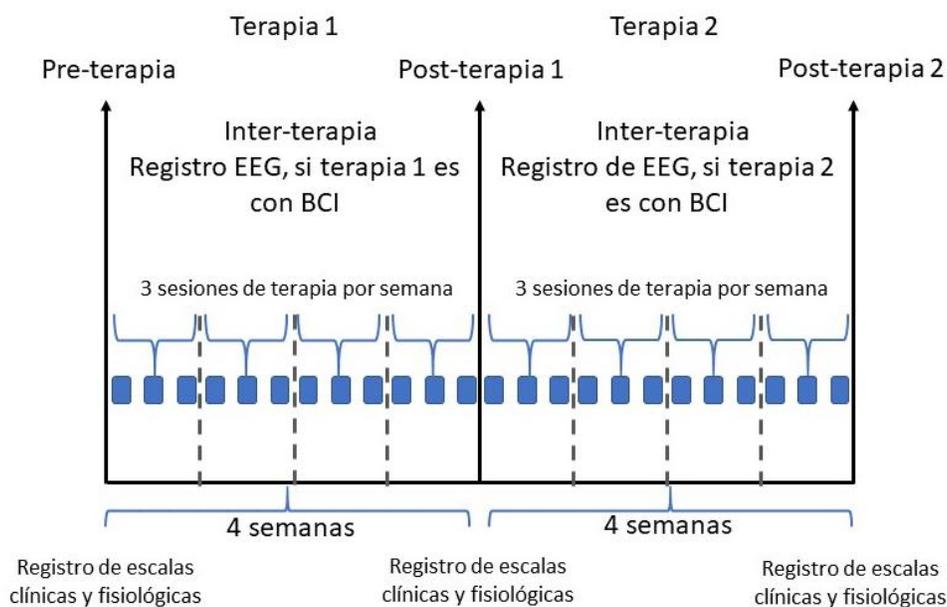


Figura 1. Diagrama del experimento realizado.

## 3.2 Análisis de Escalas Clínicas

Las escalas clínicas fueron registradas por dos médicos con especialidad en rehabilitación. Cada paciente fue evaluado por el mismo médico en todas las mediciones, primero se aplicó la escala de FMA-UE y posteriormente la ARAT. Las evaluaciones con las escalas fueron efectuadas en los periodos de pre-terapia, post-terapia1 y postterapia2, de acuerdo con el diagrama mostrado en la Figura 1. Para comparar si existieron diferencias estadísticamente significativas ( $\alpha=0.05$ ) entre la pre-terapia, post-terapia1 y post-terapia2 se realizó una prueba de Friedman. Posteriormente se utilizó una prueba de Wilcoxon de rangos con signo (debido a que se tienen muestras pareadas) ( $\alpha=0.05$ ) con corrección de Nemenyi para comparaciones múltiples [52]. Se utilizaron pruebas no paramétricas debido a que los datos no mostraron una distribución Gaussiana, probada por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov con ajuste de Lilliefors [53]. Este procedimiento se realizó para las medidas repetidas de las 3 escalas clínicas evaluadas Fugl-Meyer, ARAT y CIF.

## 3.3 Electroencefalografía

En este trabajo, se planteó obtener dos variables derivadas de las señales de EEG registradas a los pacientes. La desincronización/sincronización relacionada al evento (ERD/ERS) y la coherencia de la magnitud espectral de las señales. Los registros de EEG fueron efectuados en un cuarto con atenuación acústica ubicado en la División de Investigación en Ingeniería Médica del Instituto Nacional de

Rehabilitación. Los pacientes se sentaron en un sillón cómodo con descansabrazos, con un monitor de computadora situado a 1.5 m de distancia, y un gorro para adquisición de EEG fue colocado sobre su cuero cabelludo. En total 11 electrodos en las posiciones F3, C3, T3, P3, Fz, Cz, Pz, F4, C4, T4 y P4 del sistema internacional 10-20 fueron colocados, con la referencia en el lóbulo de la oreja derecha y la tierra en la posición AFz. El equipo usado para adquirir el EEG fue un amplificador de bioseñales modelo g.USBamp, de la marca g.tec, con electrodos activos modelo g.LadyBird. Los registros fueron adquiridos con una frecuencia de muestreo de 256 Hz, y con una impedancia en los electrodos menor a 5 KΩ. Para cada paciente se obtuvieron 12 sesiones de registros de EEG, conformando una terapia con una órtesis robótica de mano controlada por BCI, más una sesión basal en la que no se colocó la órtesis robótica de mano. Los registros basales estuvieron compuestos de 80 ensayos, registrados en dos días consecutivos, esto debido a que fueron evaluados por un neurólogo para confirmar que no se presentaran anomalías patológicas en el trazo del EEG. Durante estos registros los pacientes realizaron IM, pero no recibieron retroalimentación con la órtesis robótica. Cada registro de las 12 mediciones inter-terapia BCI estuvo compuesto por 3 corridas de 20 ensayos cada una, por lo tanto, estuvieron conformados por 60 ensayos. Durante cada ensayo los pacientes recibieron instrucciones visuales y acústicas para realizar una determinada acción. Las instrucciones fueron explicadas antes del primer registro con el apoyo de guías visuales impresas en papel, idénticas a las que se mostraron en el monitor de computadora durante los ensayos. En cuanto a la IM, se instruyó a los pacientes a intentar realizar el movimiento de flexión, seguido por la extensión, de los dedos de su mano paralizada, intentando completar cada movimiento en un segundo. Se instruyó que al intentar hacer este movimiento no pusieran tenso el antebrazo y el brazo. La realización de esta IM se practicó antes del primer registro. En la Figura 2 se puede observar el diagrama temporal de los ensayos efectuados inter-terapia BCI.

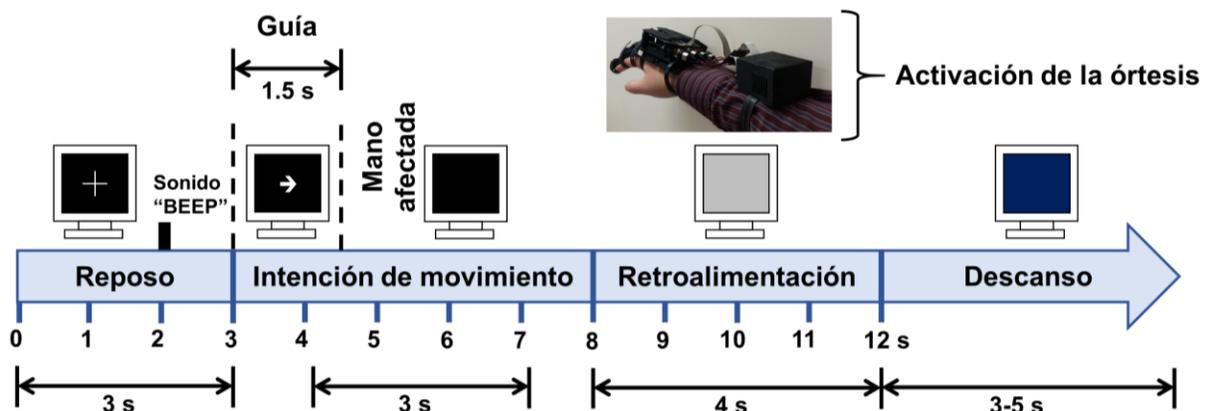
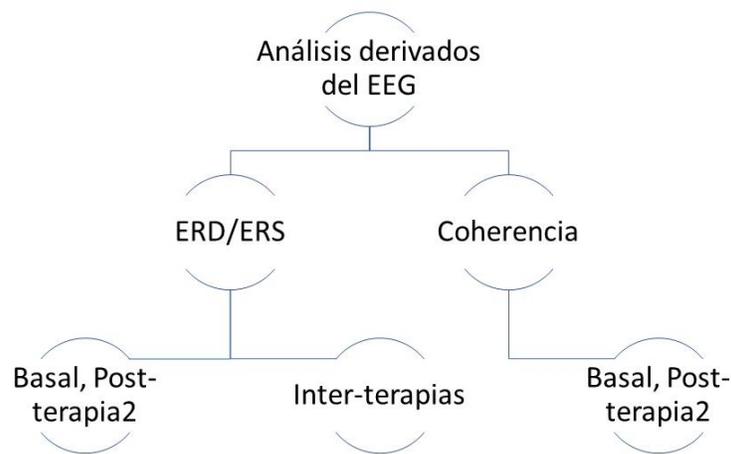


Figura 2. Diagrama temporal de ensayos usados en los registros de EEG.

Se puede observar en la Figura 2 que al paciente primero se le mostró una cruz blanca en un monitor de computadora durante 3 s. En este periodo los pacientes tenían que observar la cruz sin realizar alguna acción, este se denomina periodo de reposo. A los 2 s del inicio del ensayo, un tono audible indicó a los pacientes que se prepararan para realizar IM de su mano paralizada. Después, de los 3 s a los 7 s de la estructura temporal de los ensayos, el paciente realizó IM de su mano paralizada, la tarea fue señalada por medio de una flecha blanca mostrada en el monitor apuntando en dirección de la mano paralizada. La flecha se mostró de los 3 a los 4.5 s y, después de esto, la pantalla se tornaba color negro. De los 8 s hasta los 12 s la pantalla se tornaba gris; siendo este tiempo en el que los pacientes podían recibir movimiento pasivo por parte de la órtesis robótica de mano en su mano paralizada. Después del segundo 12 se mostraba una pantalla azul señalizando que el paciente podía descansar; la duración era aleatoria entre 3 y 5 s. La diferencia entre los registros basales y los de terapia con el BCI consiste en que el periodo de descanso inicia a los 8 s y a los 12 s, respectivamente. Para el análisis, de cada uno de los 11 canales, se extrajeron los primeros 3 s correspondientes al periodo de reposo, y de los 4 a los 7 s que corresponden al periodo de IM. Se utilizó este periodo para IM porque en un estudio previo se comprobó que es más probable que la información reflejada de IM en el EEG pueda observarse en este periodo de tiempo [54]. La Figura 3 muestra un diagrama que resume los análisis realizados con información del EEG de los pacientes.



**Figura 3. Análisis realizados con la señal de EEG.**

A continuación, se presenta la metodología para el cálculo de la ERD/ERS durante el periodo de descanso y la IM de los pacientes.

### **3.3.1 Cálculo de Desincronización/Sincronización relacionada al evento (ERD/ERS)**

Para obtener la ERD/ERS para cada ensayo de la medición basal de los pacientes se siguieron los siguientes pasos:

- Cada uno de los 11 canales de EEG fueron filtrados por medio de un filtro digital pasa-bandas de 8 a 32 Hz, de tipo FIR y orden 30. El tipo de filtro permite garantizar que no exista un desfase en la señal de EEG, mientras que el orden de 30 permite obtener una buena respuesta en frecuencia.
- Se realizó un filtrado temporal tipo Notch de 60 Hz y 120 Hz, tipo FIR, y orden 30.
- Se efectuó un filtrado espacial por medio de filtro de referencia común promedio (CAR, por sus siglas en inglés), en el cual los canales son promediados y se divide la magnitud de cada canal entre el valor del promedio de todos los canales [55]. Este filtro ayuda a eliminar los efectos de la posición de la referencia.
- Se realizó un análisis tiempo y la frecuencia por medio de la transformada compleja wavelet, usando una wavelet de tipo Morlet. Por medio del método descrito por Tallon-Braudry et al. [56] descrito en las Ecuaciones 1 a 3.

$$F : w(t, f_0) = A[\exp(-t^2/2\sigma_t^2)][\exp(2i\pi f_0 t)] \quad (1)$$

$$A = 1/(\sigma_t\sqrt{\pi})^{1/2} \quad (2)$$

$$P(t, f) = |w(t, f) * EEGseñal(t)|^2 \quad (3)$$

Donde  $P(t, f)$  es la potencia en determinado tiempo  $t$  y frecuencia  $f$ , la cual fue calculada por medio de la magnitud al cuadrado de la convolución entre la señal de EEG del ensayo, para cada canal, y la wavelet  $w$ .  $w$  se determinó a partir de multiplicar un coeficiente de normalización ( $A$ ), por funciones gaussianas tanto en el dominio del tiempo  $\sigma_t$ , como en el dominio de la frecuencia  $\frac{1}{2}\pi\sigma_t$ . La familia wavelet usada tenía un radio de  $f/\sigma_2 = 6$ . El análisis se realizó de 8 a 32 Hz en pasos de 0.5 Hz y de 0 a 8 s de cada ensayo, con una resolución de 0.05 s.

- Se calculó ERD/ERS para cada canal por medio de la Ecuación 4 [22].

$$ERD/ERS = \frac{P - P_{Rep}}{P_{Rep}} \quad (4)$$

Donde  $P_{REP}$  es la potencia promediada para el periodo de reposo (0 a 3 s), y  $P$  es la potencia en toda la duración del ensayo. Se obtuvo la ERD/ERS para cada uno de los 11 canales y para cada uno de los 60 ensayos.

- Para eliminar ensayos ruidosos, se realizó un análisis estadístico basado en seleccionar los ensayos que se alejaban más de la mediana de la ERD/ERS de todos los ensayos. En el registro de EEG basal se eliminaron los 24 ensayos más alejados de la mediana y en los registros post-terapia se eliminaron los 6 más alejados de la mediana, este análisis se hizo por paciente. Posteriormente, se hizo un análisis visual de los ensayos para verificar que no quedaban ensayos con demasiados

artefactos. Se eliminó el mismo número de ensayos para no alterar el balance de las muestras que pudiera afectar las operaciones de pruebas estadísticas, y homologar el criterio de eliminación.

- Se promedió la ERD/ERS en todos los ensayos y se extraen los valores de ERD/ERS en la ventana de 4 a 7 s, correspondiente a IM, en los valores de frecuencia de 8 a 13 Hz (alfa) y de 14 a 32 Hz (beta). La información extraída fue promediada tanto en tiempo como en frecuencia, obteniéndose un escalar por cada canal para alfa y otro para beta.

### **3.3.2 Análisis de ERD/ERS inter-terapia BCI**

Se asoció la tendencia de ERD/ERS a lo largo de las sesiones de terapia BCI en cada uno de los 11 canales de EEG registrados, con la recuperación motora. Para ello, dos diferentes análisis de asociación de regresión lineal multivariada fueron efectuados. El procedimiento para realizar estas pruebas fue el siguiente:

- Se realizó el preprocesamiento y análisis tiempo-frecuencia para obtener ERD/ERS descrito en la subsección 3.3.1.
- Se calcularon los canales de EEG que presentaron una diferencia significativa con respecto del tiempo por medio de la prueba de Friedman para muestras repetidas, con un nivel de confianza de 95%. Siendo cada muestra repetida la ERD/ERS promedio de los 54 ensayos por sesión.
- Para cada canal, se calcularon las pendientes de ERD/ERS promedio con respecto al tiempo en días desde el inicio de la lesión, para alfa y beta de forma separada, a lo largo de las 12 sesiones de terapia BCI, como fue propuesto en el trabajo de López-Larraz et al. [57]. También se calculó el tiempo, en días, desde el inicio de la EVC con respecto a la fecha de cada una de las sesiones de terapia por paciente. Se ajustó una línea recta tomando en cuenta en el eje de las ordenadas (Y) la ERD/ERS promedio, y en el eje de las abscisas (X) el tiempo desde el inicio de la lesión para cada una de las 12 terapias.
- Se obtuvo la diferencia entre los valores de las escalas clínicas pre-BCI y post-BCI. Es importante recordar que 5 pacientes recibieron primero la terapia BCI y los otros 5 primero recibieron terapia convencional.
- Se introdujeron los valores de las diferencias en las escalas clínicas como variables dependientes (o a predecir) en un modelo de regresión lineal de tipo “stepwise”. Se ingresaron en el modelo como variables independientes (o predictoras) los valores de las pendientes para alfa o beta, con todas las combinaciones posibles de inicio (búsqueda exhaustiva) y permitiendo que el modelo de regresión añadiera o eliminara variables de acuerdo con una prueba estadística exacta de Fisher. La hipótesis nula de esta prueba fue que el modelo tuviera una mejor predicción de la variable dependiente, en comparación con un modelo lineal que intentó predecir la variable dependiente sin términos

independientes ( $\alpha=0.05$ ). Se repitió este procedimiento para las pendientes de alfa y beta, tanto con las puntuaciones de escalas clínicas de FMA-UE como de ARAT, teniendo en total 4 modelos. Los modelos tienen la forma mostrada en las Ecuaciones 5 y 6.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots a_nx_n + b \quad (5)$$

$$ARAT_{postBCI} - ARAT_{preBCI} = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots a_nx_n + b \quad (6)$$

Donde  $a_n$  son los coeficientes obtenidos por medio de mínimos cuadrados,  $n$  es el número de coeficientes seleccionados por el procedimiento “stepwise”, y  $x$  son las pendientes obtenidas para cada canal ya sea para alfa (8-13 Hz) o para beta (13-30 Hz). El término  $b$  es la ordenada al origen, la cual indica la línea base de recuperación motora en el modelo. Por ejemplo, una  $b$  con mayor magnitud sugeriría que a pesar de que no existen cambios en la ERD/ERS del EEG (todos los coeficientes  $a$  de las variables independientes  $x$  son iguales a “0”), los pacientes presentaron una recuperación motora. En caso contrario (menor magnitud del término  $b$ ) la ordenada al origen implicaría que si no existen cambios de ERD/ERS no se presentará recuperación motora.

- Finalmente, para evaluar la existencia de independencia lineal entre las variables predictoras (variables independientes) elegidas por el modelo, se calculó la correlación de Spearman (debido a la distribución no Gaussiana de la ERD/ERS) entre las tendencias de ERD/ERS de los canales incluidos en el modelo de regresión lineal. Si ninguna variable mostraba una correlación significativa con otra variable incluida en el modelo, con un nivel de confianza del 95%, entonces se consideró que las variables predictoras del modelo fueron independientes.

### 3.3.3 Análisis ERD/ERS de pre-terapia a post-terapia2

El análisis pre-terapia a post-terapia2, consistió en calcular la asociación de la ERD/ERS al inicio de las intervenciones y al final de ambas intervenciones, con la recuperación motora medida por medio de la escala de FMA-UE y ARAT. Para ello dos diferentes análisis de asociación de regresión lineal multivariada fueron efectuados. El procedimiento para realizar estas pruebas fue el siguiente:

- En cada canal, se restó la ERD/ERS posterior a la intervención (terapia BCI más terapia convencional) menos la ERD/ERS pre-terapia. De esta forma, los valores positivos indicarían un cambio hacia un valor de ERD menos pronunciado, y los valores negativos un cambio hacia valores de ERD más pronunciado al final de la intervención (se debe de recordar que la ERD tendrá un signo negativo, y la ERS positivo). La Ecuación 7 muestra el cálculo de la diferencia de ERD/ERS.

$$ERD/ERS = ERD/ERS_{post} - ERD/ERS_{pre} \quad (7)$$

- Se obtuvo la diferencia entre los valores de las escalas clínicas pre-terapia y post-terapia<sup>2</sup>. Es importante recordar que para 5 de los pacientes la terapia BCI fue su primera terapia y para otros 5 la terapia BCI fue su segunda terapia.
- Se introdujeron los valores de las diferencias en las escalas clínicas como variables dependientes (o a predecir) en un modelo de regresión lineal de tipo “stepwise”. Se ingresaron en el modelo como variables independientes (o predictoras) los valores de las pendientes para alfa o beta en diferentes combinaciones de inicio, permitiendo que el modelo de regresión añadiera o eliminara variables de acuerdo con una prueba estadística ( $\alpha=0.05$ ) que determinó si las variables contribuyen significativamente a la predicción del modelo. Se repitió este procedimiento para las pendientes de alfa o beta, tanto con las puntuaciones de escalas clínicas de FMA-UE como de ARAT, teniendo en total 4 modelos. Los modelos tienen la forma mostrada en las Ecuaciones 8 y 9.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots a_nx_n + b \quad (8)$$

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots a_nx_n + b \quad (9)$$

Donde  $a_n$  son los coeficientes obtenidos por medio de mínimos cuadrados,  $n$  es el número de coeficientes seleccionados por el procedimiento “stepwise”, y  $x$  son las pendientes obtenidas para cada canal ya sea para alfa (8-13 Hz) o para beta (13-30 Hz). El término  $b$  es la ordenada al origen, la cual indica la línea base de recuperación motora en el modelo. Por ejemplo, una  $b$  con mayor magnitud sugeriría que a pesar de que no existen cambios en la ERD/ERS (todos los coeficientes  $a$  de las variables independientes  $x$  son iguales a “0”), los pacientes presentaron una recuperación motora. En caso contrario (menor magnitud del término  $b$ ), la ordenada al origen implicaría que si no existen cambios de ERD/ERS no se presentará recuperación motora. Se seleccionaron los modelos de alfa y beta que obtuvieron la mayor significancia estadística de acuerdo con lo estipulado por Draper et al. [58].

### 3.3.4 Coherencia

Para el cálculo de la coherencia, y para evaluar la asociación de los cambios de coherencia pre-terapia con respecto a post-terapia<sup>2</sup>, primero fue necesario obtener la información de la magnitud de potencia y de fase de canales de EEG registrados a los pacientes en la pre-terapia y la post-terapia<sup>2</sup> [59]<sup>1</sup>. La coherencia se calculó entre canales del HA y entre canales del HN con el siguiente procedimiento :

---

<sup>1</sup> El cálculo de la coherencia y los modelos de regresión lineal fueron obtenidos en conjunto con la alumna Estefanía Yazmin Castrejón Mejía, como parte de su trabajo terminal de la licenciatura en Ingeniería Biomédica impartida en la UAM Iztapalapa.

- Se aplicó a la señal cruda de EEG, un filtrado temporal compuesto por un filtro pasa-bajas de tipo FIR de orden 30 y con frecuencia de corte de 32 Hz, un filtro pasa-altas de tipo FIR de orden 30 y con frecuencia de corte en 8 Hz. Un filtro pasa-banda de tipo FIR de orden 30 tipo Notch, para reducir el ruido de la línea eléctrica en la frecuencia de 60 Hz y su armónica en 120 Hz.
- Se aplicó un filtro de tipo referencia común promedio, o conocido también como CAR, por sus siglas en inglés [60].
- Se separaron las señales de EEG en ensayos (80 para la medición de pre-terapia y 60 para la medición post-terapia2) y se extrajeron ventanas de 3 segundos de información correspondientes a la IM para cada ensayo (de 4 a 7 s de acuerdo con el diagrama temporal de los ensayos mostrado en la Figura 2).
- Se calcularon los componentes de potencia espectral. Para ello se utilizó el método conocido como “multitaper”, propuesto por Thompson en 1982 [61], debido a que se puede obtener una alta resolución temporal y en frecuencia [62]. La diferencia de estos métodos con respecto a los basados en periodogramas, consiste en que se reemplaza la ventana rectangular del periodograma, por una función con mayor suavidad mejorando la aproximación en tiempo y en frecuencia de los componentes de la señal [62]. Para la estimación de los componentes en frecuencia  $f$  se utilizó la Ecuación 10.

$$\hat{S}_{mt}(f) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \left| \sum_{k=0}^{N-1} w_k^l x_k e^{2\pi k f \Delta t} \right|^2 \quad (10)$$

En donde  $x_k$  es una señal aleatoria muestreada a intervalos de  $\Delta t$ .  $k = 0, \dots, N - 1$ .  $w_k$  es el valor del “taper” que es una ventana en el tiempo  $k$  (se usó en este trabajo una ventana de Hanning).  $L$  es el número de “tapers”. El cual se calcula por medio de la Ecuación 11.

$$L = [2TW] - 1 \quad (11)$$

En donde  $TW$  es conocido como el tiempo medio del ancho de banda del producto (“time-half-bandwidth product”). El cual es el producto de la duración de la ventana  $N$ , expresada en segundos, y la resolución en frecuencia  $\Delta f$  expresada en Hz, del componente principal del espectro a estimar.  $TW$  por lo tanto, se calcula por medio de la Ecuación 12.

$$TW = \frac{N\Delta f}{2} \quad (12)$$

El análisis “multitaper” se aplicó en la banda alfa de 8 a 13 Hz, con pasos 0.5 Hz, dando como resultado 11 “bins” de frecuencia, y en la banda beta de 14-32 Hz, con pasos de 0.5 Hz, obteniendo 37 “bins” de frecuencia, tanto en las mediciones pre-terapia como post-terapia2.

- Una vez realizado el cálculo de los componentes en frecuencia de la señal de EEG, por medio del análisis “multitaper”, estableciendo que cada ensayo está dividido en N épocas, o muestras, donde cada  $X_{in}(f)$  estará compuesta por un número complejo, obtendremos el complejo conjugado ( $X_{in}^*(f)$ ) para proceder a calcular el espectro de autocorrelación como se muestra en la Ecuación 13 [63]:

$$G_{in}(f) = X_{in}(f)X_{in}^*(f) \quad (13)$$

Donde  $G_{in}(f)$  es el espectro de autocorrelación para el  $n$  segmento de la señal  $i$ . En seguida se calcula el espectro de correlación cruzada con la Ecuación 14 [63]:

$$G_{ijn}(f) = X_{in}(f)X_{jn}^*(f) \quad (14)$$

Donde  $G_{ijn}(f)$  es el espectro de correlación cruzada de las señales  $i$  y  $j$  para cada  $n$  segmento de las señales. A continuación, se calculó tanto el estimador del espectro de correlación cruzada como del espectro de autocorrelación como se muestra en las Ecuaciones 15 y 16 respectivamente [63]:

$$G_{ij}^{\wedge}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N G_{ijn}(f) \quad (15)$$

$$G_i^{\wedge}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N G_{in}(f) \quad (16)$$

Donde  $G^{\wedge}(f)_{ij}$  es el estimador del espectro de correlación cruzada de las señales  $i$  y  $j$ ;  $G^{\wedge}(f)_i$  es el espectro de autocorrelación de la señal  $i$ ; y N es el número total de épocas.

Posteriormente con el estimador del espectro de autocorrelación y el espectro de correlación cruzada se obtuvo la coherencia cuadrada ( $\gamma_{ij}^{\wedge 2}$ ) como puede ser observa en la Ecuación 17 [63]:

$$\gamma_{ij}^{\wedge 2} = \frac{|G_{ij}^{\wedge}(f)|^2}{G_i^{\wedge}(f)G_j^{\wedge}(f)} \quad (17)$$

Por propiedades de los números complejos se tiene que:

$$G_i^{\wedge}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |X_{in}(f)|^2 \quad (18)$$

Por lo que sustituyendo la Ecuación 15 en la 17 se obtiene que la Ecuación de la coherencia se puede encontrar como se muestra en la Ecuación 19:

$$\gamma_{ij}^2 = \frac{|\sum_{n=1}^N G_{ijn}(f)|^2}{\sum_{n=1}^N |X_{in}(f)|^2 \sum_{n=1}^N |X_{jn}(f)|^2} \quad (19)$$

- La coherencia espectral se calculó para las combinaciones de pares de canales del HA y para el HN, para medir conectividad intra-hemisférica. Es decir, en el hemisferio afectado la coherencia se obtuvo para las combinaciones de canales de central con parietal ( $C_{HA}/P_{HA}$ ), central con temporal ( $C_{HA}/T_{HA}$ ), central con frontal ( $C_{HA}/F_{HA}$ ), frontal con parietal ( $F_{HA}/P_{HA}$ ), frontal con temporal ( $F_{HA}/T_{HA}$ ) y parietal con temporal ( $P_{HA}/T_{HA}$ ). Para el hemisferio no afectado la coherencia se obtuvo para las mismas combinaciones de canales, es decir,  $C_{HN}/P_{HN}$ ,  $C_{HN}/T_{HN}$ ,  $C_{HN}/F_{HN}$ ,  $F_{HN}/P_{HN}$ ,  $F_{HN}/T_{HN}$ ,  $P_{HN}/T_{HN}$ .
- Se calculó la diferencia de la coherencia, en alfa y beta, por canal y paciente, entre la pre-terapia y post-terapia2 por medio de la Ecuación 20.

$$\Delta Coh_{N/M} = Coh_{N/Mpost} - Coh_{N/Mpre} \quad (20)$$

Donde  $N$  y  $M$  son canales del mismo hemisferio.

- Una vez obtenidos los valores de coherencia del HA y el HN, estos se ingresaron a un modelo de regresión lineal “stepwise”, y se calcularon asociaciones lineales entre la diferencia de pre-terapia y post-terapia2 de las escalas clínicas de cada paciente con las 12 variables de coherencia en ambos hemisferios como variables independientes. Los modelos de regresión en su forma generalizada se muestran en las Ecuación 21 y la Ecuación 22:

$$FMA-UE_{post} - FMA-UE_{pre} = a_1(\Delta Coh_{C_k/C_k}) + a_2(\Delta Coh_{C_k/C_k}) + a_3(\Delta Coh_{C_k/C_k}) \dots + a_n(\Delta Coh_{C_n/C_n}) + b \quad (21)$$

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = a_1(\Delta Coh_{C_k/C_k}) + a_2(\Delta Coh_{C_k/C_k}) + a_3(\Delta Coh_{C_k/C_k}) \dots + a_n(\Delta Coh_{C_n/C_n}) + b \quad (22)$$

Donde  $a$  son los coeficientes del modelo,  $b$  es el término independiente,  $\Delta Coh_{C_k/C_k}$  es la diferencia de coherencia medida entre la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia,  $k$  es el índice de los canales  $C$ , que pueden estar en las posiciones frontales, centrales, parietales o temporales de un mismo hemisferio, ya sea el HA o el HN, y  $n$  es el número de variables independientes máximas que pueden incluirse en el modelo que están limitadas por el número total de pacientes analizados menos dos, debido a los grados de libertad necesarios para resolver el modelo por medio de mínimos cuadrados.

### 3.4 Desempeño con la interfaz cerebro-computadora

Otro parámetro que se obtiene en una terapia BCI es el desempeño de los pacientes con el sistema. Por lo que también se realizó un análisis longitudinal de como el desempeño a lo largo de las 12 sesiones de terapia BCI se asoció con la recuperación clínica. La medida para evaluar el desempeño comúnmente utilizada en BCI, es el porcentaje de clasificación correcta [64–66]. Para calcular el porcentaje de clasificación correcta de un usuario al utilizar una BCI se utiliza la Ecuación 23.

$$\%CC = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN} \quad (23)$$

En donde %CC es el porcentaje de clasificación correcto con la BCI, obtenido a partir de la salida de un clasificador de Análisis de Discriminante Lineal, que identificó el periodo de reposo y la IM de los pacientes, por medio de características de EEG extraídas con un Banco de Filtros Espaciales Comunes [67] en bandas de frecuencias que abarcan alfa y beta, y seleccionadas por medio de un algoritmo de Optimización por Enjambre de Partículas [68]. Una descripción detallada del algoritmo usado en la etapa de clasificación del sistema BCI usado en este trabajo se encuentra en [29]. *VP* (verdaderos positivos) es el número de ensayos en los cuales la etapa de clasificación de la BCI detectó IM durante el periodo de IM. *VN* (verdaderos negativos) es el número de ensayos en los cuales la etapa de clasificación del BCI detectó reposo durante el periodo de reposo. *FP* (falsos positivos) número de ensayos en los cuales el clasificador detectó IM en el periodo de reposo. *FN* (falsos negativos) número de ensayos en los cuales el clasificador detectó reposo durante la IM.

Se calculó el porcentaje de clasificación correcta para cada una de las sesiones por paciente. Para ello se usaron los 60 ensayos recabados en tres corridas por sesión. Este porcentaje presentó una distribución Gaussiana verificada por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov con ajuste de Lilliefors, usando un nivel de confianza del 95%. Después, se calculó la pendiente de %CC a lo largo de las sesiones, por medio de un ajuste por mínimos cuadrados. Posteriormente, se calculó la correlación entre los días desde el inicio de la EVC hasta cada una de las sesiones de cada paciente, con su %CC. Finalmente, se calculó por medio de un modelo de regresión lineal simple (debido a que solo se tiene una variable independiente que representa el desempeño de los pacientes con el sistema BCI, el %CC) la asociación entre el %CC y la recuperación motora medida con las escalas clínicas.

### 3.5 Estimulación Magnética Transcraneal

A partir de los estudios de TMS, se obtuvieron 6 variables fisiológicas para cada paciente, tres por hemisferio, para la pre y post-terapia. La primera variable es la amplitud pico a pico de los potenciales

evocados motores (MEPs) generados por la estimulación magnética. La segunda variable es la latencia, definida como el tiempo entre que se hace la estimulación y la aparición del MEP. La tercera medición es el área bajo la curva del MEP.

El procedimiento para el cálculo de estas variables derivadas de TMS se describe a continuación:

- Se realizaron estudios de TMS por personal capacitado de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño, ubicada en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, como parte del proyecto coordinado desde el Instituto Nacional de Rehabilitación. Se utilizó un estimulador marca Magstim, modelo RAPID<sup>2</sup>, con una bobina en forma de 8 (también conocida como bobina de mariposa) para estimular los hemisferios afectados y no afectados de los pacientes con EVC que participaron en el protocolo. Se registró el electromiograma (EMG) del primer músculo interóseo dorsal de la mano afectada y de la mano no afectada de los pacientes. Para esto se utilizaron dos canales de EMG (uno por mano) con un registro bipolar, usando dos electrodos pasivos en los bordes del músculo interóseo dorsal, y un electrodo de referencia ubicado sobre el olécranon (unión a la altura del codo del hueso cubital). Un amplificador y convertidor A/D de EMG de 8 bits conectado a una interfaz fue usada para registrar la señal de EMG de los pacientes. Cada uno de los ensayos consistió en el registro señales de EMG de 200 ms, con 300 muestras (1500 Hz de frecuencia de muestreo), posterior a una estimulación magnética.
- A cada paciente se le registraron mediciones de pre-terapia, post-terapia1 y post-terapia2. Cada sesión de medición consistió en primero encontrar el punto de estimulación en la corteza sensorial motora en el hemisferio no afectado del paciente, por medio de una guía basada en neuronavegación. Primero se ubicó el umbral motor en reposo (RMT), que es la mínima cantidad de energía, medida generalmente como la máxima potencia del equipo de TMS, para poder generar consistentemente MEPs. Para ello se aplicó el método conocido como de frecuencia relativa, en el cual primero se estimuló el punto motor ubicado por la neuronavegación, a un 35% de la máxima potencia del equipo, luego se incrementó en pasos de 5%, hasta observar MEPs consistentemente en el trazo del EMG con amplitud mayor a 50  $\mu$ V y, finalmente, se decrementó en 1% la potencia hasta que se observaran MEPs en 5 de cada 10 ensayos. Después se procedió a obtener 30 estimulaciones en el umbral motor del HA y 30 en el HN. En caso de que el paciente no presentará MEPs medibles en algún hemisferio, entonces se registró que en ese hemisferio no hubieron MEPs obtenidos por TMS. Este procedimiento está basado en las recomendaciones de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) [70].

- Los 30 MEPs por cada hemisferio de los pacientes (si es que presentaron MEPs) fueron procesados usando un algoritmo desarrollado y publicado por el grupo de investigación [71]<sup>2</sup>.

El algoritmo de procesamiento de la señal de EMG desarrollado consiste de las siguientes etapas:

1. La señal del canal de EMG es filtrada con un filtro Notch digital de fase cero, y de octavo orden, tipo IIR Butterworth, después de haber corroborado que este orden presentaba la mejor respuesta en frecuencia.
2. La señal filtrada (duración de 200 ms) fue segmentada en 69 ventanas que se traslaparon en 9 ms, y cada ventana tuvo 10 ms de duración. A cada ventana se le aplicó la transformada discreta de Fourier (DFT), por medio del algoritmo de la transformada rápida de Fourier (FFT). Una vez teniendo los componentes en frecuencia de cada ventana de 10 ms, se sumó la potencia espectral de los componentes de las frecuencias de 0 a 234 Hz (debido a la longitud de 10 ms de la ventana los componentes fueron 6 “bins” de frecuencia de 0, 46.87, 93.75, 140.65, 187.5, y 234 Hz). En este intervalo de frecuencia fue en el que se encontró el mayor contenido de la potencia espectral de la señal. La ventana dentro del intervalo de 5-50 ms de la señal con la mayor potencia espectral sumada de 0-234 Hz, es identificada como la ventana que contiene a el MEP. El intervalo de tiempo para detectar al MEP después de la estimulación se definió de acuerdo con la literatura [72].
3. Una vez que se identificó la ventana del ensayo que contiene un MEP, se preservaron automáticamente 20 ensayos por sesión. Esto debido a que 20 ensayos son el número mínimo necesario para extraer características de MEPs [73], y a que los ensayos descartados probablemente no contenían un MEP, o contenían un MEP contaminado con ruido. Para la elección de estos ensayos se utilizó la Ecuación 24:

$$Ens_i = Pmax_i / Pmed_i \quad (24)$$

Donde  $i$  es el  $i$ -ésimo ensayo de una sesión (30 ensayos registrados por hemisferio por sesión).  $Pmax$  es la potencia sumada de 0-234 Hz de la ventana que tuvo mayor potencia del ensayo.  $Pmed$  es la mediana de la suma de la potencia de todas las ventanas del ensayo. Por lo tanto, el valor de  $Ens$  es mayor entre mayor sea la potencia sumada de la ventana identificada que contiene el MEP, con respecto a la potencia del resto de las ventanas. Los 10 ensayos que presentaron un valor menor de  $Ens$  no fueron incluidos en el análisis.

---

<sup>2</sup> Tema de tesis de licenciatura del alumno: Jose Enrique Tecuapetla Trejo. Resultados preliminares de este algoritmo fueron aceptados en el Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica 2019 (CLAIB), participando en el concurso estudiantil, estando entre los primeros 5 lugares, y publicados en las memorias del congreso.

4. La ventana de un ensayo incluido que presentó la mayor potencia espectral de 0-234 Hz, se identificó como la ventana que contiene el MEP. Por lo tanto, del registro temporal de la señal de EMG en esa ventana se calculó la amplitud pico a pico del MEP (diferencia entre valor de voltaje mayor y menor de la ventana), la latencia (tiempo transcurrido entre el inicio de la ventana, con respecto al inicio de la estimulación), y el área bajo la curva (aplicando el método trapezoidal).
5. Finalmente, se obtuvo el promedio para cada variable por hemisferio, sesión y paciente.

Se obtuvo la diferencia de post-terapia2 menos pre-terapia de las variables derivadas de TMS y éstas fueron introducidas como variables independientes en modelos de regresión lineal múltiple; cuya variable dependiente fue la diferencia de FMA-UE, o los valores de ARAT, entre la pre-terapia y la post-terapia2. La forma general de los modelos puede observarse en las Ecuaciones 25 y 26.

$$Fugl_{post} - Fugl_{pre} = a_1\Delta amp_{HN} + a_2\Delta amp_{HA} + a_3\Delta lat_{HN} + \dots \\ a_4\Delta lat_{HA} + a_5\Delta area_{HN} + a_6\Delta area_{HA} + b \quad (25)$$

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = a_1\Delta amp_{HN} + a_2\Delta amp_{HA} + a_3\Delta lat_{HN} + \dots \\ a_4\Delta lat_{HA} + a_5\Delta area_{HN} + a_6\Delta area_{HA} + b \quad (26)$$

Donde  $a$  son los coeficientes obtenidos por medio de mínimos cuadrados. Estos coeficientes multiplican a las variables  $amp$ ,  $lat$  y  $area$ , siendo las magnitudes de las diferencias entre pre-terapia y post-terapia2 de la amplitud, latencia y área bajo la curva, respectivamente.  $b$  fue el término independiente.  $HN$  y  $HA$  son los hemisferios no afectados y afectados, respectivamente. Si los pacientes no presentaron MEPs en alguno de sus hemisferios entonces los valores de amplitud y área bajo la curva se hicieron equivalentes a 0. Mientras que la latencia se hizo equivalente a 50 ms, que es el valor máximo para que apareciera el MEP. La amplitud fue expresada en términos de  $\mu V$ , mientras que la latencia en ms, y el área bajo la curva en  $\mu V/ms$ .

### 3.6 Fuerza del miembro superior

A partir de las evaluaciones de fuerza en la extremidad superior afectada de los pacientes se obtuvieron 2 variables fisiológicas. Una de ellas fue la dinamometría de mano, siendo esta la fuerza ejercida por los pacientes al efectuar un agarre en forma de pinza gruesa cilíndrica con la mano. Para ello se solicitó a los pacientes sentarse en un sillón reclinable. Se colocó un dinamométrico tipo Jenner en la mano afectada, marca Biometrix, y usando la segunda posición. Se instruyó a los pacientes a realizar una prensión, usando la mayor fuerza posible y, al alcanzarla, soltar el dinamómetro (como se observa en la Figura 4). Después el paciente descansó un minuto retirándose el dinamómetro de su mano. Posteriormente al descanso,

nuevamente se le solicitó al paciente presionar el dinamómetro. El proceso se repitió hasta haber obtenido 3 mediciones. Se calculó el coeficiente de variación a partir de las tres mediciones [74]. Si este coeficiente era mayor al 15% entonces se repitió la medición que más se separó de la media de las 3 mediciones, este proceso se repitió hasta que todas las mediciones tuvieran un coeficiente de variación menor o igual al 15%. La otra variable corresponde a la medición de la pinchometría de la mano afectada, la cual se valoró de la misma forma que la dinamotería, pero utilizando un pinchómetro en lugar del dinamómetro, siendo que el paciente presionó con su dedo índice la parte superior de la celda de carga del pinchómetro y con el pulgar presionó la parte inferior del pinchómetro. En la Figura 4 se muestra a un paciente realizando la prueba de dinamometría.



**Figura 4. Paciente sujeta dinamómetro de tipo Jenner, preparándose para realizar presión de pinza gruesa cilíndrica.**

Para evaluar la asociación entre la dinamometría y la pinchometría con la recuperación motora de la mano de los pacientes, se calculó la diferencia entre las mediciones post-terapia2 y pre-terapia, para cada paciente. Estas fueron introducidas como variables independientes de un modelo de regresión lineal múltiple "stepwise". Siendo las variables dependientes las diferencias de las escalas clínicas. En las Ecuaciones 27 y 28 se puede observar la forma general de los modelos evaluados.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = a_1\Delta Din + a_2\Delta Pinch + b \quad (27)$$

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = a_1\Delta Din + a_2\Delta Pinch + b \quad (28)$$

Donde  $a$  son los coeficientes asociados a cada variable independiente.  $\Delta Din$  es el cambio entre la pre-terapia y la post-terapia2 de la dinamometría.  $\Delta Pinch$  es el cambio entre la pre-terapia y la post-terapia2 de las mediciones de pinchometría. Finalmente  $b$  es la ordenada al origen del modelo.

### 3.7 Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con recuperación motora.

Se evaluó la asociación de los cambios de las variables fisiológicas entre la pre-terapia con post-terapia<sup>2</sup> derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior, descritas en las secciones anteriores. Para ello, se analizó si existía una correlación entre las variables, usando una correlación de Spearman (debido a que previamente se verificó que la mayor parte de las variables presentaron una distribución no Gaussiana, con una prueba de Kolmogorov-Smirnov con ajuste de Lilliefors) a un nivel de confianza del 95% entre las 52 variables derivadas de mediciones fisiológicas. Como resultado de las pruebas de correlación se determinó el coeficiente de correlación para la comparación de cada par de variables, y un nivel de significancia estadística de la prueba. Se obtuvo una matriz de 52 por 52 elementos (se repiten la mitad de las pruebas, pero se conservan con la finalidad de ilustrar las asociaciones entre las variables), mostrando el valor del coeficiente de correlación de las comparaciones que tuvieron un nivel de significancia menor al 0.05. Se analizaron las correlaciones de las variables al segmentarlas en los siguientes grupos: ERD/ERS en alfa, ERD/ERS en beta, coherencia en alfa, coherencia en beta, TMS, y fuerza de miembro superior.

Posteriormente, para evaluar la asociación de los cambios de las variables fisiológicas con la recuperación clínica (expresada como la diferencia entre las mediciones pre-terapia y post-terapia<sup>2</sup> de FMA-UE y ARAT de los 10 pacientes), se efectuaron análisis de regresión lineal multivariada de tipo “stepwise”. Para el análisis de regresión se exploraron todas las posibles combinaciones de inicio de las variables (evaluación exhaustiva). Además, fue importante considerar que el número de grados de libertad requerido para calcular los coeficientes y la ordenada al origen de un modelo de regresión lineal, equivalente a 2, limita a  $n - 2$  los coeficientes que se pueden calcular en el modelo usando mínimos cuadrados [75], siendo  $n$  el número de observaciones. En este trabajo se tienen 52 variables independientes y únicamente 10 pacientes, por lo que el máximo número de variables independientes que podía incluirse por modelo probado por el algoritmo fue de 8 variables. Se muestra la forma general de los modelos a evaluar por medio del algoritmo “stepwise” en las Ecuaciones 29 y 30.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = a_1\Delta X_j + a_2\Delta X_j + a_3\Delta X_j + \dots a_{52}\Delta X_j + b \quad (29)$$

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = a_i\Delta X_j + a_2\Delta X_j + a_3\Delta X_j + \dots a_{52}\Delta X_j + b \quad (30)$$

Donde los coeficientes  $a$  pueden ser máximo 8, y  $\Delta X_j$  representa la diferencia entre algunas de las  $j$  posibles variables independientes en la post-terapia<sup>2</sup> y la pre-terapia. Para seleccionar los modelos que mejor representaron la asociación de las variables fisiológicas con la recuperación motora, con FMA-UE y ARAT, se realizó una prueba exacta de Fisher y un análisis de correlación de Spearman entre las variables

independientes. Los modelos con menor significancia estadística y sin correlación significativa son los que se presentan en este trabajo.

### **3.8 Modelos predictivos de la recuperación clínica utilizando variables fisiológicas**

Para explorar las variables fisiológicas derivadas de mediciones de EEG, TMS, y fuerza de miembro superior, que tuvieran potencial como biomarcadores de pronóstico de la recuperación motora, se realizó un análisis de regresión lineal multivariada “stepwise”. Las variables independientes fueron las variables extraídas de mediciones fisiológicas durante la pre-terapia. Mientras que las variables dependientes, o a predecir, fueron las diferencias entre la medición pre-terapia y la post-terapia<sup>2</sup> de las escalas clínicas (FMA-UE y ARAT). Los modelos con la menor significancia calculada con un 95% de confianza, y que no incluyeran variables independientes con una correlación de Spearman significativa (95% de nivel de confianza) fueron seleccionados. La correlación de Spearman entre las 52 variables independientes fue calculada.

Para predecir la recuperación clínica observada en los pacientes, se utilizó un ensamble de árboles de regresión, esto debido a que se ha demostrado que este método de regresión tiene la propiedad de no sobre-entrenarse (tener un error alto al realizar una predicción con datos que no fueron usados para fijar los parámetros del algoritmo, debido a estar demasiado adaptado a los datos con los que se fijaron los parámetros del algoritmo) [76]. Por esta razón, han sido utilizados en estudios previos que exploran la posibilidad de predecir la recuperación motora de pacientes con EVC [77][78]. La base de un ensamble de árboles de regresión consiste en el algoritmo supervisado conocido como árboles de regresión. Los árboles de regresión se basan en un tipo especializado de grafo [79]. Un grafo es una estructura de datos compuesta por una colección de nodos y vértices organizados en una forma jerarquizada [79]. Los nodos son divididos en nodos internos o terminales (también conocidos como “hojas” del árbol). El nodo inicial es conocido como una “raíz”. Una característica de los árboles de regresión es que no pueden contener ciclos, es decir que si se llega a un nodo del árbol no se puede regresar a un nodo de un nivel superior. Aunque existen árboles de regresión que pueden contener más de dos vértices de salida por nodo, los más usados son los árboles con dos vértices de salida, conocidos como árboles de regresión binarios. El objetivo de construir un árbol de regresión es obtener un valor numérico continuo en los nodos terminales (una salida de forma discreta es usada para los árboles de decisión, un tipo de método de clasificación estrechamente relacionado con los árboles de regresión). En los árboles de regresión binarios debe de existir una regla para la partición de un nodo interno, en dos nodos posteriores. Esta regla puede basarse en la optimización de cómo se distribuyen las observaciones que entran a un nodo interno hacia los dos nodos de salida.

Los árboles de regresión usados para predecir la recuperación motora de pacientes con EVC en este trabajo, fueron arboles binarios. El procedimiento para crear los árboles de regresión está basado en modificaciones a la metodología propuesta en los trabajos de Breiman et al., Crimisini et al., y Geurts et al. [76,80,81]. La descripción del algoritmo es la siguiente:

1. Tomar el conjunto total de observaciones  $S$ , e ingresarlas al  $j$ -ésimo nodo (el nodo raíz sería equivalente a  $j = 1$ ).
2. Elegir un umbral de división para la  $i$ -ésima variable, siendo en nuestro trabajo que  $i$  es un valor entre 1 y 52, y que tenemos 52 variables derivadas de mediciones fisiológicas. El umbral  $\tau$  de división es seleccionado de forma aleatoria, y divide al conjunto total de observaciones del nodo  $S_j$  en dos subconjuntos  $S_D$  (subconjunto de observaciones al nodo de salida de la derecha) y  $S_I$  (subconjunto de observaciones que se posicionan en el nodo de salida de la izquierda). La división debe de cumplir con el criterio de que el número de observaciones en  $S_D$  y  $S_I$  sea de al menos una observación. Esto se expresa de la siguiente forma:

$$S_D(i) = S_j < \tau_i$$

$$S_I(i) = S_j \geq \tau_i$$

Donde el umbral  $\tau$  de la  $i$ -ésima variable, indica cuales datos irán a la partición  $S_D(i)$  y a la partición  $S_I(i)$ .

3. Si no es posible cumplir con el criterio de que  $S_D$  y  $S_I$  tengan al menos una observación, entonces es un nodo terminal, y si  $S_D$  o  $S_I$  tienen más de una observación, y el otro nodo no tiene alguna observación, entonces el valor del nodo terminal es el promedio de las observaciones en el nodo que si tiene observaciones. Si únicamente se tiene una observación en alguno de los nodos  $S_D$  o  $S_I$  entonces el valor del nodo terminal es el valor de esta única observación en el nodo.
4. Si  $S_j$  no es un nodo terminal, entonces se calcula la reducción de la varianza relativa, entre las observaciones del nodo  $S_j$  con respecto a las observaciones dentro de los nodos  $S_D(i)$  y  $S_I(i)$ , de acuerdo con la Ecuación 31.

$$Fit(S_j)_k = (var(y(S_j)_k) - n_{S_{jD}}var(y(S_{jD})_k) - n_{S_{jI}}var(y(S_{jI})_k))/var(y(S_j)_k) \quad (31)$$

Donde  $Fit(S_j)_k$  es la función objetivo del  $j$ -ésimo nodo si se hace la partición de los datos a predecir ( $y$ ) en el nodo derecho ( $S_{jD}$ ) y el nodo izquierdo ( $S_{jI}$ ) para la  $i$ -ésima variable  $k$ .  $n_{S_{jD}}$  es igual al número de elementos en  $S_{jD}$  dividido por el número de elementos en  $S_j$ .  $n_{S_{jI}}$  es igual al

número de elementos en  $S_{jI}$  dividido por el número de elementos en  $S_j$ . El valor de  $Fit(S_j)_k$  es más alto entre menor varianza se tenga en el subconjunto de observaciones repartidas en los nodos derecho e izquierdo, en comparación con la varianza en las observaciones antes de la partición de los nodos. Esta función de optimización es la presentada por Geurts et al. [81].

5. Obtener el valor máximo de  $Fit(S_j)_k$ , y la  $i$  –ésima variable  $k$  asociada a ese valor mínimo será para la cual se aplique la partición  $\tau$  con la que se obtendrá la mayor reducción de varianza después de la repartición de los datos entre los nodos y, por lo tanto, será la partición elegida por el algoritmo para crear los nodos de salida  $S_D$  y  $S_I$ .
6. Continuar con la creación de nodos internos y terminales hasta que todos los nodos sean terminales, es decir cuando se cumplan los criterios del paso 3, entonces el árbol de regresión queda concluido.

Para crear el ensamble de árboles de regresión se crearon 1,000 árboles y se promedió la salida de cada árbol. El algoritmo se basó en la implementación de árboles de regresión como se describe por Geurts et al. [81], pero con modificaciones. El pseudocódigo del algoritmo implementado puede observarse en la Tabla 4.

**Tabla 4. Pseudocódigo de la implementación para aplicar un ensamble de árboles de regresión para el pronóstico de la recuperación motora de pacientes con EVC.**

Función	<b>Construir_ensamble</b>
Entrada	Conjunto de entrenamiento $X$ siendo una matriz de 7 filas por 52 columnas. Las filas son los valores pre-terapia de las 52 variables por cada uno de los 7 pacientes, y las columnas las 52 variables. Variable dependiente $Y$ siendo la diferencia entre pre-terapia menos la post-terapia2 de FMA-UE o de ARAT.
Salida	Un vector de 1,000 arboles $A$
Implementación	Para $i=1$ hasta 1,000 Generar un árbol $A(i)$ por medio de la función “ <b>Generar_arbol</b> ”. End Regresar $A$
Función	<b>Generar_arbol</b>
Entrada	Conjunto de entrenamiento $X_j$ y vector con observaciones esperadas $Y_j$ . Siendo $j$ el número de observaciones incluidas en los conjuntos o subconjuntos de entrenamiento.
Salida	Un árbol $a$
Implementación	Si $j = 1$ El nodo es un nodo terminal, y se asigna el valor dentro de las observaciones de $Y$ . Sino

	<p>Generar 52 divisiones <math>\tau_i</math> donde <math>i</math> es la <math>i</math> – ésima variable fisiológica medida en la pre-terapia y obtener <math>Y_D(i)</math> y <math>Y_I(i)</math> que son las observaciones de la diferencia de escalas clínicas asignadas a los nodos terminales para el umbral <math>\tau_i</math>. La generación de los umbrales <math>\tau_i</math> se realiza por medio de la función <b>Division_aleatoria</b>.</p> <p>Seleccionar un umbral de división <math>\tau_i</math> con el que las observaciones de la recuperación <math>Y_D(i)</math> y <math>Y_I(i)</math> tengan el menor valor de la función objetivo descrita en la Ecuación 31.</p> <p>Obtener el subconjunto de variables <math>X_D</math> y <math>X_I</math> derivadas de las 52 mediciones fisiológicas, por paciente.</p> <p>Invocar a la función <b>Generar_arbol</b> con las entradas del conjunto de entrenamiento <math>X_D</math>, que es un vector que contiene a las observaciones derivadas para la división derecha del conjunto <math>Y_D(i)</math> de observaciones de FMA-UE y ARAT del nodo derecho.</p> <p>Invocar a la función <b>Generar_arbol</b> con las entradas del conjunto de entrenamiento <math>X_I</math>, que es un vector que contiene a las observaciones derivadas para la división derecha del conjunto <math>Y_I(i)</math> de observaciones de FMA-UE y ARAT del nodo derecho.</p> <p>Crear dos nodos con los arboles <math>a</math> de la derecha y la izquierda.</p>
Función	<b>Division_aleatoria</b>
Entrada	Una matriz $X_j(i)$ con la $i$ – ésima variable fisiológica, y para los $j$ pacientes. Un vector con las $Y_j$ observaciones de recuperación ya sea de FMA-UE o de ARAT.
Salida	$Y_D(i)$ y $Y_I(i)$ que son vectores con las observaciones de recuperación asignadas al nodo derecho e izquierdo, respectivamente, para la $i$ – ésima variable fisiológica medida en la pre-terapia. Un umbral $\tau$ .
Implementación	<p>Obtener el valor máximo y mínimo de la variable <math>i</math> dentro de la matriz <math>X_j(i)</math>.</p> <p>Mientras <math>h</math> no es igual a 1,000</p> <p>Obtener un umbral <math>\tau_i</math> de forma aleatoria por medio de una distribución uniforme entre los valores máximos y mínimos de <math>X_j(i)</math>, .</p> <p>Dividir los elementos en el vector de observaciones <math>Y_j</math> de acuerdo con el umbral establecido por <math>\tau_i</math>, en dos vectores <math>Y_D(i)</math> y <math>Y_I(i)</math>.</p> <p>Si número de elementos en <math>Y_D(i)</math> y en <math>Y_I(i)</math> son al menos de uno. Entonces <math>h=1,000</math>.</p> <p>Si <math>h=1,000</math> y, número de elementos en <math>Y_D(i)</math> ó <math>Y_I(i)</math> es menor a 1, entonces la salida es indeterminada y no se toma en cuenta la variable <math>i</math> para calcular la función objetivo o “fitness”.</p>

Para evaluar el desempeño del algoritmo, se utilizó una validación cruzada en la cual 70% de las observaciones, es decir, los cambios en escalas clínicas por paciente fueron usados para construir los árboles de regresión, y un 30% de las observaciones fueron usadas para poder probar la capacidad del ensamble de árboles para predecir la recuperación. Este proceso se repitió para las 10 posibles combinaciones de subconjuntos de entrenamiento y prueba. La distribución, expresada en cuartiles, de las salidas de los árboles de regresión y de la diferencia de los valores reales con respecto a los pronosticados de cada observación de la prueba (30 observaciones, 3 por cada vía de la validación cruzada) fueron usados para describir la aptitud del algoritmo para predecir la recuperación motora de la mano de los pacientes. Finalmente, se realizó un análisis de las características fisiológicas que tuvieron una mayor probabilidad de

contribuir al pronóstico de la recuperación motora de los pacientes al usar el ensamble de árboles de regresión propuesto. Para ello, se contabilizaron las frecuencias de las 52 variables derivadas de mediciones fisiológicas que fueron seleccionadas en los nodos de los 1,000 árboles usados para predecir la recuperación clínica en cada una de las 10 vías de la validación del modelo de regresión.

Todos los análisis descritos en esta sección se realizaron en la plataforma MATLAB.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características demográficas de los pacientes

A continuación, se presentan los datos de los 11 pacientes con EVC que fueron incluidos en este trabajo. Uno de los pacientes (2P) fue eliminado debido a que presentó una crisis convulsiva después de haber recibido la terapia convencional y antes de recibir terapia BCI. En la Tabla 5 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes que finalizaron el protocolo.

**Tabla 5. Características demográficas y clínicas de pacientes con EVC. Para el caso de los pacientes con lesión en la arteria cerebral media, se muestra el porcentaje de la lesión con la escala ASPECT. Se muestra la secuencia en la cuál los pacientes recibieron la terapia BCI (A), y la convencional (B).**

ID del paciente	Género	Mano parética	Tiempo de evolución al inicio de la terapia (meses)	Localización de la lesión	Edad (años)
1P (AB)	Femenino	Derecha	9	Subcortical, núcleo lenticular, capsula interna y tálamo, izquierdos. 50%	54
2P (BA)	Masculino	Izquierda	5	Subcortical.	53
3P (BA)	Femenino	Izquierda	4	Subcortical. Tegmento pontino, derecho	85
4P (AB)	Femenino	Derecha	6	Subcortical. Núcleo lenticular y capsula interna derechos. 30%	58
5P (BA)	Femenino	Izquierda	6	Cortical-subcortical, Ínsula, núcleo lenticular y capsula interna derechos. 40%	54
6P (BA)	Masculino	Izquierda	3	Subcortical. Tegmento pontino derecho.	43
7P (AB)	Masculino	Derecha	3	Subcortical. Capsula interna derecha. 20%	48
8P (BA)	Masculino	Derecha	4	Cortical. Ínsula izquierda. 20%	53
9P (AB)	Masculino	Derecha	9	Subcortical. Núcleo lenticular, y capsula interna izquierdos. 20%	63
10P (BA)	Masculino	Izquierda	4	Subcortical. Capsula interna y tálamo derechos. 10%	65
11P (AB)	Femenino	Izquierda	3	Subcortical. Capsula interna derecha. 10%	76
<i>Promedio</i>			<b>5</b>		<b>59.2</b>
<i>Desviación Estándar</i>			$\pm 2.3$		$\pm 12.3$

En la Tabla 5 se puede observar que fueron incluidos en el protocolo 5 pacientes del género femenino y 6 pacientes del género masculino, como el sujeto 2P no pudo completar el estudio la muestra final fue de 5 pacientes femeninos y 5 masculinos, siendo la muestra homogénea en cuanto al género. En cuanto a la mano parética de los pacientes, 5 presentaron mano parética derecha y 5 izquierda (excluyendo a 2P), teniendo también una muestra balanceada en cuanto a la localización de la mano parética. Aunque no se muestra en la Tabla 5, todos los pacientes reportaron que antes del inicio de la EVC, presentaron una dominancia manual diestra. El promedio de tiempo desde el inicio de la EVC de los pacientes al tiempo de inicio la terapia fue de  $5 \pm 2.3$  meses, estando dentro del rango de la etapa subaguda de la EVC (3-12 meses) [5]. El promedio de edad de los pacientes fue de  $59.2 \pm 12.3$ , siendo el paciente más joven de 43 años y el de mayor edad de 85 años.

## 4.2 Prueba de Fugl-Meyer para miembro superior

En la Tabla 6, y la Figura 5, se muestran los valores de la escala clínica de Fugl-Meyer (0-66) de miembro superior durante las mediciones en los pacientes con EVC, en la línea base (pre-terapia), después de un mes de intervención ya sea de la terapia convencional o BCI (Post-terapia1) y después de otro mes de intervención con la terapia que todavía no habían recibido los pacientes (Post-terapia2). El orden en el que los pacientes recibieron sus terapias se añade junto al código de identificación de pacientes "AB" si fue primero terapia BCI y después terapia convencional, o BA si fue en secuencia inversa.

**Tabla 6. Valores obtenidos durante la intervención en la escala clínica de Fugl-Meyer (0-66) de miembro superior, siendo un valor más grande en la escala un indicativo de menor discapacidad. El paciente 2P que fue eliminado del protocolo no fue incluido en la tabla. Se observa la secuencia de terapias, donde A=BCI y B=convencional.**

ID del paciente (secuencia)	Pre-terapia	Post-terapia1	Post-terapia2
1P (AB)	12	12	13
3P (BA)	13	13	13
4P (AB)	9	12	14
5P (BA)	9	11	12
6P (BA)	8	32	36
7P (AB)	15	14	14
8P (BA)	14	16	17
9P (AB)	59	61	61
10P (BA)	12	16	20
11P (AB)	24	34	29
<i>Promedio (Desviación estándar)</i>	<i>17.5 (<math>\pm 15.3</math>)</i>	<i>22.1 (<math>\pm 16</math>)</i>	<i>22.9 (<math>\pm 15.6</math>)</i>
<i>Mediana (Primer y Tercer cuartil)</i>	<i>12.5 (9,15)</i>	<i>15 (12,32)</i>	<i>15.5 (13,29)</i>

Los valores de la escala de Fugl-Meyer no mostraron una distribución Gaussiana ( $p>0.05$ ) por lo que se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas. De acuerdo con la prueba de Friedman, sí existen diferencias significativas ( $p<0.05$ ) entre los valores obtenidos para la prueba de Fugl-Meyer de miembro superior en las diferentes repeticiones de la medición. Las comparaciones múltiples con corrección de Nemenyi muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ) entre la pre-terapia, y la post-terapia1. Sin embargo, sí se obtuvieron diferencias significativas ( $p<0.05$ ) entre la pre-terapia y la post-terapia2. No existieron diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre la post-terapia1 y la post-terapia2. Por lo tanto, los pacientes tuvieron una recuperación estadísticamente significativa después de la intervención de dos meses, pero no después de 1 mes con la primera terapia. Dos pacientes no presentaron una recuperación con respecto de la pre-terapia (3P y 7P), siendo que 3P se mantuvo estable y 7P disminuyó en uno el puntaje de la escala.

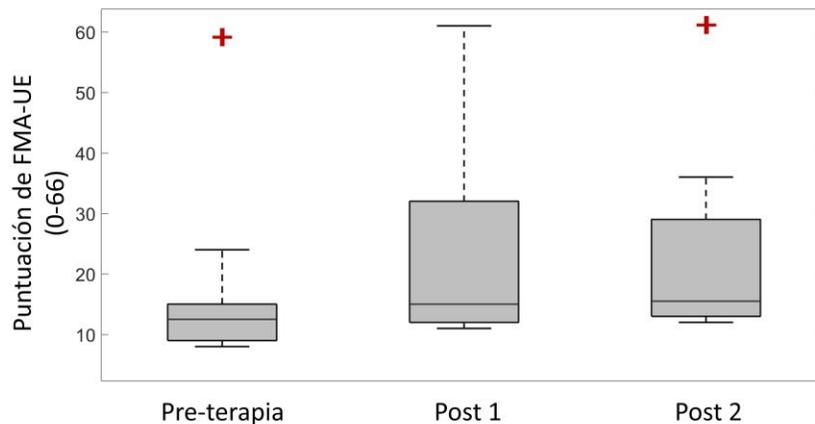


Figura 5. Grafica de cajas de las puntuaciones de FMA-UE de los pacientes

### 4.3 Prueba de ARAT

En la Tabla 7 se muestran los valores de recuperación de miembro superior de acuerdo con la escala de ARAT.

**Tabla 7. Valores obtenidos durante intervenciones con escala clínica de ARAT (0-57) de miembro superior, siendo un valor más grande en la escala un indicativo de menor discapacidad. El paciente 2P que fue eliminado del protocolo no fue incluido en la tabla. Se observa la secuencia de terapias, donde A=BCI y B=convencional.**

ID del paciente	Pre-terapia	Post-terapia1	Post-terapia2
1P (AB)	0	0	0

3P (BA)	3	4	4
4P (AB)	5	6	6
5P (BA)	0	0	0
6P (BA)	0	16	23
7P (AB)	0	0	0
8P (BA)	3	5	5
9P (AB)	21	29	36
10P (BA)	3	4	4
11P (AB)	8	13	16
<i>Promedio (Desviación estándar)</i>	<i>4.3 (±6.4)</i>	<i>7.7 (±11.3)</i>	<i>9.4 (±10.1)</i>
<i>Mediana (Primer y Tercer cuartil)</i>	<i>3 (0,5)</i>	<i>4.5 (0,13)</i>	<i>4.5 (0,16)</i>

Los valores de la prueba de ARAT no mostraron una distribución Gaussiana ( $p > 0.05$ ) por lo que se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas para su análisis. De acuerdo con la prueba de Friedman, sí existen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los valores obtenidos para la prueba de ARAT en las diferentes repeticiones de la medición. Las comparaciones múltiples con corrección de Nemenyi muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la pre-terapia y la post-terapia1 ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, se obtuvieron diferencias significativas entre la pre-terapia y la post-terapia2. No existieron diferencias significativas entre las mediciones post-terapia1 y la post-terapia2. Por lo tanto, los pacientes tuvieron una recuperación estadísticamente significativa después de haber recibido la intervención de dos 2 meses, pero no después de 1 mes de su primera terapia. Tres pacientes no tuvieron ganancias en recuperación de acuerdo con la prueba, siendo estos los pacientes 1P, 5P y 7P.

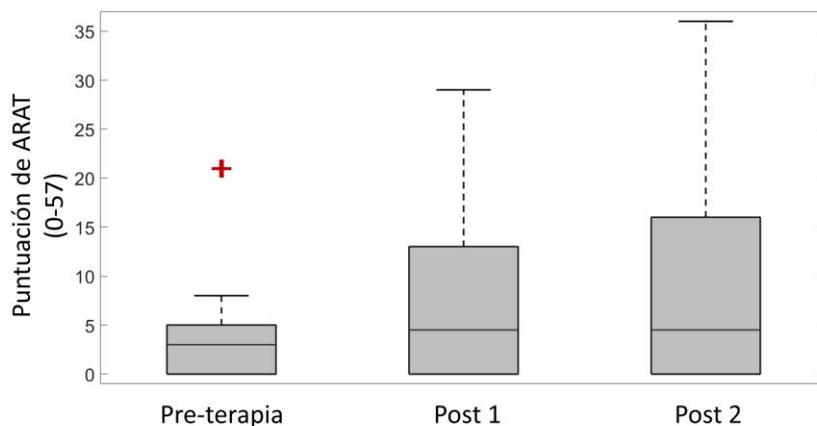


Figura 6. Grafica de cajas de las puntuaciones de ARAT de los pacientes

#### 4.4 Prueba de CIF

En la Tabla 8 se muestran los valores de recuperación funcional de discapacidad de miembro superior de acuerdo con la escala CIF.

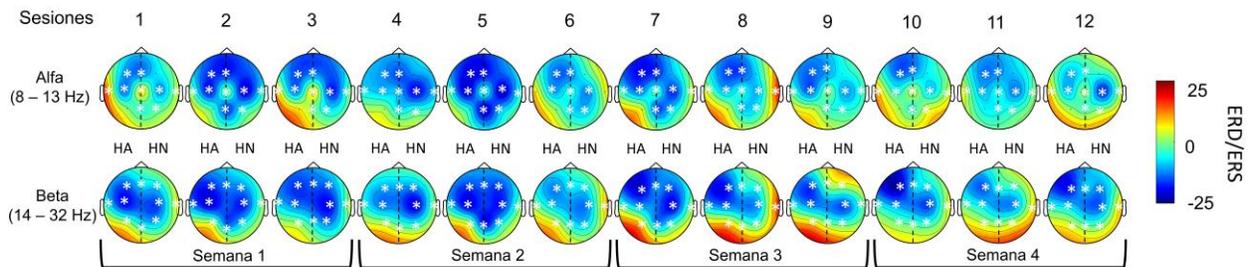
Tabla 8. Valores obtenidos durante intervenciones con escala clínica de CIF (4-0) de miembro superior, siendo un valor más grande en la escala un indicativo de mayor discapacidad. El paciente 2P que fue eliminado del protocolo no fue incluido en la tabla. Se observa la secuencia de terapias, donde A=BCI y B=convencional.

ID del paciente	Pre-terapia	Post-terapia1	Post-terapia2
1P (AB)	4	4	4
3P (BA)	3	3	3
4P (AB)	3	3	3
5P (BA)	4	4	4
6P (BA)	3	2	1
7P (AB)	4	4	4
8P (BA)	3	3	3
9P (AB)	2	1	1
10P (BA)	3	3	2
11P (AB)	3	2	3
<i>Promedio (Desviación estándar)</i>	<i>3.2 (<math>\pm 0.6</math>)</i>	<i>2.9 (<math>\pm 1</math>)</i>	<i>2.8 (<math>\pm 1.1</math>)</i>
<i>Mediana (Primer y Tercer cuartil)</i>	<i>3 (3,4)</i>	<i>3 (2,4)</i>	<i>3 (2,4)</i>

Los valores de las mediciones pre-terapia, post-terapia1 y post-terapia2 de la prueba de CIF no mostraron una distribución Gaussiana ( $p>0.05$ ) por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas. De acuerdo con la prueba de Friedman no existen diferencias significativas ( $p>0.05$ ) entre los valores obtenidos para la prueba de CIF en las diferentes repeticiones de la medición. Seis pacientes (1P, 3P y 4P, 5P, 7P, y 8P) no presentaron una recuperación medible con la CIF con respecto de la pre-terapia con ambas intervenciones.

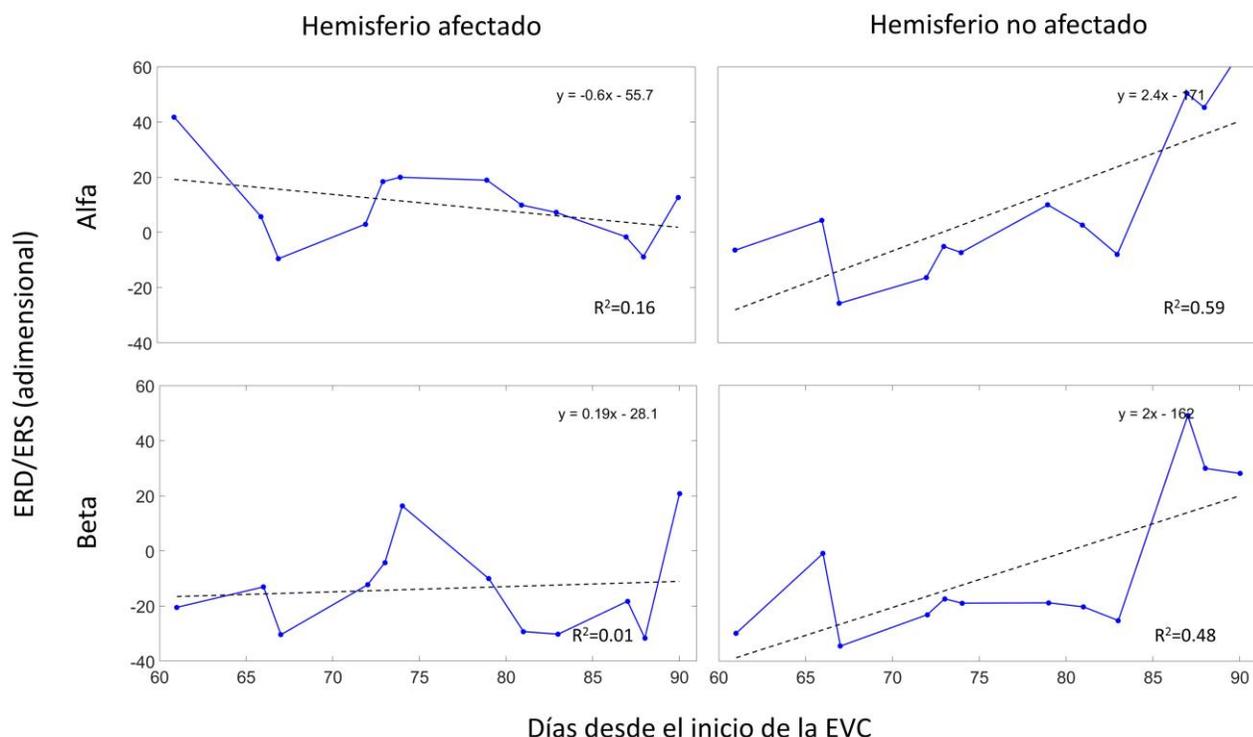
#### 4.5 Asociación de ERD/ERS inter-terapia BCI con recuperación clínica

El análisis longitudinal de la señal de EEG registrada en las sesiones de terapia con BCI generó los siguientes resultados. La Figura 7 muestra el gran promedio de los mapas topográficos de la ERD/ERS en el periodo de IM. Además, se representan con un asterisco, los canales de EEG que presentaron ERD/ERS significativamente diferente ( $p<0.05$ ) a lo largo de las sesiones de acuerdo con la prueba de Friedman de medidas repetidas, utilizando los datos de todos los pacientes. Se puede observar que, para la frecuencia alfa, dos canales no presentaron diferencias significativas ( $p>0.05$ ) a lo largo de las sesiones, siendo estos el frontal del hemisferio no afectado (HN) y el parietal del hemisferio afectado (HA). En beta un canal no presentó diferencias significativas entre sesiones, siendo éste el central de la región sagital.



**Figura 7. Gran promedio de los mapas topográficos de ERD/ERS a lo largo de las 12 sesiones de EEG, en la banda alfa y beta. Los canales en los cuales existieron diferencias significativas entre sesiones están marcados (\*). Los mapas están divididos en hemisferio afectado (HA) y hemisferio no afectado (HN).**

La Figura 8 muestra un ejemplo de pendientes calculadas, específicamente para el paciente 5P. Una pendiente positiva representa un decremento de la ERD (por ende, un aumento de la ERS), mientras que una pendiente negativa refleja un aumento de la ERD (un decremento de la ERS), a lo largo de las sesiones. En las regiones centrales del hemisferio afectado se observó un incremento de la ERD tanto en alfa como en beta (pendiente negativa), mientras que en el hemisferio no afectado se observó en ambas frecuencias un decremento de la ERD (pendiente positiva), a lo largo de las sesiones. La ordenada al origen no representa algún valor con relevancia para el análisis de asociación.



**Figura 8.** Pendientes calculadas en los canales centrales (hemisferio afectado y no afectado) para el paciente 5P. Se observan las pendientes con respecto al número de días desde la lesión, tanto en el hemisferio afectado como en el no afectado. El eje de las abscisas muestra los días en los que se realizaron las terapias, razón por la cual no son equidistantes con respecto al tiempo desde el inicio de la EVC.

La Tabla 9 muestra los valores de pendientes durante las sesiones de la intervención con el BCI para cada canal obtenidos a partir de la ERD/ERS para alfa. Se puede observar que un 45% de las pendientes indican una tendencia hacia ERD y el 55% una tendencia hacia ERS a lo largo de las sesiones. En total 54 pendientes expresaron una asociación significativa entre el tiempo de la terapia, y la ERD/ERS de alfa. Para los canales  $C_{HN}$  y  $P_{HA}$ , se observaron más asociaciones significativas entre la ERD/ERS con el tiempo de la terapia (7 pacientes).

**Tabla 9.** Pendientes por canal en alfa, que denotan los cambios de ERD/ERS a lo largo de las sesiones de terapia con el BCI. Las pendientes con una correlación de Spearman significativa con el tiempo desde la lesión están marcadas (\*).

ID del paciente	F <sub>HA</sub>	C <sub>HA</sub>	T <sub>HA</sub>	P <sub>HA</sub>	F <sub>Z</sub>	C <sub>Z</sub>	P <sub>Z</sub>	F <sub>HN</sub>	C <sub>HN</sub>	T <sub>HN</sub>	P <sub>HN</sub>
1P	0.83*	-0.19	0.19*	0.61*	0.40*	0.15*	0.29	0.56*	0.34*	0.43*	-0.26
3P	0.23	0.37*	0.01	0.34*	0.40	-0.28	0.20	0.01*	0.19	-0.10	0.16
4P	1.24*	-0.20	0.38*	0.83*	1.20*	0.20*	0.65*	0.97*	0.35*	0.56*	0.36*
5P	-0.19	-0.31*	-0.15	-0.31*	-0.10	-0.53*	-0.14	-1.14*	-0.48*	-0.06	0.07
6P	-0.14	-0.60	0.23	-0.88*	-0.79*	-2.12*	-0.64	-0.70*	2.35*	-1.95*	-2.43*
7P	0.17*	0.42*	0.45*	-1.20*	-0.10	-0.68	-0.23	-0.28*	1.10*	-0.16	0.26
8P	0.32*	0.76*	-0.27	0.47*	0.54*	0.14	-0.17	0.19	0.75*	0.86	0.86*

9P	-0.16	-0.15*	-0.07	-0.25	-0.10	-0.14*	0.18	-0.15	-0.57*	-0.03	-0.21
10P	0.55*	0.24	0.61	0.96	0.46	0.74*	-0.18	-0.05	0.05	1.14*	0.54
11P	0.51*	-0.19	0.34	0.01	0.28*	-0.28	0.18	-0.25	-0.24	-0.24	-0.24

La Tabla 10 muestra los valores de pendientes obtenidos durante las sesiones del BCI para la ERD/ERS en beta. Se puede observar que el 51% de las pendientes indican una tendencia hacia ERD y el 49% hacia ERS. En total, 80 pendientes tuvieron una asociación significativa con el tiempo desde la lesión. Los canales que presentaron asociación significativa con el tiempo desde la lesión para más pacientes fueron  $T_{HA}$  y  $Pz$  con una asociación para 9 pacientes.

**Tabla 10. Pendientes por canal para beta, que denotan los cambios de ERD/ERS a lo largo de las sesiones de intervención con el BCI.**

Código de identificación del paciente	$F_{HA}$	$C_{HA}$	$T_{HA}$	$P_{HA}$	$Fz$	$Cz$	$Pz$	$F_{HN}$	$C_{HN}$	$T_{HN}$	$P_{HN}$
1P	0.00	0.15	0.13*	0.20*	0.37*	0.31*	0.34*	-0.05	0.07	0.36	0.26*
3P	0.56*	0.95*	0.33*	1.03*	0.69*	0.85*	0.71*	0.37*	0.67*	0.57*	0.72*
4P	-0.38	-0.61*	-0.28	-0.02*	0.04	-0.01	-0.13	-0.30*	0.00	-0.42	-0.45
5P	1.44*	-0.12	0.04	1.21*	2.11*	0.46*	1.41*	-1.21*	-0.35	-0.26*	0.26
6P	0.33*	0.19	0.48*	0.04	0.12	0.12	0.23*	-0.43*	2.02*	0.08	-0.47*
7P	-1.10*	-0.85*	-0.73*	-1.13*	-0.49*	-0.85*	-0.49*	-0.10*	-0.34*	-0.25*	-0.51*
8P	0.54	0.96*	-0.13*	1.15*	0.99*	0.68*	0.56*	1.03*	2.17*	2.37*	1.04*
9P	-0.05	0.41	0.48*	-0.17*	-0.21*	-0.37*	-0.32*	-0.16	-0.44*	-1.03*	-0.21*
10P	-0.11*	-0.16*	0.62*	0.31*	-0.15	-0.47*	-0.12*	-0.14	-0.06	1.02*	0.12
11P	-0.17*	-1.51*	-1.02*	-0.31*	-0.57*	-0.28*	-0.40*	-0.40*	-0.57*	-0.57*	-0.50*

Para las pendientes en alfa no se encontró algún modelo de regresión lineal con significancia estadística ( $p > 0.05$ ) que asociara las pendientes de ERD/ERS con la recuperación motora medida por medio de la diferencia de la escala FMA-UE antes y después de la terapia con el BCI.

En cambio, para beta sí se encontraron modelos con significancia estadística. La Ecuación 32 muestra el modelo de regresión lineal con la mayor significancia ( $p = 0.0013$ ) que relaciona algunas de las pendientes de ERD/ERS calculadas para beta con las diferencias de la escala de FMA-UE entre el final y el inicio de la terapia. El valor del coeficiente R cuadrado ( $R^2$ ) ajustado de la regresión fue de 0.986; esto quiere decir que el modelo predice con éxito el 98% de la variabilidad de la recuperación motora de la mano de los pacientes. Se puede observar que los canales centrales tanto del hemisferio afectado como del no afectado fueron incluidos en el modelo ( $C_{HA}$  y  $C_{HN}$ ). Para la interpretación del modelo se debe de recordar que mayor activación cortical es expresada por un signo negativo en la ERD/ERS, por lo que coeficientes negativos en los modelos indican una asociación de ERD (activación cortical) con mayor recuperación, y los positivos, de ERS (inhibición cortical) con mayor recuperación. El modelo indica que mayores activaciones

en la región central afectada ( $C_{HA}$ ), frontal sagital (Fz), y parietal sagital (Pz), combinado con menores activaciones en las áreas frontal y parietal del hemisferio afectado ( $F_{HA}$  y  $P_{HA}$ ), y central del hemisferio no afectado ( $C_{HN}$ ) a lo largo de las sesiones, están relacionados con la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC. El termino independiente indica que si los pacientes no presentan cambios de ERD/ERS en los canales incluidos se tendrá una ganancia de 2.45 puntos de la escala.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = (6.41[4.6, 8.15])(F_{HA}) - (3.93[-4.74, -3.11])(C_{HA}) + (2.94[1.42, 4.46])(P_{HA}) - (3.78[-5.99, -1.57])(Fz) - (4.52[-7.94, -1.09])(Pz) + (0.79[0.27, 1.31])(C_{HN}) + 2.45 \quad (32)$$

Los coeficientes del modelo de la Ecuación 32 varían con respecto al modelo obtenido con únicamente nueve pacientes, que fueron publicados previamente [82], debido a que se añadió el último paciente que participó dentro del protocolo (11P). Además, de que, para el modelo con 9 pacientes los ensayos eliminados por contener artefactos se sustituyeron por ensayos seleccionados aleatoriamente de los ensayos sin artefactos, para que en todas las sesiones en número de ensayos fuera igual a 60. El modelo para beta con 9 pacientes se muestra en la Ecuación 33, tiene una  $p < 0.001$  y un  $R^2$  ajustado de 0.973:

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = (4.68[3.68, 5.67])(P_{HA}) \dots \quad (33)$$

$$-(7.11[-8.42, -5.8])(Pz) - (4.12[-4.87, -3.37])(F_{HN}) + (1.39[1.01, 1.76])(C_{HN}) + 0.87$$

Para la asociación entre tendencias de ERD/ERS con la recuperación motora del miembro superior de acuerdo con la prueba de ARAT, se encontraron modelos de regresión lineal con asociación significativa ( $p < 0.05$ ) para alfa y beta. La Ecuación 34 muestra el modelo encontrado con mayor significancia estadística para alfa  $p = 0.007$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.958. El modelo sugiere que tendencias hacia mayores activaciones corticales en las regiones central y parietal sagital ( $Cz$  y  $Pz$ ) y central del hemisferio no afectado ( $C_{HN}$ ), combinado con tendencias hacia menores activaciones corticales en el área temporal del hemisferio afectado ( $T_{HA}$ ), frontal sagital (Fz) y frontal del hemisferio no afectado ( $F_{HN}$ ), están asociados con mayor recuperación motora. El término independiente del modelo indica que, si no se presentan cambios en la ERD/ERS de los pacientes en los canales incluidos en el modelo, se obtendrá una ganancia en la escala de 5.24 puntos. En corchetes se muestra el intervalo de confianza de cada coeficiente. Cabe mencionar que, no existió una correlación significativa ( $p > 0.05$ ) entre las variables independientes incluidas en el modelo.

$$ARAT_{postBCI} - ARAT_{preBCI} = (6.8[3.5, 10.2])(T_{HA}) + (8.49[2.4, 14.6])(Fz) \dots \quad (34)$$

$$-(26.8[-35.2, -18.4])(Cz) - (54.18[-73.1, -35.3])(Pz) \dots$$

$$+(33.6[23.2, 43.3])(F_{HN}) - (26.17[-34.4, -17.9])(C_{HN}) + 5.24$$

Para beta, el modelo con mayor significancia estadística ( $p < 0.0001$ ) se muestra en la Ecuación 35. El modelo tuvo un  $R^2$  ajustado de 0.99. El modelo implica que mayores activaciones en los canales temporal del hemisferio afectado ( $T_{HA}$ ), parietal sagital (Pz), frontal y temporal del hemisferio no afectado ( $F_{HN}$  y  $T_{HN}$ ), combinado con menores activaciones en la región central y parietal del hemisferio no afectado ( $C_{HN}$  y  $P_{HN}$ ) se asocian con mayor recuperación motora del miembro superior. El término independiente indica que, si no hay cambios de ERD/ERS en los canales incluidos en el modelo, se tendrá una ganancia de 1.29 puntos en la escala de ARAT. No existió una correlación significativa ( $p > 0.05$ ) entre las variables independientes incluidas en el modelo.

$$\begin{aligned} ARAT_{postBCI} - ARAT_{preBCI} = & -(2.1[-2,3, 1.8])(T_{HA}) - (19.7[-20.6, -18.7])(Pz) \dots \quad (35) \\ & -(17.1[-18, -16.1])(F_{HN}) + (8.13[7.8, 4.5])(C_{HN}) \dots \\ & -(7.4[-7.7, -7.1])(T_{HN}) + (25.7[24.4, 27.1])(P_{HN}) + 1.29 \end{aligned}$$

#### **4.6 Asociación entre los cambios en ERD/ERS de pre-terapia con respecto a post-terapia2 y la recuperación motora**

En la Figura 9 se muestran las gráficas de la ERD/ERS promedio en la pre-terapia y post-terapia2, graficadas en representaciones tiempo-frecuencia. Se muestran las representaciones de 3 pacientes (P3, P6 y P11) y el gran promedio. Se observó, después del procesamiento que fue aplicado a la señal de EEG de los pacientes, ERD posterior al inicio de la IM en alguno de los canales centrales graficados, tanto en las frecuencias alfa como beta. Para P3, la ERD se observó principalmente en el registro de post-terapia2 en el HN. Para P6, la ERD se observó en el HA y el canal sagital; adicionalmente, en la post-terapia2 se observó ERS en las frecuencias altas de beta en el canal sagital. El paciente P11 mostró ERD de forma clara en el HA. El gran promedio de esta representación tiempo-frecuencia en la pre-terapia, muestra ERD en alfa y frecuencias bajas de beta después del inicio de la IM, en ambos hemisferios, pero esta ERD se observa de forma menos clara en el canal sagital, que muestra una ERS en alfa posterior a la ERD poco pronunciada que se observó en beta. La ERD que se observó de forma más clara en el promedio de todos los pacientes, estuvo localizada en el HN del registro de post-terapia2.

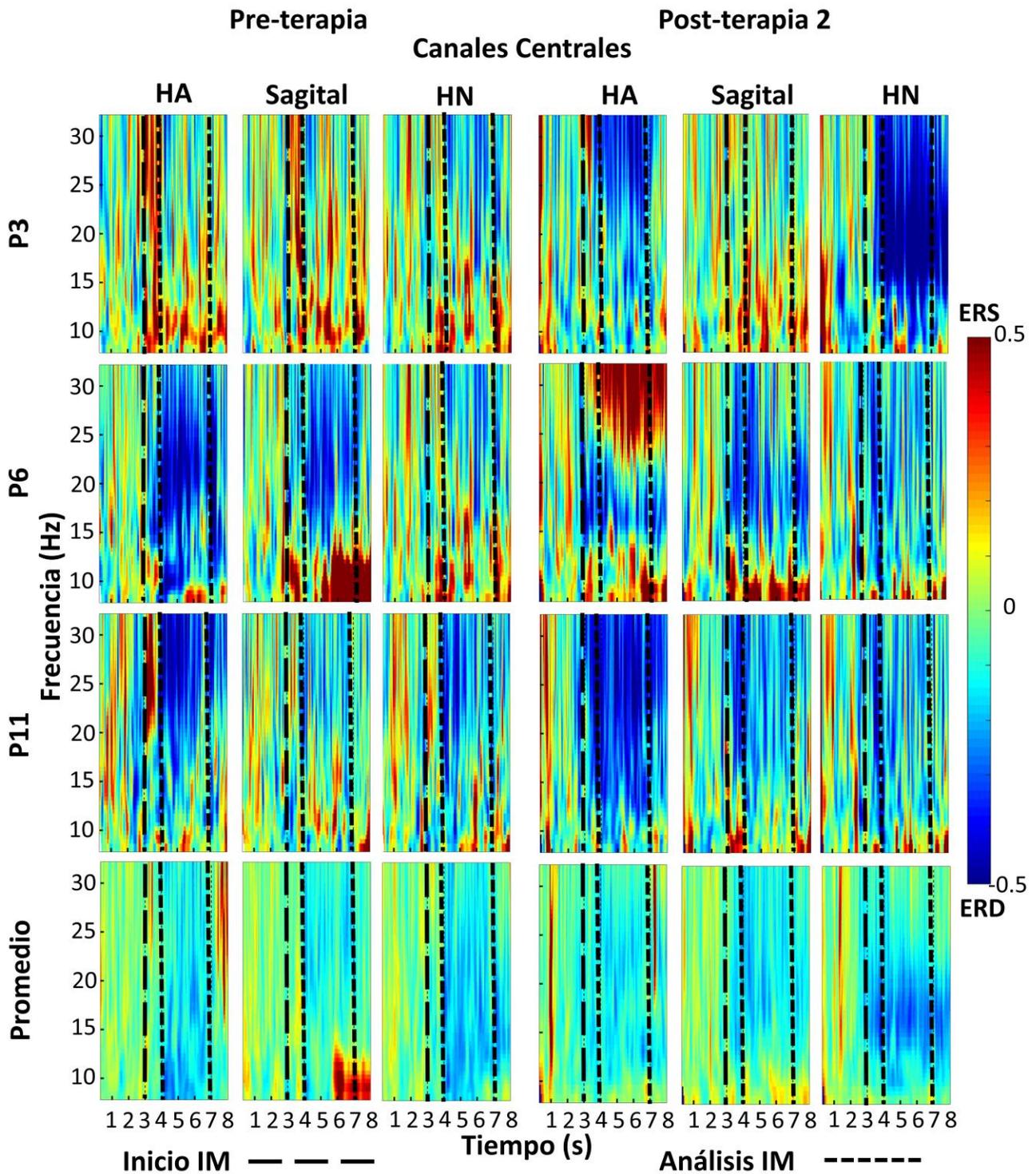


Figura 9. Representaciones tiempo-frecuencia de la desincronización/sincronización relacionada al evento (ERD/ERS) de los canales centrales de EEG. Se observan las gráficas para 3 pacientes, y el gran promedio de los 10 pacientes analizados. Las líneas punteadas muestran ya sea el inicio de la intención de movimiento, o delimitan el periodo de análisis del EEG.

La Tabla 11 presenta los cambios de ERD/ERS en alfa entre la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia, para cada uno de los pacientes ( $m=10$ ) y canales de EEG ( $n=11$ ). Se puede observar que hubo una diferencia positiva en 52 combinaciones canales/pacientes de ERD/ERS observadas y una diferencia negativa en 58 combinaciones en alfa. El rango de ERD/ERS fue de 0.73 como valor de mayor magnitud de ERS y -0.92 como valor de mayor magnitud para ERD. Una diferencia positiva representa mayor ERD/ERS (menor activación cortical) de la post-terapia2 respecto a la pre-terapia, mientras que una diferencia negativa representa una menor ERD/ERS.

**Tabla 11. Diferencia entre valores de ERD/ERS en alfa de la post-terapia2 y la pre-terapia. Los valores positivos indican que existió mayor ERD/ERS después de la intervención.**

Código de identificación del paciente	$\Delta F_{HA}$	$\Delta C_{HA}$	$\Delta T_{HA}$	$\Delta P_{HA}$	$\Delta F_z$	$\Delta C_z$	$\Delta P_z$	$\Delta F_{HN}$	$\Delta C_{HN}$	$\Delta T_{HN}$	$\Delta P_{HN}$
1P	0.18	0.04	0.02	0.06	-0.02	0.01	-0.03	-0.13	0.07	0.06	-0.10
3P	-0.28	-0.23	-0.22	-0.31	-0.39	-0.01	-0.11	-0.19	-0.25	-0.15	-0.41
4P	0.14	0.18	0.13	0.09	0.29	0.19	0.12	0.25	0.16	0.11	0.15
5P	-0.29	-0.06	-0.13	-0.07	-0.14	-0.09	-0.17	-0.56	-0.02	-0.23	-0.18
6P	0.08	0.31	0.07	-0.19	-0.22	-0.73	0.00	-0.16	0.74	0.15	-0.92
7P	0.07	0.05	0.06	-0.24	0.12	0.02	0.09	0.08	0.15	0.06	0.24
8P	-0.01	0.19	-0.26	0.11	0.04	0.17	-0.20	0.01	0.05	0.06	0.08
9P	-0.31	-0.03	-0.15	-0.07	-0.33	-0.07	-0.25	-0.35	-0.22	-0.11	-0.33
10P	0.23	0.37	0.13	-0.13	0.13	0.03	-0.09	-0.02	0.41	0.45	0.24
11P	-0.25	-0.11	<0.00	-0.11	-0.10	-0.05	-0.15	0.00	0.14	0.14	-0.19

La Tabla 12 presenta los cambios de ERD/ERS en beta entre la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia, para cada uno de los pacientes ( $n=10$ ) y canales de EEG ( $n=11$ ). Se puede observar que hubo una diferencia positiva en 59 combinaciones canales/pacientes y una diferencia negativa en 51 canales/pacientes en beta. El mayor cambio presentado fue de 0.84, y el menor de -0.74. Una diferencia positiva representa mayor ERD/ERS (menor activación cortical) de la post-terapia2 respecto a la pre-terapia, mientras que una diferencia negativa representa una mayor ERD.

**Tabla 12. Diferencia entre valores de ERD/ERS en beta de la post-terapia2 y la pre-terapia. Valores positivos, indican que existió menor ERD.**

ID del paciente	$\Delta F_{HA}$	$\Delta C_{HA}$	$\Delta T_{HA}$	$\Delta P_{HA}$	$\Delta F_z$	$\Delta C_z$	$\Delta P_z$	$\Delta F_{HN}$	$\Delta C_{HN}$	$\Delta T_{HN}$	$\Delta P_{HN}$
1P	0.17	0.00	0.09	0.15	0.10	0.09	0.16	-0.01	0.09	0.07	0.11
3P	-0.08	-0.22	-0.12	-0.08	-0.15	0.00	-0.08	-0.15	-0.37	-0.02	-0.20
4P	0.02	0.12	0.02	0.00	0.15	0.11	0.07	-0.08	0.11	0.01	0.15
5P	-0.65	-0.16	-0.20	0.02	-0.42	-0.20	0.07	-0.74	0.27	0.32	0.15
6P	0.19	0.52	0.35	0.08	0.19	0.11	0.11	-0.15	0.50	-0.08	-0.09
7P	0.11	-0.12	-0.24	-0.26	-0.10	0.09	-0.02	-0.07	-0.02	-0.01	-0.05

8P	0.25	0.13	0.03	0.21	0.22	0.05	0.04	-0.07	0.84	0.48	0.18
9P	0.05	0.07	0.03	0.10	-0.09	-0.18	-0.07	-0.12	-0.13	0.02	-0.07
10P	0.04	-0.04	0.10	0.00	0.06	-0.16	-0.04	0.09	0.02	0.04	0.18
11P	-0.07	-0.08	-0.11	-0.13	-0.06	-0.09	-0.07	0.04	0.03	0.03	-0.11

A continuación, se presentan los modelos lineales, obtenidos a partir de regresión lineal múltiple “stepwise”, en los que se asocian las diferencias entre ERD/ERS pre-terapia y post-terapia2 ( $\Delta ERD/ERS$ ) con la recuperación motora medida con la escala clínica FMA-UE. Se muestran los modelos para alfa y beta que obtuvieron la mayor significancia estadística, de acuerdo con lo estipulado por Draper et al. [58].

El modelo lineal que describe la asociación entre  $\Delta ERD/ERS$  en alfa con la escala de FMA-UE se muestra en la Ecuación 36.

$$\begin{aligned}
 FMA-UE_{post} - FMA-UE_{pre} = & (15.4[12.9,17.9])(\Delta C_{HA}) + (4.1[0.8,7.3])(\Delta T_{HA}) \dots \quad (36) \\
 & -(20.7[-23.9, -17.5])(\Delta P_{HA}) + (45.5[39.2,51.8])(\Delta F_z) \dots \\
 & -(28.9[-34.1, -23.9])(\Delta P_z) - (33.3[-35.6, -31. ])(\Delta P_{HN}) - 1.54
 \end{aligned}$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p < 0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.9997. Por lo que el modelo describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de FMA-UE. El modelo implica que menores activaciones (mayor  $\Delta ERD/ERS$ ) con respecto a la pre-terapia en las regiones central y temporal del hemisferio afectado y en la región frontal sagital, así como mayores activaciones (menor  $\Delta ERD/ERS$ ) de todas las regiones parietales, están asociadas con una mayor recuperación. El término de la ordenada al origen de -1.54, indica que, si no existen cambios de ERD/ERS en los canales incluidos en el modelo, un descenso en la escala de entre uno y dos puntos se podrá observar al finalizar la intervención.

El modelo lineal que describe la asociación entre  $\Delta ERD/ERS$  en beta con la escala de FMA-UE se muestra en la Ecuación 37.

$$\begin{aligned}
 FMA-UE_{post} - FMA-UE_{pre} = & -(15.3[-18.8, -11.8])(\Delta F_{HA}) + (61.9[55.2,68.6])(\Delta T_{HA}) \dots \\
 & -(36.3[-44.4, -28.2])(\Delta P_{HA}) + (12.1[9.2,14.9])(\Delta C_{HN}) \dots \\
 & -(14.9[-21.4, -8.3])(\Delta P_{HN}) + 4.91 \quad (37)
 \end{aligned}$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p < 0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.9960. Por lo que el modelo describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida con FMA-UE. El modelo implica que menores activaciones (mayor  $\Delta ERD/ERS$ ) con respecto a la pre-terapia en la región temporal del hemisferio afectado y en la región central del hemisferio no afectado, así como mayores activaciones (menor

$\Delta ERD/ERS$ ) de la región frontal, parietal del hemisferio afectado y en la región parietal de hemisferio no afectado, están asociadas con una mayor recuperación. El término de la ordenada al origen de 4.91, indica que, si no existen cambios de ERD/ERS en los canales incluidos en el modelo, un aumento en la escala de alrededor de 5 se podrá observar al finalizar la intervención.

A continuación, se presentan los modelos lineales, obtenidos a partir de regresión lineal múltiple “stepwise”, en el cual se asocian las diferencias entre ERD/ERS pre-terapia y post-terapia2 ( $\Delta ERD/ERS$ ) con la recuperación motora medida con la escala clínica ARAT. El modelo lineal que describe la asociación entre  $\Delta ERD/ERS$  en alfa con la escala de ARAT se muestra en la Ecuación 38.

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = -(25.5[-39.7, -11.3])(\Delta C_z) + 3.74 \quad (38)$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p=0.003$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.64. Por lo que el modelo describe un 64% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de ARAT. El modelo implica que menores activaciones (mayor  $\Delta ERD/ERS$ ) con respecto a la pre-terapia en la región central sagital, están asociadas con una mayor recuperación medida con ARAT. El término de la ordenada al origen de 3.74, indica que, si no existen cambios de ERD/ERS en los canales incluidos en el modelo, se podrá observar al finalizar la intervención un aumento en la escala de alrededor de 4 puntos.

El modelo lineal que describe la asociación entre  $\Delta ERD/ERS$  en beta, con la escala de ARAT se muestra en la Ecuación 39.

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = (36.2[31.3,41.2])(\Delta C_{HA}) - (27.6[-35.9, -19.3])(\Delta C_z) \dots \quad (39)$$

$$-(30.5[-37.2, -23.9])(\Delta P_{HN}) + 4.6$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p<0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.978. Por lo que el modelo describe un 98% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de ARAT. El modelo implica que menores activaciones (mayor  $\Delta ERD/ERS$ ) con respecto a la pre-terapia en la región central sagital y en la parietal del hemisferio no afectado, combinadas con menores activaciones (mayor  $\Delta ERD/ERS$ ) en la región central afectada, están asociadas con una mayor recuperación medida con ARAT. El término de la ordenada al origen de 4.6, indica que, si no existen cambios de ERD/ERS en los canales incluidos en el modelo, un aumento en la escala de entre 4 y 5 puntos se podrá observar al finalizar la intervención.

## 4.7 Asociación de cambios en coherencia en el EEG de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora

La Tabla 13 presenta los cambios de magnitud de coherencia espectral en alfa entre la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia, para cada uno de los pacientes (n=10) y canales de EEG (n=11). El mayor cambio presentado fue de 0.38, y el menor de -0.65. Una diferencia positiva representa mayor coherencia (las regiones presentaron activaciones más similares) de la post-terapia2 respecto a la pre-terapia, mientras que una diferencia negativa representa una menor coherencia entre los pares de canales.

**Tabla 13. Diferencia entre la coherencia en alfa de la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia. Los valores positivos indican que existió mayor coherencia al final de la intervención.**

ID	$\Delta F-C_{HA}$	$\Delta F-T_{HA}$	$\Delta F-P_{HA}$	$\Delta C-T_{HA}$	$\Delta C-P_{HA}$	$\Delta T-P_{HA}$	$\Delta F-C_{HN}$	$\Delta F-T_{HN}$	$\Delta F-P_{HN}$	$\Delta C-T_{HN}$	$\Delta C-P_{HN}$	$\Delta T-P_{HN}$
1P	-0.24	0.14	0.01	0.15	0.09	0.08	0.04	-0.03	0.03	-0.01	0.03	-0.05
3P	0.32	-0.37	-0.02	0.16	0.15	-0.11	0.08	-0.02	0.16	-0.01	0.18	-0.20
4P	-0.15	0.30	-0.02	0.17	0.08	0.21	0.16	-0.01	0.03	0.02	0.38	0.23
5P	0.04	-0.19	-0.07	-0.14	0.02	-0.45	0.08	0.17	0.23	0.04	0.12	0.12
6P	0.14	-0.27	-0.41	-0.14	0.25	-0.66	0.04	0.23	0.24	-0.12	-0.09	-0.45
7P	0.26	0.10	0.10	0.19	0.18	-0.13	0.05	-0.21	0.25	0.06	0.10	-0.54
8P	0.05	0.02	0.32	0.06	-0.14	-0.30	0.20	-0.34	-0.16	0.09	0.14	-0.48
9P	0.38	0.05	0.18	-0.13	0.12	-0.46	0.20	-0.08	0.12	-0.06	0.20	0.00
10P	0.05	-0.26	-0.07	0.32	0.18	-0.05	0.15	0.12	0.06	0.24	0.24	-0.12
11P	0.00	-0.17	0.14	-0.16	-0.03	-0.14	-0.09	-0.08	0.14	0.02	0.34	-0.15

La Tabla 14 presenta los cambios de magnitud de coherencia espectral en beta entre la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia, para cada uno de los pacientes (n=10) y canales de EEG (n=11). El mayor cambio presentado fue de 0.52 y el menor de -0.60. Una diferencia positiva representa mayor coherencia (las regiones presentaron activaciones más similares) de la post-terapia2 respecto a la pre-terapia, mientras que una diferencia negativa representa una menor coherencia entre los pares de canales.

**Tabla 14. Diferencia entre la coherencia en beta de la post-terapia2 con respecto a la pre-terapia. Los valores positivos indican que existió mayor coherencia al final de la intervención.**

ID	$\Delta F-C_{HA}$	$\Delta F-T_{HA}$	$\Delta F-P_{HA}$	$\Delta C-T_{HA}$	$\Delta C-P_{HA}$	$\Delta T-P_{HA}$	$\Delta F-C_{HN}$	$\Delta F-T_{HN}$	$\Delta F-P_{HN}$	$\Delta C-T_{HN}$	$\Delta C-P_{HN}$	$\Delta T-P_{HN}$
1P	-0.26	0.28	0.43	-0.13	0.11	0.29	-0.07	-0.05	-0.06	0.21	0.27	0.29
3P	0.17	-0.18	0.20	0.01	0.15	0.05	-0.06	-0.02	0.27	-0.15	0.01	-0.25
4P	0.36	0.00	0.07	0.27	-0.09	-0.07	0.19	-0.12	0.01	-0.25	0.48	0.06
5P	-0.13	0.19	-0.14	0.40	0.36	0.22	-0.05	-0.11	0.13	-0.32	0.11	-0.17
6P	0.18	-0.05	-0.07	-0.12	0.19	-0.39	-0.25	0.05	0.28	-0.08	0.10	-0.19
7P	0.09	-0.06	-0.36	0.04	0.39	0.03	0.18	-0.05	-0.01	-0.05	0.32	-0.60
8P	0.03	-0.03	0.21	-0.32	0.19	-0.17	0.08	-0.28	-0.09	-0.07	-0.01	-0.49
9P	0.06	0.23	-0.32	0.52	0.28	-0.03	0.34	0.02	0.11	-0.07	0.29	0.02
10P	0.14	-0.16	0.03	-0.05	-0.07	-0.22	0.35	-0.01	0.07	-0.17	0.20	-0.19

11P	0.02	0.07	0.01	0.09	-0.05	0.01	-0.12	-0.02	0.17	-0.02	0.27	-0.02
-----	------	------	------	------	-------	------	-------	-------	------	-------	------	-------

A continuación, se presentan los modelos lineales obtenidos a partir de regresión lineal múltiple “stepwise”, en los cuales se asocian las diferencias entre la coherencia obtenida en la pre-terapia y post-terapia<sup>2</sup> ( $\Delta Coh$ ) con la recuperación motora medida con la escala clínica FMA-UE. Se muestran los modelos para alfa y beta que obtuvieron la mayor significancia estadística, de acuerdo con lo estipulado por Draper et al. [58].

El modelo lineal que describe la asociación entre coherencia espectral en alfa con la escala de FMA-UE se muestra en la Ecuación 40.

$$\begin{aligned}
FMA-UE_{post} - FMA-UE_{pre} = & (25.9[5.6,46.2])(\Delta Coh_{F_{HA}/P_{HA}}) \dots & (40) \\
& -(119.6[-143, -95])(\Delta Coh_{C_{HA}/T_{HA}}) + (90.1[69.4, 101])(\Delta Coh_{T_{HA}/P_{HA}}) \dots \\
& +(141.2[111.3,171.1])(\Delta Coh_{F_{HN}/C_{HN}}) + (136.1[99.3, 172.8])(\Delta Coh_{F_{HN}/T_{HN}}) \dots \\
& -(87.7[-106.4, -69.03])(\Delta Coh_{T_{HN}/P_{HN}}) + 4.6
\end{aligned}$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p=0.0007$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.990. Por lo que describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de FMA-UE. El modelo implica que en el hemisferio afectado una mayor coherencia pre-post de las regiones frontales con parietales, y parietales con temporales, juntamente con menor coherencia de las regiones centrales con temporales, están relacionadas con una mayor recuperación motora medida con FMA-UE. El modelo también describe que en el hemisferio no afectado mayor asociación entre las regiones frontal con central y frontal con temporal juntamente con menor asociación entre las áreas temporal y parietal están asociadas con una mayor recuperación a lo largo de los dos meses de intervención. El acoplamiento/desacoplamiento entre la región parietal con otras áreas, presentó una mayor asociación con la recuperación motora, en comparación con las regiones frontales, centrales y temporales. El término de la ordenada al origen de 4.687, indica que, si no existen cambios de coherencia en los canales incluidos en el modelo, se podrá observar al finalizar la intervención un aumento en la escala de alrededor de 5 puntos.

El modelo lineal que describe la asociación entre coherencia espectral en alfa con la escala de ARAT se muestra en la Ecuación 41.

$$\begin{aligned}
ARAT_{post} - ARAT_{pre} = & -(4.6[-8.3, -0.8])(\Delta Coh_{F_{HA}/P_{HA}}) \dots & (41) \\
& -(57.6[-61.2, -53.9])(\Delta Coh_{C_{HA}/T_{HA}}) + (81.6[73.8, 89.5])(\Delta Coh_{C_{HA}/P_{HA}}) \dots
\end{aligned}$$

$$-(53.6[-59.4, -47.9])(\Delta Coh_{F_{HN}/P_{HN}}) + (18.5[13.8, 23.2])(\Delta Coh_{C_{HN}/P_{HN}}) ...$$

$$-(12.2[-14.3, -9.9])(\Delta Coh_{T_{HN}/P_{HN}}) + 1.4$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p=0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.9974. Por lo que describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de ARAT. El modelo implica que en el hemisferio afectado se observó una asociación entre la recuperación medida con ARAT con una mayor coherencia entre las regiones centrales con parietales, juntamente con una asociación con menor coherencia de las regiones centrales con temporales y frontales con parietales. El modelo también describe que en el hemisferio no afectado se observó una asociación con la recuperación con una mayor coherencia entre las regiones central con parietal, juntamente con una menor coherencia entre las áreas temporal y parietal, y frontal con parietal. El acoplamiento/desacoplamiento entre la región parietal con otras áreas, presentó una mayor asociación con la recuperación motora, en comparación con las regiones frontales, centrales y temporales. El término de la ordenada al origen de 1.4, indica que, si no existen cambios de coherencia en los canales incluidos en el modelo, un aumento en la escala de alrededor de 1 se podrá observar al finalizar la intervención.

El modelo lineal que describe la asociación entre coherencia espectral en beta con la escala de FMA-UE se muestra en la Ecuación 42.

$$FMA-UE_{post} - FMA-UE_{pre} = (11.9[10.8,13])(\Delta Coh_{C_{HA}/T_{HA}}) ... \quad (42)$$

$$-(44.9[-46, -43.8])(\Delta Coh_{T_{HA}/P_{HA}}) - (43.6[-45, -42.3])(\Delta Coh_{F_{HN}/C_{HN}}) ...$$

$$+(94.7[90.5,98.9])(\Delta Coh_{F_{HN}/T_{HN}}) - (89.3[-93, -85])(\Delta Coh_{F_{HN}/P_{HN}}) ...$$

$$-(29.7[-31, -28])(\Delta Coh_{C_{HN}/T_{HN}}) - (23.7[-25, -22])(\Delta Coh_{C_{HN}/P_{HN}}) ...$$

$$+(7.3[6.6, 8])(\Delta Coh_{T_{HN}/P_{HN}}) + 22.5$$

El modelo tuvo una significancia estadística de  $p=0.0027$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.9999. Por lo que describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida con FMA-UE. El modelo implica que en el hemisferio afectado una mayor coherencia entre la actividad de las regiones central con temporal, juntamente con menor coherencia entre la actividad de las regiones temporal con parietal, están relacionadas con una recuperación motora mayor de acuerdo con FMA-UE. El modelo también describe que en el hemisferio no afectado la actividad relacionada entre todas las regiones (frontal, central, temporal y parietal) tienen una asociación con la recuperación motora. El acoplamiento/desacoplamiento entre las

regiones centrales, temporales y parietales con otras áreas, presentaron una mayor asociación con la recuperación motora, en comparación con la región frontal. El término de la ordenada al origen de 22.5, indica que, si no existen cambios de coherencia en los canales incluidos en el modelo, un aumento de aproximadamente un tercio de la escala se podrá observar al finalizar la intervención.

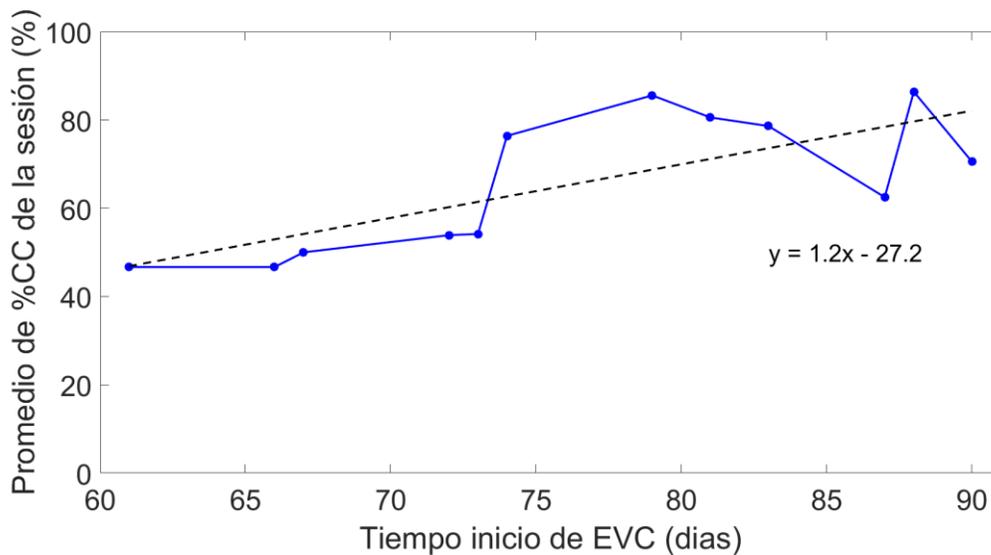
El modelo lineal que describe la asociación entre coherencia espectral en beta con la escala de ARAT se muestra en la Ecuación 43.

$$\begin{aligned}
 ARAT_{post} - ARAT_{pre} = & (13.4[9.4,17.3])(\Delta Coh_{F_{HA}/C_{HA}}) \dots & (43) \\
 & +(44.9[37.8,51])(\Delta Coh_{F_{HA}/T_{HA}}) + (4.8[-0.06, 9.43])(\Delta Coh_{C_{HA}/P_{HA}}) \dots \\
 & -(32.2[-35.1, -29.7])(\Delta Coh_{T_{HA}/P_{HA}}) + (27.8[33.8, 41.8])(\Delta Coh_{F_{HN}/P_{HN}}) \dots \\
 & +(19.2[16, 22.4])(\Delta Coh_{C_{HN}/T_{HN}}) - (4.51[-8.7, -0.3])(\Delta Coh_{T_{HN}/P_{HN}}) \dots \\
 & -0.78
 \end{aligned}$$

El modelo tuvo una significancia estadística de ( $p=0.0006$ ) y un  $R^2$  ajustado de 0.9991. Por lo que describe un 99% de la variabilidad de la recuperación motora medida por medio de ARAT. El modelo implica que en el hemisferio afectado mayor coherencia de las regiones frontal con central, frontal con temporal, central con parietal, juntamente con menor coherencia entre la actividad de las regiones temporal con parietal, están relacionadas con una recuperación motora mayor de acuerdo a ARAT. El modelo también describe que en el hemisferio no afectado una mayor coherencia entre la actividad de la región frontal con parietal, central con temporal y menor coherencia entre las áreas temporal con parietal están relacionadas con una mayor recuperación motora. El término de la ordenada al origen de -0.78, indica que, ante la ausencia de cambios de coherencia en los canales incluidos en el modelo, un descenso en la escala de alrededor de -1 puntos, se podrá observar al finalizar la intervención.

#### **4.8 Desempeño con interfaz cerebro-computadora y su asociación con recuperación motora**

En la Figura 10 se observan los %CC en cada sesión y la línea de tendencia ajustada por mínimos cuadrados del paciente P5. Se observó un incremento del %CC a lo largo de las sesiones, siendo que el paciente comenzó con un desempeño de 44%, y aumentó progresivamente alcanzando un máximo de 90% en la penúltima sesión. El promedio de %CC se correlacionó significativamente ( $p=0.005$ ) con el tiempo de evolución medido en días.



**Figura 10. Pendiente de %CC a lo largo de las 12 sesiones de terapia con la BCI del paciente P5. La línea de tendencia tuvo una asociación significativa con el tiempo desde el inicio de la EVC en este paciente, mostrado en el eje de las abscisas.**

En la Tabla 15 se observan las pendientes obtenidas por medio de un ajuste de mínimos cuadrados entre el tiempo de las 12 terapias con la BCI, expresado en días desde la lesión y el %CC de cada paciente con la BCI.

**Tabla 15. Pendientes obtenidas entre porcentaje de clasificación correcta (%CC) y tiempo desde la lesión de los pacientes. Se señalan (\*) aquellas pendientes calculadas con datos que tuvieron una correlación significativa ( $p < 0.05$ ).**

Código de identificación del paciente	Pendiente de %CC
1P	0.03
3P	0.25
4P	0.07
5P	0.65*
6P	1.21*
7P	0.18
8P	-0.24
9P	0.41
10P	0.24
11P	0.29
<i>Mediana</i>	<i>0.24</i>
<i>Rango intercuartil</i>	<i>0.34</i>

Se puede observar en la Tabla 15, que solo un paciente (8P) presentó una tendencia a disminuir el %CC a lo largo de las sesiones, pero sin mostrar una correlación significativa. Además, para 2 pacientes (5P y 6P) se obtuvo una correlación significativa entre el %CC con el tiempo desde la lesión.

No se encontró una asociación clara entre la pendiente de %CC (m%CC) y las diferencias de la escala de FMA-UE en la post-terapia BCI y la pre-terapia BCI. La asociación presentó un R<sup>2</sup> ajustado de 0.05 (es decir, la m%CC únicamente predijeron el 5% de la variabilidad de la recuperación medida con Fugl-Meyer), y con una significancia de 0.52, por lo que la asociación no fue estadísticamente significativa (p>0.05).

Mientras que sí existió una asociación marginalmente significativa (p=0.071) entre la ganancia de la prueba de ARAT post-terapia BCI respecto a la pre-terapia BCI con la m%CC. Esta significancia podría aumentar con una muestra de pacientes mayor, por ello se muestra el modelo lineal en la Ecuación 44.

$$ARAT_{post} - ARAT_{pre} = (4.84[-0.54,10.22])(m\%CC) + 0.59 \quad (44)$$

El coeficiente R<sup>2</sup> ajustado para la asociación entre ARAT y la m%CC fue de 0.34, lo cual indica que la m%CC a lo largo de las sesiones BCI predijeron el 34% de la variabilidad de la prueba de ARAT. La ordenada al origen de 0.59 indica que prácticamente no se observaría recuperación si no se presentan cambios en m%CC de los pacientes (pendiente igual a "0"). El signo positivo del factor que multiplicó a la m%CC (4.84), indica que la asociación es proporcional entre la recuperación motora medida con ARAT y la m%CC a lo largo de las sesiones BCI (a mayor %CC a lo largo de las sesiones, mayor valor en la escala de ARAT). El intervalo de confianza incluye al cero, por lo tanto, la asociación entre la m%CC y recuperación motora es débil.

#### 4.9 Asociación de variables derivadas de estimulación magnética transcraneal con la recuperación motora.

La Tabla 16 muestra la diferencia entre los valores de amplitud, latencia y área bajo la curva de los MEPs medidos en la pre-terapia y la post-terapia2.

**Tabla 16. Diferencia entre post-terapia2 y pre-terapia de la amplitud, latencia y área bajo la curva de los MEPs registrados al estimular los hemisferios de cada paciente. N/A indica aquellos valores que no pudieron obtenerse debido a que no se logró observar MEPs en el EMG de los pacientes.**

ID del paciente	Hemisferio Afectado			Hemisferio no afectado		
	ΔAmplitud (μV)	ΔLatencia (ms)	ΔÁrea (μV <sup>2</sup> )	ΔAmplitud (μV)	ΔLatencia (ms)	ΔÁrea (μV <sup>2</sup> )
1P	NA	NA	NA	-104.6	0.8	-162.1
3P	-27.1	0.23	-128.1	-58.8	12.2	-493.8
4P	123.6	-4.1	324.1	-119.3	-4.1	-133.5
5P	NA	NA	NA	67.0	7.8	275.0
6P	NA	NA	NA	-100.0	-0.1	-265.5
7P	NA	NA	NA	-77.4	-3.6	-239.9
8P	NA	NA	NA	48.6	0.3	90.4
9P	78.7	-5.4	156.6	42.6	6.3	179.6

10P	NA	NA	NA	-74.9	0.4	-353.8
11P	NA	NA	NA	274.9	2.2	571

Siete de diez pacientes no mostraron MEPs en su hemisferio lesionado a pesar de recibir ambas terapias (convencional y BCI). Sin embargo, dos pacientes mostraron MEPs medibles en el hemisferio afectado después de la post-terapia1, pero los MEPs ya no fueron medibles después de la post-terapia2. En el hemisferio afectado los 3 pacientes que presentaron MEPs, tuvieron una menor latencia (4P y 9P), o prácticamente la misma latencia (4P). Dos de estos pacientes (4P y 9P), presentaron un mayor cambio positivo de amplitud y área bajo la curva en los MEPs en el hemisferio afectado. En el hemisferio no afectado, 6 de los pacientes presentaron menor amplitud subsecuente a la intervención. La mayor parte de los pacientes presentaron mayor latencia, o prácticamente la misma, en el hemisferio no afectado después de la intervención. Como las diferencias entre amplitud y área bajo la curva en ambos hemisferios tuvieron valores proporcionales, se realizó una prueba de correlación de Pearson entre ambas, la cual confirmó una asociación positiva (0.9) y significativa ( $p < 0.0001$ ) entre ambas variables.

No se encontró un modelo lineal que reflejará una asociación significativa entre las magnitudes de las variables derivadas de TMS con la recuperación motora, ni con la escala de FMA-UE ni con ARAT.

#### 4.10 Asociación de variables derivadas de dinamometría con recuperación motora.

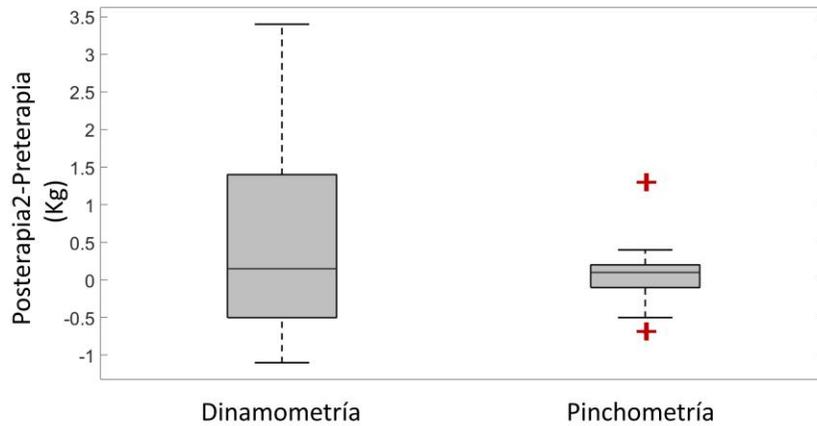
En la Tabla 17 se muestran las diferencias entre la post-terapia2 y la pre-terapia en la dinamometría y pinchometría. Las unidades están expresadas en Kilogramo-Fuerza.

**Tabla 17. Diferencias entre post-terapia2 y pre-terapia de la fuerza de pinza gruesa (dinamometría), y fuerza de pinza fina (pinchometría).**

ID del paciente	$\Delta$ Dinamometría (Kg)	$\Delta$ Pinchometría (Kg)
1P	-0.2	-0.1
3P	-0.5	-0.5
4P	-0.5	0.1
5P	0.5	0.1
6P	3.4	1.3
7P	-1.1	0.1
8P	2.3	0.2
9P	-0.8	-0.7
10P	1.4	0.4
11P	0.6	-0.1
<i>Media</i>	<i>0.51</i>	<i>0.08</i>

<i>Desviación Estándar</i>	1.46	0.53
----------------------------	------	------

Se puede observar en la Tabla 17 que la mitad de los pacientes presentaron un decremento de fuerza en la dinamometría, mientras que la otra mitad presentó un aumento de fuerza. En la pinchometría 6 pacientes presentaron un aumento en la fuerza de sus falanges de la mano paralizada. La Figura 11 muestra las distribuciones de las diferencias en la fuerza de miembro superior.



**Figura 11. Distribuciones de las diferencias Post2-Pre de las mediciones de fuerza de miembro superior**

Las variables de dinamometría y pinchometría presentaron una distribución Gaussiana de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con ajuste de Lilliefors. Y una prueba de correlación de Pearson dió como resultado una asociación significativa entre las variables ( $p=0.0052$ ) y un coeficiente de correlación de 0.803. Por lo que ambas variables pueden considerarse como dependientes. Por esta razón se realizó un análisis de regresión lineal simple para cada variable. Las diferencias en dinamometría no mostraron una asociación significativa con las escalas clínicas. Las diferencias de la pinchometría presentaron una asociación significativa con la recuperación medida con FMA-UE, pero no con ARAT. El modelo para FMA-UE se muestra en la Ecuación 45.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = (13.2[6.6,19.9])(\Delta Pinch) + 4.34 \quad (45)$$

El modelo de la Ecuación 45 muestra una asociación significativa ( $p=0.0017$ ) entre la diferencia de las mediciones de pinchometría de la mano afectada de los pacientes. El  $R^2$  ajustado fue de 0.72, lo cual sugiere que el modelo puede describir en un 72% la variabilidad de la recuperación motora medida con FMA-UE. El modelo indica que entre mayor sea la fuerza de pinza fina de la mano afectada de los pacientes, mayor será

su recuperación. La ordenada al origen muestra que, si no existen cambios en la pinchometría, aun así, estos presentarían recuperación motora de la mano, equivalente a 4 puntos de la escala de FMA-UE.

#### 4.11 Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con la recuperación motora.

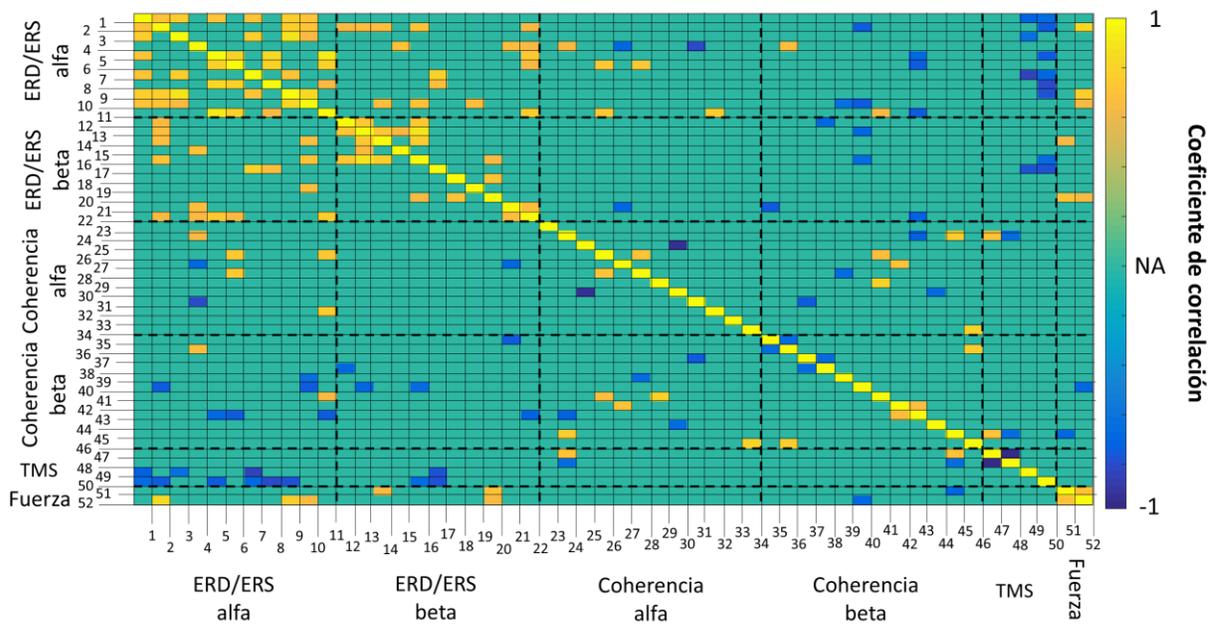
Se analizó si existía una asociación lineal por medio del cálculo del coeficiente de correlación de Spearman, entre las 52 variables calculadas a partir del EEG, TMS y la fuerza superior de los pacientes. La lista de las variables y un índice en formato de número para identificar a cada una se pueden observar en la Tabla 18.

**Tabla 18. Variables derivadas de mediciones fisiológicas. Se muestra una breve descripción y un índice de identificación de cada variable.**

Tipo de variable	Variable	Índice de identificación
ERD/ERS	Región frontal, hemisferio afectado, alfa	1
	Región central, hemisferio afectado, alfa	2
	Región temporal, hemisferio afectado, alfa	3
	Región parietal, hemisferio afectado, alfa	4
	Región frontal, sagital, alfa	5
	Región central, sagital, alfa	6
	Región parietal, sagital, alfa	7
	Región frontal, hemisferio no afectado, alfa	8
	Región central, hemisferio no afectado, alfa	9
	Región temporal, hemisferio no afectado, alfa	10
	Región parietal, hemisferio no afectado, alfa	11
	Región frontal, hemisferio afectado, beta	12
	Región central, hemisferio afectado, beta	13
	Región temporal, hemisferio afectado, beta	14
	Región parietal, hemisferio afectado, beta	15
	Región frontal, sagital, beta	16
	Región central, sagital, beta	17
	Región parietal, sagital, beta	18
	Región frontal, hemisferio no afectado, beta	19
	Región central, hemisferio no afectado, beta	20
	Región temporal, hemisferio no afectado, beta	21
	Región parietal, hemisferio no afectado, beta	22
Coherencia espectral	Coherencia frontal-central, hemisferio afectado, alfa	23
	Coherencia frontal-temporal, hemisferio afectado, alfa	24
	Coherencia frontal-parietal, hemisferio afectado, alfa	25
	Coherencia central-temporal, hemisferio afectado, alfa	26
	Coherencia central-parietal, hemisferio afectado, alfa	27
	Coherencia temporal-parietal, hemisferio afectado, alfa	28
	Coherencia frontal-central, hemisferio no afectado, alfa	29
	Coherencia frontal-temporal, hemisferio no afectado, alfa	30
	Coherencia, frontal-parietal, hemisferio no afectado, alfa	31

	Coherencia central-temporal, hemisferio no afectado, alfa	32
	Coherencia central-parietal, hemisferio no afectado, alfa	33
	Coherencia temporal-parietal, hemisferio no afectado, alfa	34
	Coherencia frontal-central, hemisferio afectado, beta	35
	Coherencia frontal-temporal, hemisferio afectado, beta	36
	Coherencia frontal-parietal, hemisferio afectado, beta	37
	Coherencia central-temporal, hemisferio afectado, beta	38
	Coherencia central-parietal, hemisferio afectado, beta	39
	Coherencia temporal-parietal, hemisferio afectado, beta	40
	Coherencia frontal-central, hemisferio no afectado, beta	41
	Coherencia frontal-temporal, hemisferio no afectado, beta	42
	Coherencia frontal-parietal, hemisferio no afectado, beta	43
	Coherencia central-temporal, hemisferio no afectado, beta	44
	Coherencia central-parietal, hemisferio no afectado, beta	45
	Coherencia temporal-parietal, hemisferio no afectado, beta	46
	Amplitud hemisferio afectado	47
	Latencia hemisferio afectado	48
TMS	Amplitud hemisferio no afectado	49
	Latencia hemisferio no afectado	50
Fuerza	Dinamometría	51
Superior	Pinchometría	52

En la Figura 12 se muestra la matriz formada con el coeficiente de correlación de Spearman entre las 52 variables obtenidas. Se puede observar que la ERD/ERS en alfa presentó mayor correlación con variables de ERD/ERS en alfa (38 combinaciones de variables correlacionadas significativamente), seguida de ERD/ERS en beta (16), TMS (9), coherencia en alfa (7), coherencia en beta (7), y fuerza de miembro superior (3). La ERD/ERS en beta presentó mayor correlación con variables de ERD/ERS en beta (29), seguido por ERD/ERS en alfa (16), coherencia en beta (5), TMS (3), fuerza de miembro superior (3) y coherencia en alfa (1). La coherencia en alfa presentó mayor correlación con variables de coherencia en alfa (16), seguido por coherencia en beta (9), ERD/ERS en alfa (7), TMS (2), ERD/ERS en beta (1) y fuerza de miembro superior (0). La coherencia en beta presentó mayor correlación con variables de coherencia en beta (20), seguido por coherencia en alfa (9), ERD/ERS en alfa (8), ERD/ERS en beta (5), TMS (2), fuerza de miembro superior (2). Las variables derivadas de TMS presentaron mayor correlación con variables de ERD/ERS en alfa (9), seguido por ERD/ERS en beta (3), TMS (2), coherencia en beta (2), coherencia en alfa (2) y fuerza superior (0). Finalmente, las variables de fuerza superior mostraron correlación con un número mayor de variables derivadas de ERD/ERS en alfa (3), ERD/ERS en beta (3), coherencia en beta (2), fuerza (1), y no se observaron correlaciones entre variables derivadas de la coherencia en alfa con variables derivadas de fuerza.



**Figura 12. Coeficiente de correlación entre las variables derivadas de mediciones fisiológicas. Una tonalidad más azul oscuro muestra una correlación inversa más pronunciada (coeficiente de correlación cercano a -1). Una tonalidad más amarilla clara muestra una correlación directa más pronunciada (coeficiente de correlación cercano a 1). NA significa que no aplica, ya que la correlación no fue estadísticamente significativa, y se indica con coloración verde. Cada variable puede ser reconocida por medio de su identificador numérico expresado en la Tabla 18.**

En las Ecuaciones 46 y 47 se pueden observar los modelos lineales obtenidos mediante regresión tipo “stepwise” para asociar la ganancia de FMA-UE y ARAT, respectivamente, con las variables de ERD/ERS, coherencia, TMS y fuerza de miembro superior. Sólo se presentan los modelos con la mayor significancia estadística (valor de “p” más pequeño) cuyas variables incluidas no presentaron una correlación de Spearman significativa ( $p < .05$ ), es decir, que cumplen con el criterio de independencia lineal.

En la Ecuación 46 puede observarse el modelo obtenido para FMA-UE, el cual tuvo una significancia de  $p < 0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 0.9999. El modelo incluye variables derivadas de diferencias de ERD/ERS en alfa (2), ERD/ERS en beta (1), coherencia en alfa (1) y coherencia en beta (2). El modelo sugiere que existe una asociación proporcional entre menor activación en la región central del hemisferio afectado en alfa, temporal del hemisferio afectado en beta, mayor conectividad entre áreas frontales y parietales del hemisferio afectado en alfa, entre áreas centrales y parietales del hemisferio no afectado en beta, combinado con una mayor activación en la región frontal sagital en alfa, y una menor conectividad entre áreas centrales y temporales del hemisferio no afectado en beta. La ordenada al origen indica que, si no existen cambios a lo largo de la intervención en las regiones corticales del modelo, prácticamente no existirán cambios en la recuperación motora del miembro superior.

$$FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = (20.4[20,20.7])(\Delta C_{HA_\alpha}) \dots \quad (46)$$

$$\begin{aligned}
& -(12.2[-12.5, -11.97])(\Delta F_{z,\alpha}) + (10.9[10.4, 11.5])(\Delta T_{HA,\beta}) \dots \\
& +(6.7[6.2, 7.3])(\Delta Coh_{F_{HA}/P_{HA}\alpha}) - (12.8[-13.3, -12.3])(\Delta Coh_{C_{HN}/T_{HN}\beta}) \dots \\
& \quad + (1.7[1.2, 2.1])(\Delta Coh_{C_{HN}/P_{HN}\beta}) - 0.44
\end{aligned}$$

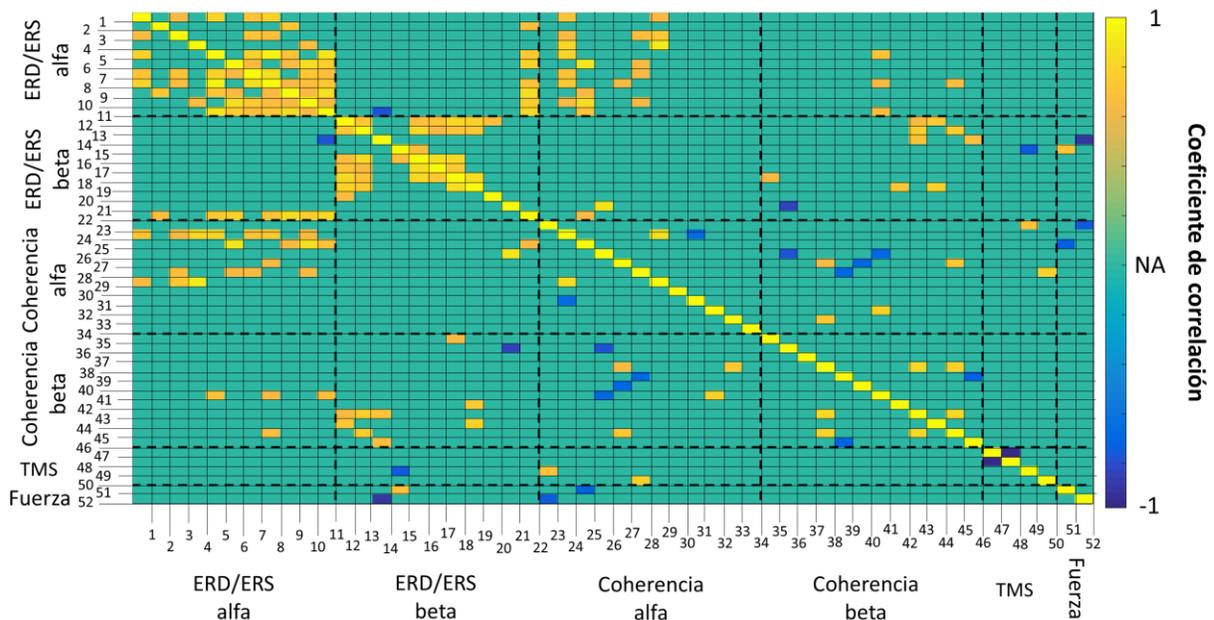
En la Ecuación 47 puede observarse el modelo obtenido para ARAT, el cual tuvo una significancia de  $p < 0.0001$ , y un  $R^2$  ajustado de 1. El modelo incluye variables derivadas de ERD/ERS en alfa (1), ERD/ERS en beta (1), coherencia en alfa (4) y coherencia en beta (1). El modelo sugiere una asociación entre menor activación en la región central del hemisferio no afectado en alfa, de la región frontal en el hemisferio no afectado en beta, mayor conectividad en las regiones frontal con central en alfa, frontal con temporal en alfa del hemisferio afectado, mayor conectividad entre las regiones temporal y parietal del hemisferio no afectado en beta, combinado con menor conectividad de las regiones centrales con temporales en alfa y frontales con centrales en alfa del hemisferio no afectado. La ordenada al origen sugiere que, si no se presentan cambios en las variables incluidas en el modelo, se observará en los pacientes una recuperación de alrededor de 6 puntos de la prueba de ARAT.

$$\begin{aligned}
ARAT_{post} - ARAT_{pre} = & +(20.5[20.5, 20.55])(\Delta C_{HN,\alpha}) \dots \tag{47} \\
& +(13.3[13.21, 13.33])(\Delta F_{HN,\beta}) + (39[38.9, 39.09])(\Delta Coh_{F_{HA}/C_{HA}\alpha}) \dots \\
& +(1.2[1.19, 1.26])(\Delta Coh_{F_{HA}/T_{HA}\alpha}) - (24.7[-24.78, 24.7])(\Delta Coh_{C_{HA}/T_{HA}\alpha}) \dots \\
& -(18.7[-18.78, -18.67])(\Delta Coh_{F_{HN}/C_{HN}\alpha}) + (18.06[18.02, 18.09])(\Delta Coh_{T_{HN}/P_{HN}\beta}) \dots \\
& \quad + 5.53
\end{aligned}$$

#### 4.12 Pronóstico de recuperación motora por medio de variables fisiológicas

En la Figura 13 se muestran las correlaciones de Spearman entre las 52 variables analizadas medidas en la pre-terapia. Se puede observar que las variables que presentaron una mayor correlación entre ellas fueron las derivadas de ERD/ERS en alfa consigo mismas, ya que presentaron correlaciones significativas entre 25 de 55 variables. El siguiente conjunto de variables que tuvo una mayor asociación entre sí, fueron las variables de coherencia en alfa con ERD/ERS en alfa, que presentaron correlaciones entre 19 de 132 variables. Seguido por variables de ERD/ERS beta entre sí mismas con 15 de 55 variables, todas presentando

una correlación directa. La mayor parte de variables que presentaron una correlación significativa con otras variables, tuvieron una correlación directa, y una menor proporción una correlación inversa.



**Figura 13. Coeficiente de correlación entre las variables. Una tonalidad más azul oscuro muestra una correlación inversa más pronunciada (coeficiente de correlación cercano a -1). Una tonalidad más amarilla clara muestra una correlación directa más pronunciada (coeficiente de correlación cercano a 1). NA significa que no aplica, ya que la correlación no fue estadísticamente significativa, y se indica con coloración verde. Cada variable puede ser reconocida por medio de su identificador numérico expresado en la Tabla 18.**

En las Ecuaciones 48 y 49 se pueden observar los modelos lineales obtenidos mediante regresión tipo “stepwise” para asociar los cambios de pre-terapia a post-terapia2 de FMA-UE y ARAT, respectivamente, con las variables de ERD/ERS, coherencia, TMS y fuerza de miembro superior obtenidas durante la pre-terapia. Sólo se presenta el modelo con la mayor significancia estadística (valor de “p” más pequeño) cuyas variables incluidas no presentaron una correlación de Spearman significativa ( $p < .05$ ) entre ellas, es decir, que cumplen con el criterio de independencia lineal.

En la Ecuación 48 puede observarse el modelo obtenido para FMA-UE, el cual tuvo una significancia de  $p < 0.0001$ , con un  $R^2$  ajustado de 1. Se puede inferir, por el modelo, que una mayor activación en las regiones central del hemisferio afectado y parietal del hemisferio no afectado, ambas en beta, combinada con mayor conectividad entre regiones frontales y temporales del hemisferio no afectado en alfa, central con temporal y temporal con parietal, del hemisferio afectado en beta, frontal con central del hemisferio no afectado en beta y mayor latencia en MEPs del hemisferio no afectado, están asociadas con una mayor recuperación medida con la prueba de FMA-UE. La ordenada al origen, indica que, si no se presentan estas activaciones, conectividad funcional y mayor latencia de la vía corticoespinal en el hemisferio no afectado, los pacientes presentarán un decremento significativo en sus mediciones de post-terapia2 de FMA-UE.

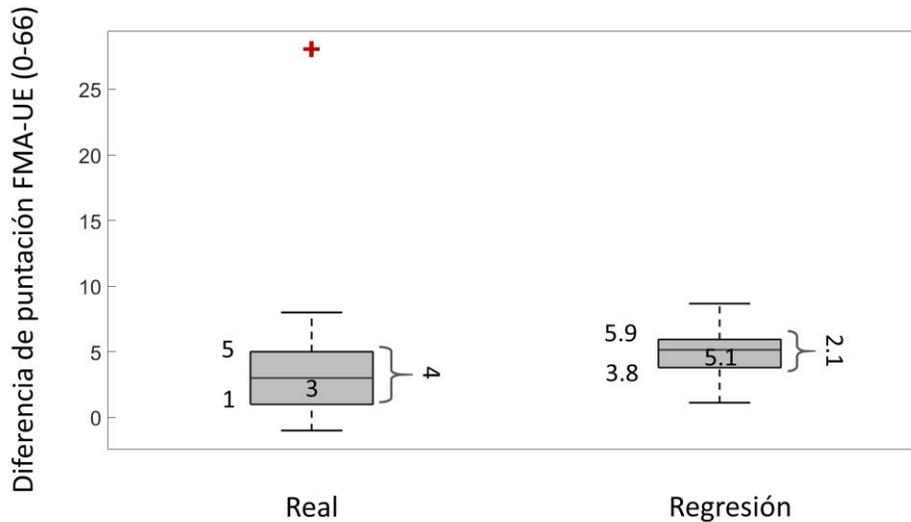
$$\begin{aligned}
FMA-UE_{postBCI} - FMA-UE_{preBCI} = & -(33.8[-33.9, -33.7])(C_{HA_\beta}) \dots \quad (48) \\
& -(2.5[-2.6, -2.4])(P_{HN_\beta}) + (5.1[5.06, 5.2])(Coh_{F_{HN}/T_{HN\alpha}}) \dots \\
& +(9.7[9.6, 9.8])(Coh_{C_{HA}/T_{HA\beta}}) + (26.8[26.7, 26.9])(Coh_{T_{HA}/P_{HA\beta}}) \dots \\
& +(29.3[29.2, 29.4])(Coh_{F_{HN}/C_{HN\beta}}) + (0.43[0.42, 0.43])(Lat_{HN}) - 23.9
\end{aligned}$$

La Ecuación 49 muestra el modelo lineal que asocia la recuperación del miembro superior medida por ARAT con las variables derivadas de mediciones fisiológicas en la pre-terapia. Este modelo tuvo una significancia estadística de 1.86e-07, y un R<sup>2</sup> ajustado de 1. El modelo implica que, si en la valoración pre-terapia se registra una activación en la región parietal del hemisferio afectado en alfa, menor activación de la región frontal sagital en alfa y temporal del hemisferio no afectado en beta, combinado con una menor conectividad funcional de áreas centrales y parietales en alfa, frontales y parietales en beta y una mayor latencia en MEPs del hemisferio no afectado, se tendrá una mayor recuperación medida por la escala de ARAT. La ordenada al origen de -24.68, indica que, si no se presentan estos valores en las variables en la pre-terapia incluidas en el modelo, se tendrá un descenso en la función motora de alrededor de 25 puntos de la escala, en las mediciones post-terapia2.

$$\begin{aligned}
ARAT_{post} - ARAT_{pre} = & -(32.5[-32.9, -32])(P_{HA_\alpha}) \dots \quad (49) \\
& +(30.2[29.8, 30.5])(F_{z_\alpha}) + (4.8[3.9, 5.7])(T_{HN_\beta}) \dots \\
& -(2.9[-3.7, -2.1])(Coh_{C_{HN}/P_{HN\alpha}}) - (60.8[-61.6, -60])(Coh_{F_{HN}/P_{HN\beta}}) \dots \\
& +(2.3[2.2, 2.3])(Lat_{HN}) - 24.68
\end{aligned}$$

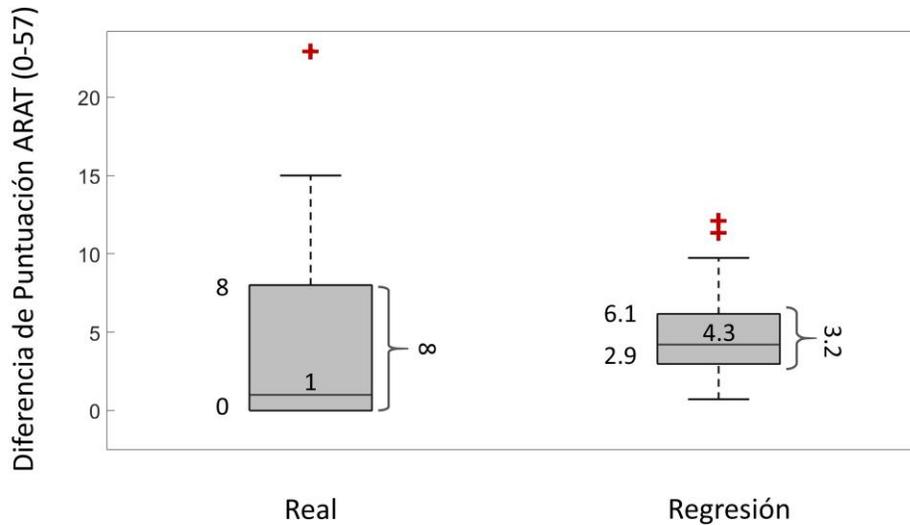
A continuación, se presentan los resultados de la predicción realizada con los ensambles de árboles de regresión. La Figura 14 muestra la distribución de valores reales y los obtenidos con el modelo de regresión para el pronóstico de las mediciones de FMA-UE. Se puede observar que la distribución obtenida por medio de regresión tiene una mediana (ganancia de 5.1 puntos de la escala) dos puntos mayor con respecto a la mediana de los valores reales (ganancia de 3 puntos de la escala). La diferencia entre las medianas de los valores reales y los obtenidos por medio de regresión, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa (p=0.29). La potencia estadística calculada con la muestra de 30 observaciones analizadas (3 por cada uno de los 10 “Fold”) fue de 80%, y se determinó que se requieren de al menos 42 observaciones para tener una probabilidad del 90% de no cometer un error estadístico de tipo II. También se puede observar que el algoritmo de árboles de regresión subestimó la magnitud de un cambio considerado como “outlier”

de 28 puntos de FMA-UE. La variabilidad de la distribución de valores de regresión fue menor a la de los valores reales, por un poco menos de dos puntos de la escala. En general, la mayor parte de los valores obtenidos por regresión, excepto el “outlier” de 28 puntos, fueron sobrestimados con una diferencia entre 1 a 2 puntos de la escala.



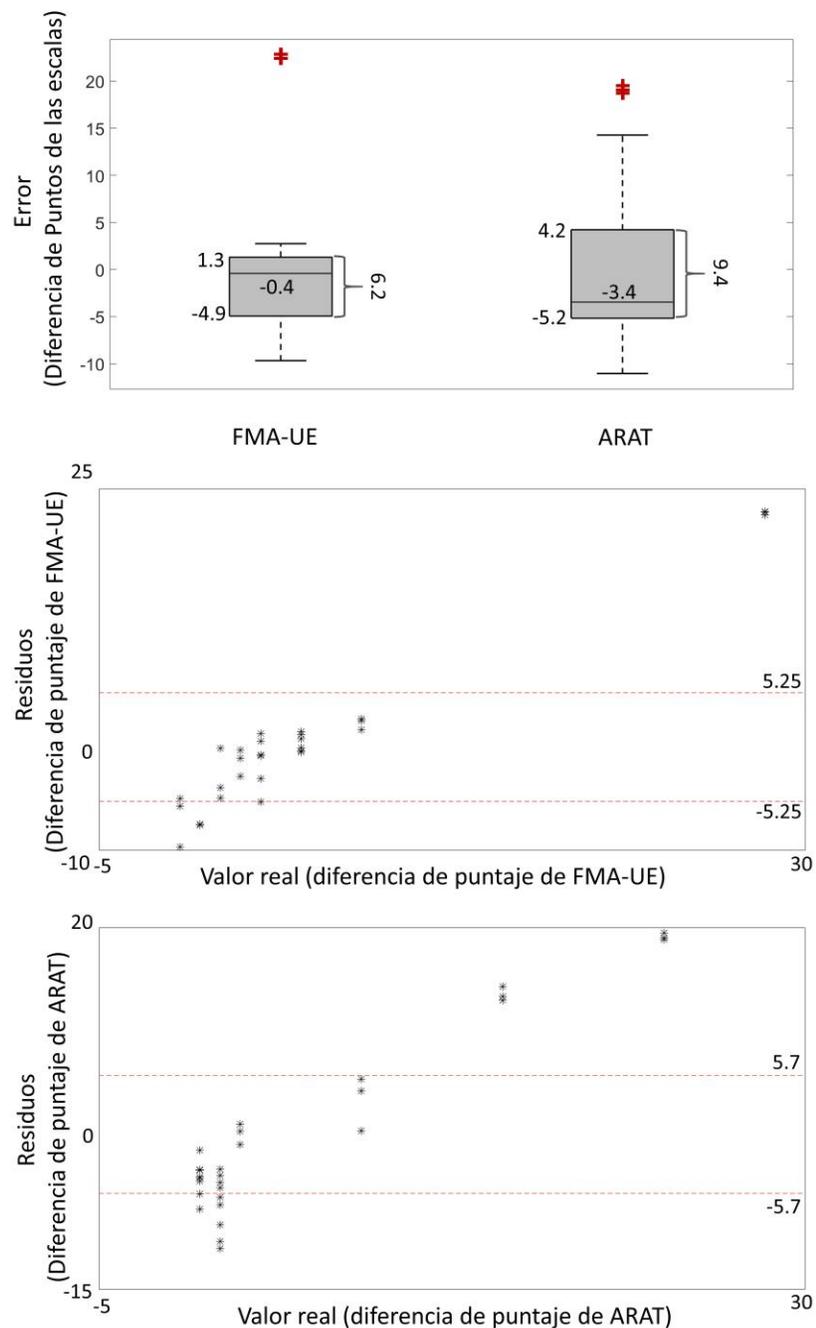
**Figura 14. Comparación de la diferencia entre post-terapia2 menos pre-terapia de los puntajes FMA-UE reales contra los obtenidos por medio de una regresión usando un ensamble de árboles de regresión. Las cruces en color rojo representan “outliers”. La mediana se muestra dentro de las cajas, el rango intercuartil a la derecha y los primeros y terceros cuartiles a la izquierda de las cajas.**

En la Figura 15 se muestra la distribución de las diferencias entre las mediciones de ARAT reales, y las obtenidas mediante el ensamble de árboles de regresión. Se puede observar que la distribución obtenida por medio de regresión tiene una mediana (ganancia de 4.3 puntos de la escala), alejada en poco más de 3 puntos de ganancia de los valores reales (ganancia de 1 punto de la escala). La diferencia entre las medianas de los valores reales y los obtenidos por medio de regresión, no fue estadísticamente significativa ( $p=0.5$ ). La potencia estadística calculada con la muestra de 30 observaciones analizadas (3 por cada uno de los 10 “Fold”), fue de 80%, y se determinó que se requieren de al menos 42 observaciones para tener una probabilidad del 90% de no cometer un error estadístico de tipo II. También se puede observar que el algoritmo de árboles de regresión subestimó la magnitud de un cambio considerado como “outlier” de 23 puntos de ARAT. La variabilidad de la distribución de valores de regresión fue menor a la de los valores reales por 5 puntos de la escala. En general, la mayor parte de los valores obtenidos por regresión se encontraron dentro de la distribución de los valores reales.



**Figura 15. Comparación de la diferencia entre post-terapia2 menos pre-terapia de los puntajes ARAT reales contra los obtenidos por medio de una regresión usando un ensamble de árboles de regresión. Las cruces en color rojo representan “outliers”. La mediana se muestra dentro de las cajas, el rango intercuartil a la derecha y los primeros y terceros cuartiles a la izquierda de las cajas.**

La Figura 16 muestra las distribuciones de los errores para FMA-UE y para ARAT, así como las gráficas de residuos. La mediana de FMA-UE implica que el algoritmo de árboles de regresión utilizado tuvo una tendencia a sobrestimar menos de un punto de la escala de FMA-UE. El rango intercuartil infiere que, en la mayor parte de las observaciones, el algoritmo de ensamble de árboles de regresión tendió a sobrestimar la recuperación hasta en 4.9 puntos y subestimo en menor grado la recuperación en 1.3 puntos. Los outliers positivos del error de FMA-UE indicaron que en las observaciones en las que el algoritmo de ensamble de árboles de regresión cometió los mayores errores, ocurrió una subestimación de la recuperación real del paciente (esto también pudo observarse en la gráfica de residuos). Para el caso de la predicción de ARAT, la mediana del error absoluto mostró que el algoritmo tuvo una tendencia a sobrestimar, por 3 puntos de la escala, la recuperación de los pacientes. El rango intercuartil infirió una tendencia a sobreestimar hasta en 5.2 puntos la recuperación, y en la posibilidad de subestimar en 4.2 puntos la recuperación medida con ARAT. La totalidad de errores marcados como “outliers” indicaron que, para mediciones consideradas como “outliers”, el algoritmo propuesto subestimó en gran medida la recuperación de los pacientes medida con ARAT (también observable en las gráficas de residuos). Los residuos muestran que para FMA-UE y para ARAT la mayor parte de las predicciones tuvieron un error menor a la diferencia mínimamente clínicamente significativa. También se observa que los errores de predicción más altos ocurrieron por una subestimación de la recuperación.

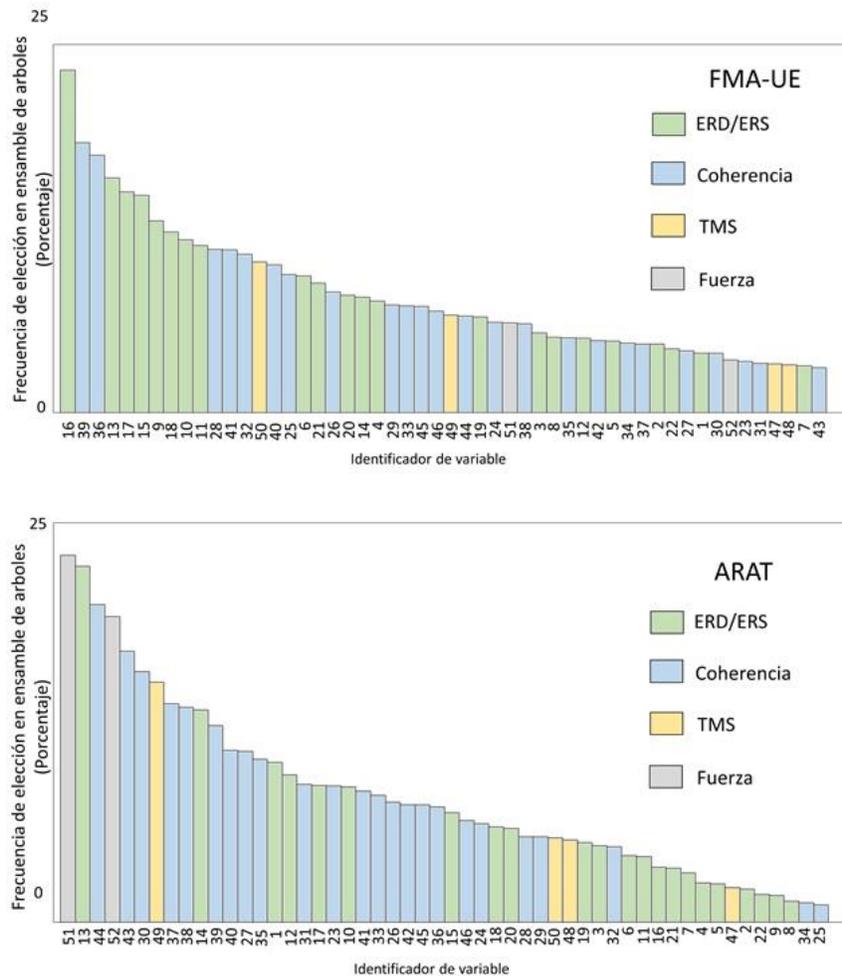


**Figura 16. Distribución de errores absolutos entre la puntuación de las escalas FMA-UE y ARAT obtenidos a partir de un algoritmo de ensamble de árboles de regresión y los puntajes reales. Las medianas se muestran dentro de las cajas, el rango intercuartil fuera de ellas (derecha), así como el primer y el tercer cuartil (izquierda), y los “outliers” se muestran como cruces en color rojo. Las gráficas de residuos muestran, con líneas punteadas, los valores de ganancia mínimamente clínicamente significativa para FMA-UE y para ARAT.**

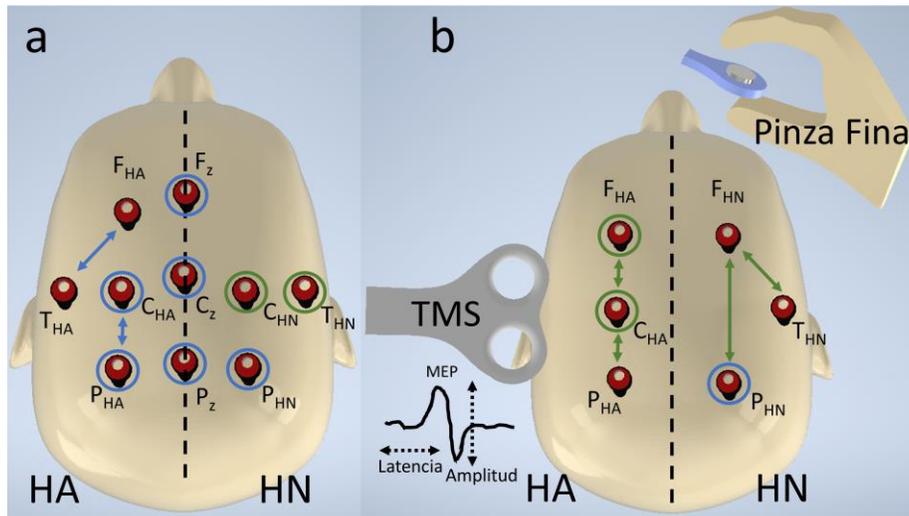
La Figura 17 muestra la frecuencia de las variables que fueron elegidas para determinar el punto de división en los nodos de los árboles de regresión, considerando todas las iteraciones de la validación cruzada. Una mayor frecuencia de selección de una variable significa que tuvo una mayor probabilidad de ser elegida para separar los datos y formar nodos internos o terminales en los árboles. Esto se podría proponer como una

medida de la aptitud de las variables para poder mejorar la predicción de la recuperación motora del miembro superior en los pacientes con el ensamble de árboles de regresión propuesto.

Para predecir los cambios de FMA-UE, las 10 variables que tuvieron una mayor probabilidad de ser seleccionadas fueron en su mayoría activaciones corticales en regiones de la corteza somatosensorial, en ambos hemisferios y en la región sagital. Por el contrario, las 10 variables que tuvieron una menor probabilidad de ser seleccionadas para predecir la recuperación medida con FMA-UE fueron las características de MEPs registradas en el HA, la fuerza de pinza fina, activaciones corticales en regiones frontales, centrales y parietales, y conectividad entre regiones frontales, centrales y temporales medidas en ambos hemisferios. Una representación gráfica de las variables con mayor y menor probabilidad de ser usadas en los nodos de los modelos para predecir cambios en FMA-UE, pueden observarse en la Figura 18.

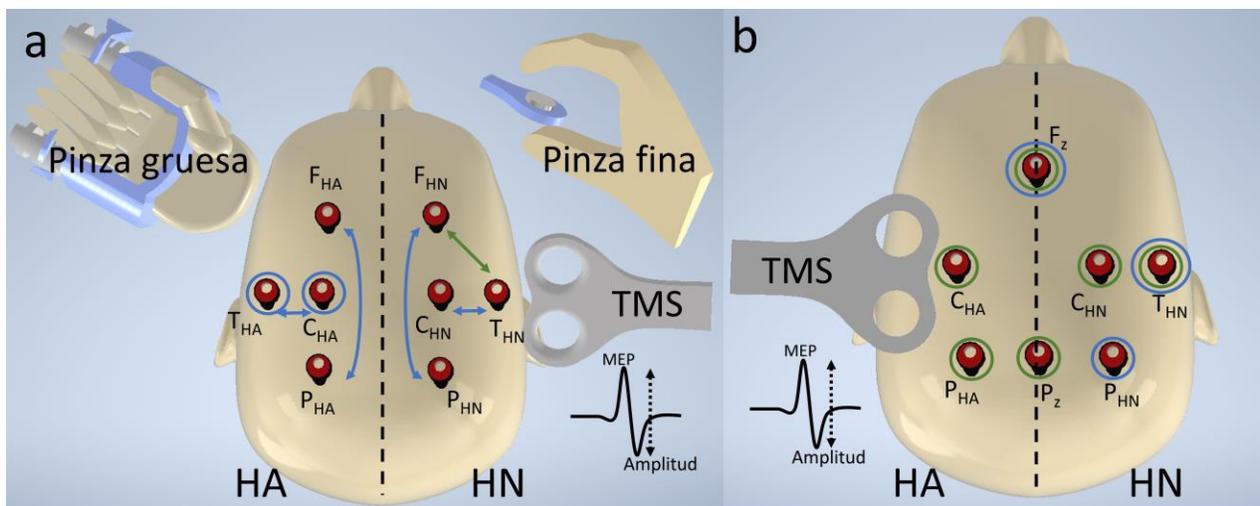


**Figura 17. Frecuencia de selección de las variables por el algoritmo de árboles de regresión implementado como se explica en el pseudocódigo de la Tabla 4. Las variables fueron ordenadas en orden descendente, aquellas seleccionadas con una mayor frecuencia se observan a la izquierda de la gráfica. Se grafican las frecuencias de las variables tanto para predecir FMA-UE (arriba) como para predecir ARAT (abajo). Los identificadores de las variables pueden consultarse en la Tabla 18.**



**Figura 18.** Variables con mayor (a) y menor probabilidad (b) de ser elegidas en los modelos de árboles de regresión usados para predecir la recuperación motora medida con FMA-UE. Los círculos alrededor de los electrodos indican ERD/ERS y las flechas muestran la coherencia entre regiones. El color verde en círculos y flechas indica que la variable fue calculada en alfa y el azul indica cálculos en beta.

Para predecir los cambios de ARAT, las 10 variables que tuvieron una mayor probabilidad de ser seleccionadas fueron la fuerza de pinza gruesa y fina, la amplitud de MEPs registrados en el HN, activaciones corticales en beta de regiones centrales y temporales del HA y la conectividad entre regiones corticales de ambos hemisferios. Por el contrario, las 10 variables que menor aportación realizaron a la predicción de ARAT fueron la amplitud de MEPs del HA y las activaciones corticales en la región somatosensorial de ambos hemisferios. Las variables con mayor y menor probabilidad de ser usadas en los nodos de los modelos para predecir cambios en ARAT pueden observarse en la Figura 19.



**Figura 19.** Variables con mayor (a) y menor probabilidad (b) de ser elegidas en los modelos de árboles de regresión usados para predecir la recuperación motora medida con ARAT. Los círculos alrededor de los electrodos indican ERD/ERS y las flechas muestran la coherencia entre regiones. El color verde en círculos y flechas indica que la variable fue calculada en alfa y el azul indica cálculos en beta.

### 4.13 Síntesis de resultados de los análisis de asociación y pronóstico

En la Tabla 19, se muestran los resultados de los análisis de asociación entre la recuperación de la mano de los pacientes con EVC, con las tendencias de activaciones corticales medidas por medio de ERD/ERS en la inter-terapia BCI (12 sesiones). Se puede observar que solamente para las tendencias de ERD/ERS en alfa no se identificaron asociaciones con la recuperación medida con FMA-UE.

**Tabla 19. Síntesis de resultados de análisis de asociación entre tendencias de activaciones corticales con la recuperación medida con FMA-UE y ARAT en la inter-terapia BCI.**

Análisis	Variable dependiente	Variables Independientes	Variables independientes asociadas con la recuperación
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia BCI y pre-terapia BCI en FMA-UE	Pendientes de ERD/ERS en alfa en cada canal	No se presentaron variables con una asociación significativa
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia BCI y pre-terapia BCI en FMA-UE	Pendientes de ERD/ERS en beta en cada canal	Tendencia (pendiente) a una mayor activación cortical en: $C_{HA}$ , $F_z$ y $P_z$ . Tendencia a una menor activación en: $F_{HA}$ , $P_{HA}$ y $C_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia BCI y pre-terapia BCI en ARAT	Pendientes de ERD/ERS en alfa en cada canal	Tendencia a una mayor activación cortical en: $C_z$ , $P_z$ y $C_{HN}$ Tendencia a una menor activación en: $T_{HA}$ , $F_z$ y $F_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia BCI y pre-terapia BCI en ARAT	Pendientes de ERD/ERS en beta en cada canal	Tendencia a una mayor activación cortical en: $T_{HA}$ , $P_z$ , $F_{HN}$ y $T_{HN}$ Tendencia a una menor activación en: $C_{HN}$ y $P_{HN}$ .

En la Tabla 20, se muestran los resultados de los análisis de asociación entre la recuperación de la mano de los pacientes con EVC con las diferencias de activaciones corticales (ERD/ERS) entre post-terapia2 con pre-terapia. Se puede observar que, mayores activaciones corticales en regiones predominantemente centrales y parietales estuvieron asociadas con la recuperación.

**Tabla 20. Síntesis de resultados de análisis de asociación entre las diferencias de activaciones corticales medidas antes y después de la intervención con la recuperación medida con FMA-UE y ARAT.**

Análisis	Variable dependiente	Variabes Independientes	Variabes independientes asociadas con la recuperación
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	Diferencias pre-terapia y post-terapia2 en ERD/ERS en alfa de cada canal	Mayor activación cortical en: $P_{HA}$ , $P_z$ y $P_{HN}$ . Menor activación en: $T_{HA}$ , $C_{HA}$ y $F_z$ .
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	Diferencias pre-terapia y post-terapia2 en ERD/ERS en beta de cada canal	Mayor activación cortical en: $F_{HA}$ , $P_{HA}$ , y $P_{HN}$ Menor activación en: $T_{HA}$ y $C_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple "step-wise",	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	Diferencias pre-terapia y post-terapia2 en ERD/ERS en alfa de cada canal	Mayor activación cortical en: $C_z$ .
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	Diferencias pre-terapia y post-terapia2 en ERD/ERS en beta de cada canal	Mayor activación cortical en: $C_z$ y $P_{HN}$ Menor activación en: $C_{HA}$ .

En la Tabla 21, se muestran los resultados de los análisis de asociación entre la recuperación de la mano de los pacientes con EVC con la diferencia en conectividad funcional (coherencia EEG) entre post-terapia2 y pre-terapia. Se puede observar que, mayores activaciones corticales en regiones predominantemente centrales y parietales estuvieron asociadas con la recuperación.

**Tabla 21. Síntesis de resultados de análisis de asociación entre diferencias de conectividad funcional medida antes y después de la intervención con la recuperación medida con FMA-UE y ARAT**

Análisis	Variable dependiente	Variabes independientes	Variabes independientes asociadas con la recuperación
Regresión lineal múltiple "step-wise"	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia de coherencia en alfa en cada par de canales intrahemisfericos	Mayor conectividad en: $F_{HA}/P_{HA}$ , $T_{HA}/P_{HA}$ , $F_{HN}/C_{HN}$ y $F_{HN}/T_{HN}$ . Menor conectividad en: $C_{HA}/T_{HA}$ y $T_{HN}/P_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple	Diferencia post-terapia2 y pre-	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia de coherencia en beta	Mayor conectividad en: $C_{HA}/P_{HA}$ y $C_{HN}/P_{HN}$

“step-wise”	terapia de FMA-UE	en cada par de canales intrahemisfericos	Menor conectividad en: $F_{HA}/P_{HA}$ , $C_{HA}/T_{HA}$ , $F_{HN}/P_{HN}$ , $T_{HN}/P_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple “step-wise”	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia de coherencia en alfa en cada par de canales intrahemisfericos	Mayor conectividad en: $C_{HA}/T_{HA}$ , $F_{HN}/T_{HN}$ y $T_{HN}/P_{HN}$ Menor conectividad en: $T_{HA}/P_{HA}$ , $F_{HN}/C_{HN}$ , $F_{HN}/P_{HN}$ , $C_{HN}/T_{HN}$ y $C_{HN}/P_{HN}$ .
Regresión lineal múltiple “step-wise”	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia de coherencia en beta en cada par de canales intrahemisfericos	Mayor conectividad en: $F_{HA}/C_{HA}$ , $F_{HA}/T_{HA}$ , $C_{HA}/P_{HA}$ , $F_{HN}/P_{HN}$ , y $C_{HN}/T_{HN}$ Menor conectividad en: $T_{HA}/P_{HA}$ , $T_{HN}/P_{HN}$ .

- Únicamente se observó una asociación marginalmente significativa ( $p=0.071$ ) entre la recuperación medida con ARAT después de la intervención BCI con las tendencias de desempeño con la BCI por parte de los pacientes.
- No se encontraron asociaciones significativas entre la recuperación motora medida con FMA-UE o, con ARAT, con variables derivadas de TMS.
- Se observó una asociación significativa entre la recuperación motora medida con FMA-UE después de ambas intervenciones, con la diferencia post-terapia2 con respecto a la pre-terapia de la fuerza de pinza fina de la mano.

En la Tabla 22, se muestran los resultados de los análisis de asociación entre la recuperación de la mano de los pacientes con EVC con todas las variables fisiológicas obtenidas (ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior). Se puede observar que los modelos con mayor asociación con la recuperación clínica están compuestos exclusivamente por variables de activación y conectividad cortical derivadas del EEG.

**Tabla 22. Síntesis de resultados de análisis de asociación entre diferencias de las variables fisiológicas medidas antes y después de la intervención con la recuperación medida con FMA-UE y ARAT.**

Análisis	Variable dependiente	Variables independientes	Variables Independientes asociadas con la recuperación
Regresión lineal múltiple “stepwise”	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia para ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS	Mayores activaciones y conectividad en: $F_{z\alpha}$ , $F_{HA}/P_{HA}\alpha$ y $C_{HN}/P_{HN}\beta$ .

		y de fuerza de miembro superior	Menores activaciones y conectividad en: $C_{HA\alpha}$ , $T_{HA\beta}$ , $C_{HN}/T_{HN\beta}$ .
Regresión lineal múltiple “stepwise”	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	Diferencias post-terapia2 y pre-terapia para ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior	Mayores activaciones y conectividad en: $F_{HA}/C_{HA\alpha}$ , $F_{HA}/T_{HA\alpha}$ , $T_{HN}/P_{HN\beta}$ Menores activaciones y conectividad en: $C_{HN\alpha}$ , $F_{HN\beta}$ , $C_{HA}/T_{HA\alpha}$ , $F_{HN}/C_{HN\alpha}$ .

Finalmente, en la Tabla 23, se muestran los resultados de los análisis para generar biomarcadores de pronóstico de la recuperación de la mano de los pacientes con EVC, usando todas las variables fisiológicas obtenidas (ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa y beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior). Se puede observar que los modelos lineales con mayor significancia están compuestos exclusivamente por variables de activación y conectividad cortical derivadas del EEG, así como de variables derivadas de TMS. Siendo que una mayor integridad del tracto corticoespinal (medida con la latencia al estímulo de TMS), fue incluida dentro de las variables para predecir tanto FMA-UE como ARAT. Para los modelos no lineales las variables que presentaron una mayor contribución para la predicción de FMA-UE fueron derivadas exclusivamente del EEG, mientras que para la predicción de ARAT, incluyeron variables derivadas de todas las mediciones fisiológicas.

**Tabla 23. Síntesis de resultados de los análisis de pronóstico de recuperación medida con FMA-UE y ARAT medidas antes y después de la intervención. Para los modelos lineales se muestran las variables de los modelos que mejor predijeron la recuperación. Para los modelos no lineales se muestran las diez variables que fueron usadas con mayor frecuencia para la predicción.**

Análisis	Variable dependiente	Variables independientes	Variabes Independientes asociadas con la recuperación
Regresión lineal múltiple “stepwise”	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior en la pre-terapia	Mayores activaciones y conectividad en: $C_{HA\beta}$ , $P_{HN\beta}$ , $F_{HN}/T_{HN\alpha}$ , $C_{HA}/T_{HA\beta}$ , $T_{HA}/P_{HA\beta}$ y $F_{HN}/C_{HN\beta}$ Mayor latencia de MEPs registrados en el hemisferio

			no afectado.
Regresión lineal múltiple "stepwise"	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior en la pre-terapia	Mayores activaciones en: $P_{HA\alpha}$ Menores activaciones y conectividad en: $F_z\alpha$ , $T_{HN\beta}$ , $C_{HN}/P_{HN\alpha}$ y $F_{HN}/P_{HN\beta}$ Mayor latencia de MEPs registrados en el hemisferio no afectado.
Ensamblajes de árboles de regresión	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de FMA-UE	ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior en la pre-terapia	Activaciones y conectividad en: $C_{HN\alpha}$ , $T_{HN\alpha}$ , $F_z\beta$ , $C_{HA\beta}$ , $C_z\beta$ , $P_{HA\beta}$ , $P_z\beta$ , $P_{HN\beta}$ , $F_{HA}/T_{HA\beta}$ y $C_{HA}/P_{HA\beta}$ .
	Diferencia post-terapia2 y pre-terapia de ARAT	ERD/ERS en alfa y beta, coherencia en alfa beta, variables derivadas de TMS y de fuerza de miembro superior en la pre-terapia	Activaciones y conectividad en: $T_{HA\beta}$ , $C_{HA\beta}$ , $T_{HA}/C_{HA\beta}$ , $F_{HA}/P_{HA\beta}$ , $F_{HN}/P_{HN\beta}$ , $C_{HN}/T_{HN\beta}$ y $F_{HN}/T_{HN\alpha}$ Fuerza de pinza gruesa y fina, y amplitud de MEPs en el hemisferio no afectado.

## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 Pruebas clínicas

El promedio de los valores basales (pre-terapia) de la escala de FMA-UE ( $17.5 \pm 15.3$ , el 26% del valor de máxima recuperación de la escala), de ARAT ( $4.3 \pm 6.4$ , el 7.7% de valor de máxima recuperación de la escala) y de la CIF ( $3.2 \pm 0.6$ , el 40% del valor de máxima recuperación de la escala), indican que la mayor parte de la muestra de pacientes presentaba afectaciones motoras severas en su miembro superior al inicio de su participación dentro del estudio. Esto es importante debido a que afectaciones motoras severas se han asociado con un peor pronóstico de recuperación en pacientes con EVC [83,84], por lo que se podía esperar que la mayor parte de los pacientes presentaran poca o ninguna recuperación motora después de la intervención. Sin embargo, después de la intervención los pacientes presentaron en promedio una función motora del miembro superior estadísticamente más alta en comparación con la presentada en la línea base, de acuerdo con las escalas de FMA-UE y de ARAT. Para la escala de la CIF esta diferencia no fue significativa, probablemente debido a que la CIF tiene menor sensibilidad que las escalas de FMA-UE y ARAT, ya que únicamente cuenta con 5 valores para graduar la recuperación, mientras que la FMA-UE cuenta con 66 y la ARAT con 57. Por lo tanto, puede ser que la CIF no tenga la sensibilidad suficiente como para poder detectar cambios de recuperación motora del miembro inferior de los pacientes durante terapias de un mes, como las efectuadas en el presente protocolo.

No existieron diferencias significativas de recuperación motora del miembro superior después de la post-terapia1 de acuerdo con las escalas clínicas de Fugl-Meyer y de ARAT. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas entre las mediciones pre-terapia y la post-terapia2. Estas observaciones coinciden con la literatura que indica que, una recuperación motora en la EVC es más probable conforme se aumente el periodo temporal en el cual los pacientes reciben terapias, como fue concluido por Lohse et al. [85]. Es interesante que después de un mes de terapia no haya existido una diferencia significativa en la recuperación del miembro superior de pacientes con EVC, mientras que sí se encontró, después de otro mes de terapia. Albert et al. en un estudio controlado y aleatorizado que evaluó la efectividad de una terapia robótica en el miembro superior de pacientes con EVC, también reportaron mayores ganancias de FMA-UE después de 3 meses de terapia, en comparación con 1 mes de terapia [86]. Adicionalmente, Ang et al. [28] también reportaron ganancias progresivas en la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC intervenidos con una BCI acoplada a un sistema robótico, a lo largo de 2 meses de rehabilitación. La falta de diferencias significativas entre las mediciones post-terapia1 y post-terapia2, puede ser debida a la muestra del estudio (10 pacientes). Esto debido a que con la muestra actual se calcula que se requiere

información de la recuperación de al menos 9,000 pacientes para tener una potencia estadística del 60%. Otra razón para la falta de diferencias significativas entre post-terapia1 y post-terapia2, puede ser el efecto de la BCI en la neuroplasticidad de los pacientes. Ya que esta puede ser mayor en el primer mes de terapia y menor en mediciones subsecuentes, debido a mecanismos como la habituación de los pacientes a la tarea de IM de su mano. Este menor efecto de un intervalo de tiempo de terapia con una BCI en comparación con otro intervalo de terapia realizado anteriormente con la misma BCI, también fue reportado por Ang et al., quienes encontraron una ganancia de 5.8 en promedio en FMA-UE a las tres semanas de terapia, mientras que la ganancia a las 6 semanas fue de 7.2 (5.8 puntos de diferencia con respecto a la línea base a 3 semanas y 1.4 de 3 semanas a 6 semanas) [28]. Por lo que, aunque se pueden tener ganancias con respecto a la línea base con un sistema BCI a los 2 meses de la terapia, en el primer mes de la terapia la evidencia de este y otros estudios apunta a que estas ganancias serán mayores, y el efecto acumulado de otro mes de terapia en la recuperación motora del miembro superior podría ser menor al efecto del primer mes, al menos en una muestra pequeña de pacientes.

El orden de las terapias también podría ser una variable de consideración en los resultados de las evaluaciones clínicas. Es importante mencionar que por razones éticas (no es ético restringir tratamiento a un paciente con EVC en estadio subagudo) no fue posible implementar un periodo temporal entre la terapia BCI y la convencional (periodo “washout”), en el cual los pacientes no recibieran tratamiento. Esto permitiría reducir la posibilidad de efectos en la neuroplasticidad ocasionados por la primera terapia, que pudieran influir en los resultados de la segunda terapia. Por lo tanto, el orden de las terapias podría ocasionar un incremento en la variabilidad de los resultados analizados. Esto ha sido poco explorado, ya que los estudios clínicos en pacientes con EVC usando intervenciones basadas en BCI, no han usado este tipo de diseño experimental [87]. Sin embargo, al menos con la muestra analizada en este trabajo, la diferencia en la recuperación entre los pacientes que primero recibieron la terapia BCI, con respecto a la observada en los pacientes que primero recibieron la convencional, no fue significativa ( $p=0.36$ ). Por lo que se puede inferir que, aunque el orden de las terapias podría añadir variabilidad a los valores de recuperación del miembro superior, este efecto pudo no haber sido la fuente principal de variabilidad dentro de la muestra observada.

El tiempo de evolución de la EVC, con respecto al inicio de la intervención terapéutica, es otro factor que pudo haber ejercido influencia en los resultados de las pruebas clínicas. Ya que se ha reportado que los pacientes que reciben una intervención terapéutica en las etapas agudas y subagudas de la EVC, tendrán mayor probabilidad de presentar procesos de neuroplasticidad y, por lo tanto, de recuperación motora. Por ejemplo, se ha reportado que en un grupo de 34 pacientes, la mayor parte de las ganancias en recuperación se pudieron observar a los 1.5 meses después del inicio de la EVC, aunque aún es probable observar cambios significativos en la función motora hasta los 18 meses del inicio de la EVC, es decir,

primordialmente las etapas agudas y subagudas [88]. En otro estudio con una mayor muestra, 969 pacientes, se observó que los pacientes obtenían mayores ganancias de recuperación motora, entre más temprana fuera su rehabilitación con respecto del inicio de la EVC [89]. Por lo que se puede inferir que el tiempo en el cual los pacientes inician su terapia puede ser un factor determinante para encontrar una diferencia significativa en la recuperación. Los pacientes incluidos en este trabajo se encontraban en la etapa de la enfermedad denominada como subaguda, y aunque ninguno tuvo más de 12 meses de evolución al ser incluidos en el estudio, algunos pacientes se encontraban más cercanos al año desde el inicio de su EVC (etapa crónica), y otros más cercanos al inicio de su EVC (etapa aguda).

La edad de los pacientes es otro factor que también pudo tener un efecto en la recuperación funcional. Los pacientes presentaron una edad promedio de casi 60 años, y se ha asociado una mayor edad con una menor probabilidad de recuperar la función motora. Un ejemplo de esta asociación entre la edad y la recuperación motora fue reportado en 200 pacientes, en un estudio donde modelos matemáticos pudieron predecir la recuperación en la etapa subaguda de los pacientes, usando una combinación de edad y severidad de la discapacidad de miembro superior al inicio de la EVC [90]. Sin embargo, en este estudio se puede observar que pacientes de edad avanzada tuvieron una recuperación heterogénea, ya que el paciente 11P de 76 años tuvo una recuperación considerable de 5 puntos de FMA-UE y 8 puntos de ARAT; mientras que, el paciente de mayor edad 3P del estudio, prácticamente no presentó cambios en la funcionalidad del miembro superior; y, finalmente, el tercer paciente de mayor edad 10P, tuvo cambios medibles en FMA-UE pero no en ARAT. Esto concuerda con lo observado por Kugler et al. en una muestra de 2,219 pacientes en estado agudo, en la cual, aunque los pacientes menores de 55 años podían llegar a tener una mayor recuperación, en comparación con los que tenían una edad mayor, no se encontró una asociación significativa entre la edad y la recuperación motora de los pacientes [91]. Por lo que, la edad por sí misma pudiese no ser suficiente para explicar o predecir los cambios de recuperación en los pacientes.

Debido a que existieron diferencias significativas entre las mediciones de FMA-UE y ARAT de la línea base con respecto al final de los dos meses de la intervención, estas mediciones pueden ser usadas para probar herramientas que asocien, o pronostiquen, la función motora del miembro superior usando otro tipo de variables, como las obtenidas a partir de mediciones fisiológicas. Ambas escalas miden diferentes aspectos de la recuperación motora, por ejemplo, FMA-UE mide la capacidad para realizar movimientos del miembro superior, mientras que ARAT mide la capacidad para efectuar acciones como colocar objetos, que requieren la realización de prensiones manuales, por lo que cada una podría estar asociadas con diferentes variables fisiológicas. Por otro lado, la CIF presentó una baja sensibilidad (la mayor parte de los pacientes no presentaron cambios en la escala), por lo que no fue posible realizar asociaciones con variables fisiológicas.

## 5.2 Asociación de ERD/ERS inter-terapia BCI con recuperación clínica

La ERD/ERS calculada en la banda alfa y beta mostró cambios significativos a lo largo de las sesiones de la terapia BCI en la mayor parte de los canales de EEG registrados (Figura 5). Esto muestra que pueden existir cambios en las activaciones corticales en diferentes regiones a lo largo de una terapia con una BCI, lo cual sugiere que estos cambios pueden estar relacionados con procesos de neuroplasticidad.

Las activaciones corticales estimadas con la ERD/ERS de las mediciones inter-terapia BCI presentaron tendencias con una asociación significativa con el tiempo desde el inicio de la terapia, en beta se observó para un mayor número de canales y pacientes, y en alfa se observó en menor proporción (Tablas 9 y 10). Esto puede sugerir que la ERD/ERS en beta puede tener una mayor asociación con procesos de neuroplasticidad que se suscitan a lo largo del tiempo de recuperación de los pacientes. Aunque otros estudios, como el de Bartur et al., han sugerido que existe una asociación entre las activaciones en alfa y beta durante tareas relacionadas con el movimiento, con la recuperación motora del miembro superior, estas observaciones han sido analizadas a partir de una sola sesión de registro de EEG [92]. Por lo que, analizar las activaciones corticales durante una terapia y su relación con la recuperación de manera longitudinal, puede proveer mayor información y, en un futuro, justificar la realización de los registros del EEG en los pacientes con EVC a lo largo de su proceso de rehabilitación. Lo cual se facilita si son terapias con BCI, puesto que basan su funcionamiento en la adquisición de señales de EEG.

La ERD/ERS en alfa calculada en las 12 sesiones de terapia con la BCI, no fue asociada de forma significativa con la recuperación motora medida con FMA-UE. Sin embargo, sí se observó una asociación significativa entre la ERD/ERS en alfa a lo largo de la terapia BCI con ARAT. Una explicación a esto puede ser que FMA-UE mide la capacidad de los pacientes para realizar movimientos, mientras que ARAT evalúa la capacidad de hacer tareas que requieren sujeción con la pinza gruesa y fina [39,44]. Por lo que, los cambios longitudinales en la activación cortical pueden estar asociados en mayor grado con ARAT, ya que reflejan la capacidad de los pacientes de realizar tareas similares a las requeridas en la vida diaria, y no únicamente con la capacidad de realizar movimientos con su extremidad superior. Además, los modelos de regresión previamente calculados con 9 pacientes, antes de completar la muestra experimental, apoyan la hipótesis de que las activaciones longitudinales en alfa tienen poca asociación con FMA-UE, ya que el modelo contaba con una significancia menor a la recomendada [58]. Esto fue discutido en el artículo que reporta a 9 pacientes [82] argumentando una asociación con la recuperación moderada a débil.

Las tendencias de ERD/ERS a lo largo de las sesiones para beta presentaron asociaciones significativas con la recuperación después de la terapia BCI medida tanto con FMA-UE y con ARAT (Ecuaciones 35 y 38). Cabe recordar que, los modelos con 9 pacientes también presentaron asociaciones significativas con FMA-UE y

ARAT en beta [82]. Esto puede ser debido a que las tendencias de ERD/ERS en beta presentaron una asociación lineal con el tiempo desde la lesión para un mayor número de canales de EEG y pacientes en comparación con alfa (Tablas 9 y 10). Una posible explicación para esto es que se ha reportado, en un análisis detallado de cambios en ERD/ERS en alfa y beta durante tareas asociadas al movimiento, que durante el movimiento pasivo y la IM una mayor ERD en beta puede relacionarse con el procesamiento de información propioceptiva, en mayor grado que alfa. Los autores del estudio sugirieron que esto es ocasionado por una mayor actividad de inhibición durante la tarea relacionada con el movimiento modulada por información sensorial [93]. Una mayor asociación de cambios en beta con la recuperación de los pacientes, también puede ser debido a que beta se ha relacionado con el funcionamiento de redes neuronales que propagan actividad a lo largo de la corteza motora primaria y los músculos [94]. Por lo tanto, es posible que una mayor asociación de cambios de ERD/ERS en beta con la recuperación motora sea debido a que las oscilaciones en esta frecuencia representan en mayor grado la información no solo de procesamiento del movimiento, sino también de la información sensorial reflejada en tareas de IM. Esta hipótesis también es reforzada por los modelos de regresión lineal calculados para alfa y beta asociados con FMA-UE. Debido a que para alfa no se encontró un modelo con una asociación significativa entre la recuperación motora medida con FMA-UE y las tendencias de ERD/ERS, mientras que sí se encontró para beta. Además, el modelo de beta para predecir recuperación medida con FMA-UE incluye a las regiones centrales de la corteza (canales  $C_{HA}$  y  $C_{HN}$ ) que se ha visto que están más asociadas con tareas motoras como la IM [20], y se puede interpretar como que una mayor actividad en el hemisferio afectado y una menor actividad en el hemisferio no afectado se asocian con mayor recuperación motora. Shiner et al. también reportaron, usando magnetoencefalografía y observaciones en la banda beta, una asociación entre mayores activaciones corticales de la corteza somatosensorial en el hemisferio afectado, en comparación con el hemisferio no afectado, con una mayor recuperación motora de pacientes con EVC [95], enfatizando la importancia de la actividad de beta en estas regiones como marcadores de recuperación motora en la EVC, como las mostradas en los modelos calculados en este trabajo.

Es interesante notar que el modelo de tendencias de ERD/ERS en alfa asoció una mayor recuperación medida con ARAT con una mayor activación en el área central no afectada, siendo esto contradictorio con observaciones efectuadas por Kaiser et al. [50] y Lotze et al. [96], que asocian menor activación en la corteza sensorial-motora no afectada con mayor recuperación motora. Sin embargo, esto puede ser explicado por el alto daño en el tracto corticoespinal de los pacientes, ya que una mayor activación en el hemisferio no afectado se ha descrito como un proceso compensatorio en pacientes con EVC que presentan un alto daño neurológico [97].

Por otro lado, el modelo de beta para predecir recuperación de acuerdo con ARAT, también incluyó tendencias de ERD/ERS en regiones centrales de la corteza sensorial-motora ( $C_{HN}$ ). Este modelo indica que una menor activación sobre la corteza sensorial-motora del hemisferio no afectado está asociada con mayor recuperación motora de la mano; mientras que no se encontró asociación entre la recuperación motora y tendencias de activación de la corteza sensorial-motora en el hemisferio afectado ( $C_{HA}$ ). Observaciones similares también han sido reportadas por Kaiser et al., ya que en su estudio reportaron que menor activación en alfa en la región central del hemisferio no afectado de 27 pacientes durante IM, presentaba una asociación significativa con una mayor recuperación, mientras que el hemisferio afectado no presentó asociaciones significativas con la recuperación [50]. Adicionalmente, Lotze et al. reportaron que una mayor integridad en el tracto cortico-espinal de pacientes con EVC que tuvieron buena recuperación, estaba asociada con menor actividad en la corteza sensorial-motora del hemisferio no afectado, medida por medio de TMS [96]. Por lo tanto, la actividad en beta en regiones de la corteza que tienen relación con procesos de movimiento parece presentar una asociación de tipo lineal con la recuperación motora medida por medio de escalas clínicas.

Cabe destacar que, en este trabajo, otras áreas de la corteza normalmente no relacionadas con procesos de movimiento también presentaron asociaciones con la recuperación motora de los pacientes, descritas por los modelos lineales. Estudios previos han propuesto que en pacientes con EVC que presentan afectaciones motoras severas, regiones de la corteza no asociadas normalmente con procesos de movimiento, como las regiones frontales y parietales pueden activarse como mecanismo de compensación [98]. Esta reorganización de la representación cortical motora también ha sido reportada por Rondina et al., ya que en su estudio se observó que una máquina de soporte vectorial incrementaba su exactitud de predecir la recuperación motora de pacientes con afectaciones motoras severas utilizando áreas más grandes de la corteza [99]. Esto podría explicar por qué los modelos incluyeron tendencias de activaciones en regiones frontales, parietales y temporales, pues se debe recordar que los pacientes participantes presentaron en su mayoría este tipo de afectación motora severa. Por lo tanto, las asociaciones en estas áreas no relacionadas directamente con la corteza somatosensorial pueden deberse a un mecanismo de neuroplasticidad de pacientes con afectaciones severas, que permite hacer más grande el área motora al incluir activaciones en regiones frontales, temporales y parietales. Esta observación puede ser apoyada por el análisis de Tang et al. en el cual se concluyó que mayor activación interhemisférica no solo en regiones de la corteza somatosensorial, sino también en la corteza premotora (más cercanas a las posiciones frontales en el EEG), estuvieron asociadas con mayor recuperación en los pacientes [100]. Además, en este mismo análisis también se concluyó que los pacientes con buena recuperación presentaron una mayor actividad en el hemisferio afectado, en comparación con el no afectado. Esto se atribuyó a un rebalanceo en la actividad

relacionada a procesos motores. Sin embargo, en los pacientes que presentaron una recuperación pobre, existió una gran variabilidad en los cambios de activaciones interhemisféricas, algunos persistieron con una mayor activación en regiones del hemisferio no afectado, en comparación con el hemisferio afectado [100]. En este mismo sentido, la evidencia proveniente de estudios de resonancia magnética funcional, una modalidad con mayor resolución espacial que el EEG, también sugiere que un aumento en el reclutamiento cortical puede evidenciar procesos de neuroplasticidad. Aunque cabe mencionar que el rol de regiones de la corteza no comúnmente asociadas al movimiento, inclusive el papel del hemisferio no afectado en la recuperación, aún no ha sido determinado con claridad como lo concluyen Guggisberg et al.; quienes realizaron un análisis de los procesos fisiológicos en el sistema nervioso central asociados con recuperación motora en la EVC, observando que para algunos pacientes parece ser un proceso compensatorio y en algunos otros, un proceso mal adaptativo [101].

### **5.3 Asociación de cambios en ERD/ERS de pre-terapia con respecto a post-terapia con la recuperación motora**

Los cambios en activaciones corticales medidas por medio del cálculo de la diferencia de ERD/ERS (Tabla 11 y Tabla 12) mostraron que en alfa (Tabla 11) el 47% de los cambios paciente/canal indicaron una menor ERD, mientras que el 53% restante indicaron una tendencia hacia una mayor ERD. Los cambios en beta (Tabla 12) mostraron que el 54% de los cambios de ERD/ERS indicaron una menor ERD, mientras que el 46% mostraron una tendencia hacia una mayor ERD. Por lo que, se puede inferir que en alfa las activaciones corticales que presentaron una mayor magnitud durante la IM tuvieron una mayor proporción, mientras que en beta las activaciones que presentaron una menor magnitud después de las intervenciones, fueron las que presentaron una mayor proporción. Bentes, et al. describieron una asociación significativa entre mayores activaciones corticales en alfa en la mayor parte de la corteza cerebral, con la recuperación motora registrada con EEG, pero los resultados observados infieren que esta tendencia puede ser muy pequeña para considerarse significativa [102]. Esto es importante ya que se puede deducir que no existe una tendencia clara, al menos no observable con la muestra analizada en el presente trabajo, sobre si hay mayores o menores activaciones en todas las zonas de la corteza, frontal, temporal, central y parietal, en alfa o beta, durante la intervención de dos meses de duración en los pacientes. Por lo que, es importante realizar un análisis que tome en cuenta las diferentes regiones de la corteza por hemisferios, para explorar una asociación de estas diferencias de activaciones corticales con la recuperación motora del miembro superior.

El análisis de asociación de ERD/ERS con la recuperación motora de la mano se muestra en las ecuaciones 36 a 39, el cual fue realizado por medio de los modelos de regresión lineal calculados para las diferencias de

alfa y beta post-terapia<sup>2</sup> con respecto a pre-terapia. El primer punto para resaltar es que se encontraron modelos con asociaciones estadísticamente significativas entre ERD/ERS en alfa y beta con las escalas de FMA-UE y ARAT. Esto implicaría que los cambios de potencia en ambas frecuencias tienen una asociación con la recuperación clínica, inclusive si esta recuperación clínica es medida con ambas escalas. Esto es importante ya que existen pocos estudios que han reportado asociaciones entre ERD/ERS y escalas clínicas. Por ejemplo, Gandolfi et al. únicamente encontraron una asociación moderada entre ERD en beta y la recuperación motora después de 7 semanas de una intervención con un robot que proporcionó movimiento pasivo a ambas manos de pacientes con EVC [103]. Aunque el tiempo de intervención en el estudio de Gandolfi et al. y el del presente trabajo fue similar (2 meses aproximadamente), en este último se utilizó una BCI para la mitad de la intervención total. Otra diferencia es que los pacientes del estudio de Gandolfi et al. no controlaron con su EEG el robot que proporcionó movimiento a sus manos. Esto pudo ocasionar que en este trabajo las activaciones corticales tuvieran mayor asociación con la recuperación motora debido a que los pacientes controlaron la BCI con estas activaciones corticales durante IM de su mano paralizada. Un estudio reciente de Bartur et al. reportó asociaciones significativas, medidas por medio de coeficientes de correlación, entre las activaciones corticales del hemisferio afectado con FMA (la escala completa) en 14 pacientes con EVC en la etapa subaguda [92]. Las asociaciones reportadas por Bartur et al. mostraron que una mayor ERD en alfa en el HA se correlacionó significativamente ( $0.75, p=0.003$ ) con la FMA-UE, mientras que mayor ERD en beta tuvo una correlación en menor grado con la FMA-UE ( $0.56, p=0.046$ ) [92]. Es importante mencionar que las mediciones de EEG efectuadas por Bartur et al. no se realizaron en dos periodos de tiempo, es decir, pre y post intervención terapéutica, y únicamente analizaron los canales centrales de los hemisferios afectado y no afectado (C3 y C4). A pesar de esto, ambos estudios encontraron que cambios en ERD/ERS en alfa y beta del hemisferio afectado tuvieron una asociación significativa con la recuperación motora. Sin embargo, a diferencia de las asociaciones medidas por Bartur et al., en este trabajo se encontraron asociaciones significativas con la ERD/ERS del hemisferio no afectado. Una razón para esto puede ser las diferencias entre la información recabada en un estudio transversal como el de Bartur et al. contra un estudio longitudinal, como el presente. Otra diferencia consiste en la realización de un análisis por regresión lineal, en lugar de una correlación, lo que pudo haber mostrado cambios más puntuales que involucraron regiones del hemisferio no afectado en el análisis realizado

El modelo que presentó una asociación más débil fue el de activaciones en alfa con ARAT, debido a que la única región que mostró una asociación significativa con la recuperación fue la central sagital, y únicamente explicó el 64% de la variabilidad de ARAT. Una explicación de esto puede ser que alfa está menos relacionada con procesos cognitivos, en comparación con beta [94], ya que alfa es más asociada con procesos motores, incluyendo el aprendizaje motor [104]. Sin embargo, los cambios de ERD/ERS en alfa sí

tuvieron una asociación significativa con la recuperación medida con FMA-UE. Una asociación fuerte de ERD/ERS en beta con FMA-UE, pero no con ARAT, puede deberse a que aunque FMA-UE y ARAT sirven para valorar la recuperación motora del miembro superior en la EVC, estas no son exactamente equivalentes [41], como ya se ha mencionado antes.

El modelo que presentó una mayor asociación con la recuperación motora es el de ERD/ERS en beta con ARAT. Este modelo implica que activaciones menos pronunciadas en el HA a lo largo de los 2 meses de intervención, se asociaron con la recuperación motora. Esto no coincide con estudios que asocian una mayor recuperación motora con mayores activaciones en el HA [95]. Sin embargo, las activaciones corticales descritas en el modelo involucran la región parietal del hemisferio no afectado, que también puede estar asociada con la corteza somatosensorial de los pacientes. Ya que indican que mayores activaciones en las regiones parietales del hemisferio no afectado se asociaron con mayor recuperación motora después de ambas intervenciones. Esto puede reflejar que, es necesario que los pacientes recluten zonas no comúnmente reclutadas en sujetos sanos durante tareas de movimiento, para realizar de mejor forma movimientos del miembro superior paralizado. Este alargamiento de la corteza somatosensorial ha sido asociado en pacientes con alta discapacidad motora inicial, como los participantes en este estudio, con mayor excitabilidad cortico-espinal y recuperación motora [105].

Por lo tanto, aunque los modelos calculados mostraron una significancia estadística adecuada para determinar que existen asociaciones entre ERD/ERS con recuperación motora de la mano en pacientes con EVC, un solo modelo planteó que la recuperación no puede darse sin que existan estos cambios de ERD/ERS. Este modelo fue el de asociación entre ERD/ERS en alfa con FMA-UE. Por lo que se puede inferir que la asociación con mayor peso encontrada fue con ERD/ERS calculada con alfa. Una muestra más grande, que es la mayor limitación de este estudio, es necesaria para confirmar estas observaciones. Sin embargo, se puede inferir que, si existe una asociación lineal entre las activaciones corticales de pacientes con EVC y la recuperación motora, medida al inicio y al final de la terapia convencional y con BCI, esta existirá con mayor probabilidad en las oscilaciones en el rango de frecuencias de alfa y con la escala clínica de FMA-UE.

## **5.4 Asociación de cambios en coherencia espectral de pre-terapia con respecto a post-terapia<sup>2</sup> con la recuperación motora**

Los cambios en conectividad funcional, medidos usando la coherencia espectral en alfa y en beta, presentaron una asociación lineal con la recuperación motora medida con ambas escalas clínicas. Esto era de esperarse debido a que la coherencia espectral, es una forma de evaluar la conectividad funcional en los pacientes, y se ha propuesto que la conectividad funcional tiene un papel relevante para la recuperación

motora de miembro superior de los pacientes con EVC. Por ejemplo, De Bruyn et al., concluyeron que existe evidencia suficiente para sugerir que una menor conectividad inter e intra hemisférica de regiones somatosensoriales en pacientes con EVC, está relacionada con una menor habilidad motora del miembro superior afectado [106].

Para el caso de la recuperación medida con FMA-UE, se observó que una mayor recuperación fue asociada con una mayor coherencia en alfa entre regiones frontales con parietales, temporales con parietales del hemisferio afectado y en regiones frontales con centrales, frontales con temporales del hemisferio no afectado, en conjunto con menor coherencia entre regiones centrales y temporales del hemisferio afectado y temporales con parietales del hemisferio no afectado. Por lo que una mayor conectividad entre regiones de la corteza somatosensorial, que serían las regiones parietales y centrales, con otras regiones, como las temporales y frontales con una menor conectividad entre un número más pequeño de regiones con la corteza somatosensorial, fueron indicio de un incremento en la probabilidad de que los pacientes se recuperaran. Este resultado coincide con la observación de que los pacientes en este estudio tuvieron una discapacidad motora severa al inicio de la intervención y, por lo tanto, es probable que sea necesario que exista mayor conectividad funcional para compensar el daño neurológico [97,107]. Sin embargo, el modelo lineal que asoció recuperación medida con FMA-UE con coherencia en beta, sugirió que una menor conectividad de regiones sobre todo del hemisferio no afectado, tuvieron una asociación con mayor recuperación. Por lo que, para la conectividad medida en beta, parecería que sí se cumple el mecanismo mencionado en estudios previos para describir la recuperación, consistente en menor conectividad en el hemisferio no afectado. Dubovik et al. reportaron que la conectividad funcional en reposo de pacientes con EVC se asociaba con la recuperación de movimiento únicamente en la frecuencia alfa, posiblemente debido a que el daño neurológico decrementaba la coherencia en alfa en el hemisferio afectado [108]. Por lo que, cambios en la coherencia intrahemisférica del HN en beta, parecerían tener una asociación relevante con la recuperación motora y, debido al daño neurológico los cambios en la conectividad entre regiones del HA, podrían no asociarse en beta con la recuperación motora, pero si en alfa debido a procesos de movimiento que pueden observarse en alfa, como el ritmo mu.

El modelo de asociación de ARAT con coherencia en alfa, permitió inferir que una menor coherencia de regiones frontal con parietal, central con temporal y mayor coherencia en central con parietal del hemisferio afectado, combinado con una menor coherencia en frontal con parietal, temporal con parietal y mayor coherencia en central con parietal del hemisferio no afectado, se asociaron con una mayor recuperación. Un punto importante por recalcar de este modelo es que, una mayor conectividad intrahemisférica en regiones relacionadas estrechamente con la corteza somatosensorial, en ambos hemisferios, como los son centrales y parietales, se asociaron con una mayor recuperación. Esto, aunado a

que los otros cambios de conectividad implicaron una menor coherencia entre regiones del hemisferio afectado y hemisferio no afectado, sugieren nuevamente una actividad durante tareas relacionadas con el movimiento, en las regiones identificadas para ello en sujetos sanos [97,107]. Sin embargo, el aumento de conectividad en el hemisferio no afectado también puede ser representativo del alto daño neurológico en los pacientes, por lo que el hemisferio no afectado debe de intervenir durante tareas relacionadas con el movimiento para compensar este daño. Para beta, el modelo sugirió que una mayor conectividad entre regiones frontales con centrales, frontales con temporales, centrales con parietales y menor conectividad entre temporales con parietales del hemisferio afectado, combinado con una mayor activación de regiones frontales con parietales, centrales con temporales y una menor activación de temporales con parietales del hemisferio no afectado, son asociadas con mayor recuperación para ARAT. Al igual que el modelo con coherencia en alfa, una mayor actividad de centrales con parietales en el hemisferio afectado estuvo relacionada con mayor recuperación, sin embargo, una menor conectividad de los canales del hemisferio no afectado con respecto al hemisferio afectado sí tuvo relación con la recuperación. Por lo tanto, se puede inferir que los cambios en conectividad en alfa para explicar ARAT, son similares a la hipótesis de que mayor conectividad en el hemisferio afectado y menor en el no afectado se relacionan con mayor recuperación [107]. Por otro lado, los cambios de conectividad en beta cumplieron parcialmente con esta hipótesis, y parecieron depender en mayor medida de mayor conectividad en el hemisferio afectado, siendo una explicación a esto una mayor variabilidad de los procesos somatosensoriales reportados en el hemisferio no afectado de pacientes con EVC [109], que podrían estar más asociados con beta.

## **5.5 Asociación entre recuperación clínica con el desempeño con la interfaz cerebro-computadora**

La mayor parte de pacientes presentaron un incremento en el %CC conforme la intervención con la BCI transcurría. Esto concuerda con el desempeño con una BCI descrito en un estudio por Irimia et al. en el cual reportaron que en 3 de 5 pacientes se presentó un incremento del %CC en un sistema conocido como recoveriX, que utiliza una BCI controlada por IM de la mano de pacientes con EVC, para activar un estimulador eléctrico funcional (FES, por sus siglas en inglés) [66]. El incremento de %CC se vio reflejado en pendientes positivas (de 0.65, 3 y 0.16 para los tres pacientes que presentaron incrementos en el control con la BCI) calculadas entre el número de días desde el inicio del tratamiento con la BCI y el %CC obtenido en cada sesión. La máxima pendiente reportada en el presente estudio fue de 1.21, menor a la máxima reportada en el estudio de Irimia et al. [66] de 3. Esto puede deberse a que las pendientes en el estudio de Irimia et al. fueron calculadas con base en diferentes periodos de tratamiento con una BCI, es decir, el paciente que tuvo una pendiente de 3, tuvo un incremento de 63.7 de %CC hasta un 96.2 de %CC con una

intervención de 10 días. Mientras que, el paciente que tuvo una menor pendiente, de -0.14, tuvo una intervención que duro 109 días. Por lo que es importante que las intervenciones terapéuticas tengan una duración similar, como en este estudio, para poder realizar comparaciones que no se vean afectadas por diferencias en los tiempos de duración de la terapia experimental con la BCI. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado reportado por Frolov et al., también se realizó un análisis de asociación entre el %CC obtenido por pacientes con EVC al controlar una BCI con la recuperación motora medida con la FMA-UE y la ARAT [64]. Sin embargo, en ese análisis únicamente se reportó la correlación entre el %CC con la FMA-UE, y aunque fue estadísticamente significativa, la correlación reportada fue de 0.42 con la ARAT y de 0.53 con la FMA-UE. Esto implicaría que también en el estudio de Frolov et al. la asociación entre la recuperación motora y la evolución del %CC de los pacientes a lo largo de su intervención con la BCI fue de moderada a débil. Esta baja asociación presentada en el estudio de Frolov et al. [64] y el presente estudio , puede deberse a que el %CC es influenciado no solo por la capacidad del usuario de activar zonas de su corteza sensorial-motora durante la IM [50], sino por el tipo de retroalimentación de la BCI [65,110,111]. Diferentes tipos de retroalimentación pueden modificar las activaciones en la corteza sensorial-motora, y también influenciar el %CC de los usuarios. Esto podría causar que el incremento del desempeño con la BCI sea ocasionado por el aprendizaje de los pacientes al mejorar sus habilidades para modular activaciones corticales y, por lo tanto, el desempeño podría no estar asociado en gran medida con la recuperación motora, sino con la estrategia aprendida por los pacientes para realizar IM. Esta baja asociación también puede explicarse por una mayor relación del %CC con el tipo de algoritmo de entrenamiento utilizado para ajustar la BCI, y que es parte de la etapa de procesamiento del sistema. En este caso, es posible que la estrategia de re-entrenar el sistema BCI del INR usando los datos de la sesión anterior, no permitió obtener %CC que se asocien con la recuperación motora, debido a que dependerán en que la información del EEG sea similar a la de la sesión pasada. Esta estrategia es, sin embargo, útil para reducir el tiempo de ajuste del sistema y permitir que los pacientes reciban un mayor tiempo de terapia con la BCI en cada sesión. Por lo tanto, debido a que el %CC puede depender de diversos factores, inclusive algunos no asociados con las respuestas fisiológicas del paciente, como el algoritmo usado en la etapa de procesamiento de una BCI, su evolución a lo largo de una intervención con una BCI puede no tener una asociación alta con la recuperación motora de la mano de pacientes con EVC.

## **5.6 Asociación de cambios en TMS de pre-terapia con respecto a post-terapia2 con la recuperación motora.**

Dos de las tres variables derivadas de mediciones de TMS, la amplitud pico a pico y el área bajo la curva de los MEPs, mostraron una asociación lineal significativa. Esto puede explicarse ya que la amplitud pico a pico

puede representar una medición indirecta del área bajo la curva, en el caso de MEPs con una morfología clásica. Es decir, una deflexión positiva seguida por una deflexión negativa en la forma de onda del EMG, en donde los valores de los picos en cada deflexión pueden ser decenas de magnitudes más grandes que los valores más pequeños al inicio y al final de las deflexiones (siendo cada deflexión similar a una curva de distribución gaussiana con media alta y desviación estándar baja). Esto puede significar, que el algoritmo desarrollado como parte de este trabajo de investigación seleccionó correctamente los MEPs en los pacientes. También implica que, únicamente las variables de latencia sin considerar la amplitud pico a pico o al área bajo la curva, pueden usarse como variables independientes, si la morfología de los MEPs es la esperada.

La mayor parte de los pacientes que presentaron MEPs en el hemisferio afectado tuvieron una mayor amplitud después de la intervención, y esta diferencia positiva (123.6 uV para P3 y 78.7 uV para P9) estuvo dentro del rango de  $200\pm 300$  uV. Este rango fue reportado por Acler et al, durante la recuperación de 10 pacientes con EVC tratados con terapia convencional y con un fármaco que favorece la excitabilidad de la corteza. También está dentro del rango de  $230\pm 300$  uV del grupo control que fue intervenido únicamente con terapia convencional. Ambos grupos recibieron una intervención de entre 25 a 35 días de rehabilitación [112]. En el presente estudio, los cambios observados en el hemisferio no afectado fueron menores y más diversos (algunos pacientes presentaron menor amplitud y otros presentaron una amplitud mayor) con respecto al hemisferio afectado. Esto concuerda con el análisis efectuado por McDonnell et al. en el que se reporta, de una muestra de 112 estudios, que los pacientes después de una EVC presentan una menor excitabilidad cortical en el hemisferio afectado, y una mayor variabilidad en la excitabilidad del hemisferio no afectado, lo cual no permite establecer si hay diferencias con respecto a sujetos sanos [109]. Las observaciones en el hemisferio no afectado también coinciden con cambios negativos de amplitud reportados en el estudio de Acler et al. [112]. La diferencia de excitabilidad en los hemisferios también concuerda con observaciones previas que indican que una mayor actividad en el hemisferio afectado y menor en el no afectado son indicadores de un proceso de neuroplasticidad en los pacientes con EVC [97].

En el hemisferio afectado, los 3 pacientes que presentaron mediciones de MEPs presentaron una latencia que disminuyó al final de las intervenciones, o permaneció igual, lo cual puede estar relacionado con una mayor integridad del tracto corticoespinal. Esta mayor integridad del tracto corticoespinal conforme transcurre la intervención de rehabilitación de pacientes con EVC también ha sido reportada por Birchenall et al. [113]. Se esperaría una relación inversa entre la diferencia de la amplitud de los MEPs, y la diferencia de la latencia medida en los pacientes en la pre-terapia y la post-terapia<sup>2</sup>. Esto debido a que entre mayor sea la integridad de la vía corticoespinal, se puede observar un mayor reclutamiento de los músculos del miembro superior (traducidos en una mayor amplitud pico a pico de los MEPs) y un menor tiempo desde

que se inicia la estimulación a cuando se observa el MEP (latencia). Esto se cumple en los 3 pacientes que presentaron MEPs en su hemisferio afectado, pero no siempre se cumple en el hemisferio no afectado de los pacientes de este estudio. Esto refuerza la hipótesis de que los cambios en el hemisferio afectado son más consistentes (siempre y cuando se puedan medir los MEPs) en el hemisferio afectado, pero presentan mayor variabilidad en el hemisferio no afectado [109].

Un hallazgo no esperado fue que por sí misma la latencia, amplitud o el área bajo la curva (tomando en cuenta que la amplitud y el área bajo la curva en este estudio fueron variables dependientes) no tuvieron una asociación lineal con la recuperación motora medida con FMA-UE o con ARAT. Esto se debe probablemente a la muestra que se analizó en este trabajo, y a que pocos pacientes mostraron mediciones en el hemisferio afectado, cuya respuesta parece ser más consistente con la recuperación motora [109]. Es probable que, si se hubieran efectuado las mediciones con una mayor potencia de estimulación, se hubieran podido observar MEPs en el hemisferio afectado de una mayor cantidad de pacientes. Otra posibilidad radica en que la representación motora de la mano se hubiera modificado de posición debido a mecanismos compensatorios propios de la neuroplasticidad subsecuente a la lesión y, por lo tanto, no fue posible encontrar esta representación motora, a pesar de una búsqueda amplia en la corteza motora realizada en el procedimiento de TMS.

## **5.7 Asociación de variables derivadas de dinamometría con recuperación motora.**

Las variables derivadas de las mediciones de la fuerza de miembro superior fueron la dinamometría y la pinchometría. Se observó que existe una asociación lineal entre ambas variables, al menos con la muestra de pacientes con función de miembro superior afectada de forma severa de este estudio. Esto puede ser explicado debido a la naturaleza similar de ambas mediciones. Una asociación lineal entre la fuerza de la pinza gruesa y la pinza fina, también fue reportado en una muestra de 33 pacientes con EVC por Beebe et al. [114]. Sin embargo, aunque ambas variables estaban asociadas, únicamente la pinchometría mostró una asociación lineal significativa con la recuperación motora medida con la escala de FMA-UE, indicando que una mayor fuerza de pinza fina está asociada con una mayor recuperación clínica del miembro superior. Una posible razón de esto, radica en que los cambios en la fuerza de la pinza fina pueden ser representativos de una mayor habilidad motora de la mano en los pacientes, ya que se ha asociado la habilidad de hacer tareas con pinza fina con la función motora del miembro superior [115]. Una mayor asociación entre la recuperación motora con la pinchometría también podría ser explicada por la duración de la intervención proporcionada en este estudio (2 meses), ya que Beebe et al. describieron una mayor asociación de la pinchometría con la prueba de ARAT a los 3 meses de intervención, en comparación con la dinamometría;

pero esta asociación se invirtió si las mediciones se realizaban a los 6 meses de intervención [114]. Por lo tanto, el intervalo de tiempo entre mediciones de fuerza de miembro superior pudo haber tenido un efecto en las asociaciones con la recuperación clínica. A pesar de que la asociación entre la prueba de FMA-UE y la pinchometría fue moderada, provee un argumento a favor de realizar esta medición en conjunto con la dinamometría para poder aumentar las posibilidades de evaluar de forma objetiva la recuperación motora en pacientes con EVC.

## **5.8 Asociación de variables derivadas de EEG, TMS y fuerza de miembro superior con recuperación motora**

El análisis de correlación entre las variables derivadas de mediciones fisiológicas mostró que la ERD/ERS en los 11 canales registrados de EEG, en alfa y en beta, presentaron la mayor probabilidad de estar asociadas entre ellas. Esto era esperado ya que los canales de EEG, a pesar de estar en una configuración repartida entre la corteza frontal, central, parietal y temporal, pueden presentar dependencia entre las características de las señales. Lo cual se debe a la actividad similar y relacionada, influenciada principalmente por el número de neuronas corticales y un similar nivel de excitación, que se puede presentar en la corteza motora durante las tareas de movimiento [116]. En comparación con beta, la ERD/ERS en alfa tuvo un mayor número de canales de EEG correlacionados, una explicación a esto puede consistir en una mayor actividad del ritmo mu asociado a tareas de movimiento, que provoca que una mayor cantidad de neuronas se desincronicen durante la tarea de movimiento [116]. Otra razón para una mayor similitud entre actividades en alfa puede deberse a procesos de neuroplasticidad, específicamente a la remodelación cortical en pacientes con EVC que afectó a la arteria cerebral media (como la mayor parte de la muestra de pacientes en este estudio). Esto debido a que se ha observado que conforme los pacientes con EVC en la arteria cerebral media se recuperan, se incrementa la asociación entre la actividad de canales de EEG en alfa, pero no en beta [117].

Otra asociación interesante mostrada por las pruebas de correlación entre variables derivadas de mediciones fisiológicas fue que los pacientes mostraron una correlación inversa entre ERD/ERS de canales de EEG con la amplitud y latencia de los MEPs en el hemisferio no afectado. Estas observaciones sugieren que una menor excitabilidad cortical, asociada a una menor amplitud del MEP, en el hemisferio no afectado, está relacionada con una menor actividad cortical en alfa en ambos hemisferios (mayor ERS); y una ERS más pronunciada también está asociada con una menor latencia en el hemisferio no afectado. Esto podría parecer contradictorio, ya que una menor amplitud y mayor latencia en los MEPs se ha relacionado con una menor excitabilidad cortical o, incluso, con una menor integridad del tracto cortico-espinal [118]. Por lo que

esta disparidad en las mediciones de amplitud y latencia puede ser ocasionada por la variabilidad del efecto de la recuperación en el hemisferio no afectado de los pacientes con EVC [109].

Los cambios en la fuerza de la pinza fina, medida por medio de pinchometría, mostraron una correlación directa con la ERD/ERS en alfa en las regiones centrales del hemisferio afectado y no afectado, y en beta en el hemisferio no afectado. Esta relación podría tener relevancia ya que la fuerza de pinza gruesa no presentó tantas asociaciones con la ERD/ERS en canales centrales, y tampoco mostró una asociación con la recuperación motora medida por medio de regresión lineal. Por lo que se podría sugerir que existe una correlación entre los cambios en la fuerza de la pinza fina con las activaciones en la región somatosensorial de los pacientes con EVC. Sin embargo, esta correlación debe de interpretarse con cuidado, ya que podría ser ocasionada por variables confusoras que sí estén asociadas con la fuerza de la pinza fina y con las activaciones corticales en regiones somatosensoriales de los pacientes.

Pocas combinaciones de canales con las que se calculó la diferencia de la coherencia espectral en alfa y por separado con beta, mostraron una correlación entre sí, o entre otras variables derivadas de mediciones fisiológicas. Una razón de esto puede ser que la coherencia es, por sí misma, una medida de correlación entre dos fuentes de información. Por lo que, la relación de la actividad entre regiones intrahemisféricas de la corteza podría presentar menor relación con otras mediciones fisiológicas como las activaciones corticales por sí mismas, la integridad del tracto corticoespinal o la fuerza del miembro superior. Aunque aún hace falta probar si con una muestra más grande de pacientes, las variables derivadas de la coherencia espectral pueden ser consideradas independientes de otras variables fisiológicas. Las observaciones en la muestra reportada en este trabajo parecen indicar que es válido explorar modelos con variables independientes compuestas por conectividad funcional, y por otras variables fisiológicas calculadas a partir de la coherencia espectral.

Los modelos lineales que mejor se correlacionaron con los cambios clínicos del miembro superior de los pacientes, usando variables derivadas de mediciones fisiológicas, únicamente incluyeron variables independientes derivadas del EEG como lo son la ERD/ERS y la coherencia espectral. Otros estudios han reportado una asociación entre los cambios de ERD/ERS y coherencia con la recuperación clínica en pacientes con EVC. Por ejemplo, Calabrò et al. realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorizado en el cual evaluaron la efectividad de una terapia robótica usando el dispositivo AMADEO para proporcionar rehabilitación de miembro superior a pacientes con EVC [119]. Además de escalas clínicas también midieron los cambios de potencia espectral, coherencia espectral, y amplitud TMS entre otras variables. Reportaron que un aumento en la conectividad fronto-parietal en beta, y un aumento en la potencia de beta en el hemisferio afectado fue consistente con la recuperación de los pacientes en el grupo control y

experimental. En los modelos lineales obtenidos en este trabajo, también se incluyeron variables de conectividad entre regiones frontales con parietales, y aunque se describe en este trabajo ERD/ERS, no potencia, ambos modelos que asocian la recuperación con FMA-UE y ARAT, también incluyeron variables de canales frontales. Otro estudio que asoció ERD/ERS en canales centrales de ambos hemisferios con mayor recuperación del miembro superior medida con FMA-UE, fue realizado por Bartur et al. [92]. En ese estudio se observó una asociación entre una mayor ERD en la región central del hemisferio afectado de los pacientes con mayor recuperación medida con FMA-UE. Aunque en este estudio también se asoció la ERD en la región central del hemisferio afectado con FMA-UE, esta fue inversa, es decir, entre mayor ERD menor recuperación medida con FMA-UE. Una razón de esto puede ser que en el estudio de Bartur et al. no se analizaron cambios entre las mediciones al inicio y al final del proceso de rehabilitación en los pacientes, por lo que, un análisis de asociación entre dos puntos del proceso de rehabilitación podría proporcionar un panorama más completo que el ofrecido en otros estudios, que analizan una única medición durante el proceso de recuperación.

La mayor parte de las variables independientes incluidas en los modelos de regresión lineal de asociación entre la recuperación motora medida con FMA-UE y con ARAT con cambios en variables derivadas de mediciones fisiológicas, fueron variables de coherencia espectral. Por lo que, cambios en la conectividad funcional de los pacientes con EVC después de las intervenciones, pueden ser marcadores relevantes de la recuperación. En particular, un descenso en la conectividad entre las regiones temporal y central, ya sea en el hemisferio afectado y el no afectado, fue asociado con mayores puntuaciones de FMA-UE y ARAT. Esto recalca la importancia de cambios en la conectividad funcional que se han asociado a la recuperación motora de pacientes con EVC [117,120,121]. Los cambios de conectividad mostrados en los modelos parecerían inferir que una menor conectividad entre regiones estrechamente asociadas con tareas de movimiento como las áreas centrales, con regiones usualmente no asociadas con tareas de movimiento, como las áreas temporales, indican una mayor recuperación. Esto indicaría que la plasticidad de los pacientes que presentan recuperación motora del miembro superior puede estar basada en desacoplar las regiones que tienen menos posibilidad de compensar el daño neurológico durante tareas de movimiento, como lo son las regiones temporales, con las regiones que están más especializadas en procesar la información de estas tareas de movimiento. Aunque también los modelos mostraron que un mayor acoplamiento entre regiones temporales con frontales y parietales puede ser indicador de mayor recuperación, por lo que, quizás este desacoplamiento entre temporales y centrales puede ocurrir en conjunto con un acoplamiento de regiones temporales con parietales y frontales, para crear un área mayor de corteza somatosensorial, como ha sido observado con estudios con modalidades de adquisición con una mayor resolución espacial [97].

## **5.9 Pronóstico de recuperación motora por medio de variables fisiológicas.**

El análisis de correlación entre las variables derivadas de mediciones fisiológicas en la pre-terapia mostró que los valores de ERD/ERS en alfa de los 11 canales de EEG tuvieron una mayor probabilidad de estar asociados entre ellos. Seguidos por la ERD/ERS en beta y ERD/ERS en alfa con la coherencia en beta. Esto podría implicar que, durante las tareas de movimiento las activaciones corticales en alfa y beta a lo largo de la corteza somatosensorial, y las zonas cercanas como la temporal y frontal, de los pacientes con EVC, tiene cierto grado de similitud. Por ejemplo, en alfa, la correlación del canal central del hemisferio afectado con el temporal del no afectado fue de 0.64 para frontal y 0.63 para temporal. Para beta, la correlación fue de 0.75 entre central del hemisferio afectado con frontal del mismo hemisferio y de 0.68 entre el central del hemisferio no afectado con el frontal del hemisferio no afectado. Esta observación concuerda con la hipótesis planteada en diferentes estudios, en la cual se afirma que pacientes con EVC con discapacidad motora grave, incrementan las regiones de la corteza cerebral dedicadas a procesar información requerida para realizar tareas de movimiento como un mecanismo compensatorio al daño neurológico. Aunque esto puede también significar que los pacientes tendrán una menor probabilidad de lograr una recuperación motora completa [97,122]. La falta de asociación entre las activaciones de regiones de la corteza en alfa y en beta puede significar que representan mecanismos de neuroplasticidad que merecen ser explorados por separado, ya que alfa ha sido asociado con procesos locales, mientras que beta con la coordinación de procesos neurofisiológicos durante tareas somatosensoriales, involucrando redes neuronales de mayor extensión [123]. Las activaciones de ERD/ERS en alfa tuvieron mayor asociación con la coherencia en alfa, mientras que la ERD/ERS en beta presentó menos asociación con la coherencia en beta. Esto puede explicarse ya que alfa ha sido asociado con redes locales (conectividad entre áreas cercanas de la corteza), mientras que beta, con redes que abarcan mayor espacio [123]. Por lo que la ERD/ERS en alfa podría estar relacionada con activaciones en canales cercanos (mayor coherencia), mientras que la ERD/ERS podría ser más independiente de la coherencia en beta porque esta conectividad estaría asociada con actividad entre regiones más grandes de la corteza. La falta de asociación entre las variables de TMS y fuerza de miembro superior con otras variables derivadas del EEG puede justificar que sean usadas como variables complementarias al EEG para pronosticar la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC, ya que serán independientes de las variables derivadas del EEG.

El modelo de regresión lineal que predijo con una mayor significancia la recuperación motora de acuerdo con la escala de FMA-UE, asoció mayores activaciones de la corteza somatosensorial, una mayor conectividad funcional entre regiones de la corteza somatosensorial y otras no asociadas comúnmente a

ellas, y una mayor latencia de MEPs en el HN, medidas antes del inicio de la intervención, con una mayor probabilidad de recuperación. Esto es interesante ya que el modelo no incluye variables que indiquen que una baja activación en alguna región o baja conectividad estén asociados con mayor recuperación. Estas variables del EEG pueden estar reflejando el potencial de plasticidad de la corteza motora de los pacientes o también mencionado como la reserva cognitiva. Este concepto de reserva cognitiva es propuesto por Stern como un modelo activo, que consiste en dos factores; la reserva neurológica (capacidad de un sujeto sano de activar redes neuronales al, por ejemplo, realizar una tarea cognitiva desafiante, y que puede variar entre sujetos), y la compensación neurológica que se define como la capacidad del sistema nervioso central para generar procesos compensatorios a una lesión neurológica (activar redes neuronales que no se activarían normalmente si la patología no estuviera presente, que también puede variar entre individuos) [124]. La otra variable que el modelo para pronóstico de FMA-UE asocia con una mayor posibilidad de recuperación motora, es una mayor latencia de MEPs en el hemisferio no afectado de los pacientes. Una mayor latencia de MEP está relacionada con una menor conductividad corticoespinal, y podría significar que el tracto corticoespinal del hemisferio no afectado es menos excitable y quizás está siendo menos involucrado en tareas de movimiento de la mano. Esto concuerda con la hipótesis de que una menor activación cortical del hemisferio no afectado es reflejo de un mayor potencial de recuperación [97]. Esta observación también es importante ya que no se ha podido establecer el papel determinante entre la magnitud de los MEPs en el hemisferio no afectado con la recuperación motora, como lo reportó Hammerbeck et al. [125]. Por lo tanto, la latencia del MEP en el hemisferio no afectado podría proporcionar una variable alternativa o complementaria a la magnitud del MEP, para poder explorar el papel del hemisferio no afectado en la recuperación motora.

Respecto al modelo obtenido por medio de regresión lineal para asociar la recuperación motora medida por medio de ARAT con variables derivadas de mediciones fisiológicas, se puede inferir que mayores activaciones en la corteza somatosensorial del hemisferio afectado, y menor actividad y conectividad funcional entre regiones de la corteza somatosensorial, en conjunto con mayor latencia de MEPs en el HN, pueden estar relacionadas con una mayor recuperación. Nuevamente, el modelo replica la hipótesis mencionada anteriormente de que mayor actividad en el hemisferio afectado y menor en el hemisferio no afectado, antes de una intervención pueden incrementar la probabilidad de recuperación del miembro superior de los pacientes [97,122]. Inclusive una menor conductividad corticoespinal del hemisferio no afectado, evidenciada por la mayor latencia de MEPs, también fue asociada en el modelo de ARAT con mayor recuperación. Hasta la fecha, un solo estudio había previamente sugerido un papel de la TMS, específicamente de los MEPs evocados en miembro superior, para el pronóstico de la EVC medido con ARAT. Siendo este estudio el presentado por Stinear et al. en el cual establecen a la presencia de MEPs

evocados en el hemisferio afectado de los pacientes, en la etapa aguda de la enfermedad, como un factor de pronóstico positivo, y asociado con la escala de ARAT [42]. Por lo que inferir que puede usarse la latencia de los MEPs del hemisferio no afectado de pacientes con EVC como biomarcador de pronóstico, es una hipótesis que valdría la pena explorar en una muestra mayor de pacientes.

Los modelos lineales que describen un pronóstico de recuperación clínica mediante variables fisiológicas, aunque mostraron una asociación lineal entre variables derivadas de EEG y TMS con la recuperación a futuro de los pacientes, puede que no sean del todo útiles para generalizar las variables que pueden servir como biomarcadores, ya que pueden estar especializados en exceso para la muestra actual de pacientes del estudio, siendo necesario interpretar con mesura los resultados. Sin embargo, las observaciones similares entre los modelos para predecir FMA-UE y ARAT (Ecuaciones 46 y 47), incluyendo más activación en el hemisferio afectado, menor en el hemisferio no afectado, y la coincidencia de la relación de una mayor latencia en el hemisferio no afectado, con mayor recuperación a futuro, parecen coincidir con lo reportado en la literatura. Por lo que se justificaría seguir explorando la asociación lineal entre estas variables con el pronóstico de recuperación clínica. Además, debido a la muestra pequeña de pacientes que se analiza en este estudio, no es posible explorar la asociación de todas las variables derivadas de mediciones fisiológicas con la recuperación clínica, usando un modelo de regresión lineal. Aunque, cabe recalcar, que los modelos de regresión permiten inferir de forma directa el tipo de asociación entre las variables fisiológicas con la recuperación clínica (si esta es directa o inversa), y la magnitud de los coeficientes permite saber cuáles variables podrán tener una mayor asociación con la recuperación. Para poder explorar como es que todas las variables fisiológicas podrían predecir la recuperación motora por medio de asociaciones no lineales (con una muestra limitada), se pueden explorar modelos con menos restricciones por el tamaño de la muestra, que sean menos susceptibles a la sobre especialización, o sobre entrenamiento, como lo son los ensambles de árboles de regresión.

El ensamble de árboles de regresión propuesto en este trabajo para predecir las mediciones de la escala de FMA-UE, obtuvo valores de pronóstico dentro del rango de la diferencia mínimamente clínicamente significativa (5.25 puntos), para la mayoría de los casos analizados [126]. Además, la diferencia entre las medianas de los valores obtenidos por regresión y los reales, fue cercana a dos puntos de la escala, y no presentaron una diferencia significativa entre ellas. Estudios previos que proponen métodos para pronosticar recuperación de miembro superior en pacientes con EVC, también presentan diferencias mayores a un punto de la salida de sus algoritmos con respecto a los valores reales de FMA-UE [42,46]. Otro estudio reportado por Majeed et al., comparó diferentes algoritmos de regresión, incluyendo un tipo de ensamble de árboles, conocido como bosques aleatorios ó “random forest” [76,78]. En ese estudio se observó que para una muestra de 26 pacientes con EVC, “random forest” presentaba un error similar al

obtenido por el ensamble de árboles propuesto en este trabajo, pero podía ser mejorado por otros algoritmos que optimizan el número de características, o variables, usados para regresión. Debido a que, en este trabajo, los errores observados entre la regresión y los valores reales de FMA-UE son similares a los reportados en los estudios mencionados anteriormente [42,46,78], se puede inferir que el algoritmo de ensamble de árboles usado en este trabajo tuvo la capacidad de reproducir la distribución de los datos reales de FMA-UE, a pesar de la limitada muestra de pacientes. Los residuos de la predicción con el ensamble, reflejan que para las recuperaciones más altas la regresión con el ensamble sobrestimó el valor real de FMA-UE, pero para la mayor parte de las recuperaciones observadas, el algoritmo sobrestimó la predicción. Esto significa que la variabilidad del error de la mayor parte de la muestra evaluada permite detectar si un paciente tendrá la mínima mejoría considerada como significativa a nivel clínico, para la mayor parte de la muestra analizada. Este error está dentro del rango del estudio de van der Vliet et al., ya que tuvo una mediana de aproximadamente 4 puntos con un rango intercuartil de 1 a 9 puntos de FMA-UE para el pronóstico de la recuperación ( $\Delta$ FMA-UE) a ocho semanas del inicio de la EVC. Los pacientes se encontraban en estadio subagudo, como los de la muestra del presente estudio y el tamaño de la muestra fue de 412 pacientes con EVC isquémico [127]. Otra observación relevante se deriva de que los mayores errores que presentó el algoritmo al predecir la FMA-UE, subestimaron la medición, probablemente debido a la presencia de “outliers”, de uno o dos pacientes que presentaron una recuperación muy alta y que se apartaron de la distribución del resto de los pacientes. Una subestimación de la predicción puede evitar informar al paciente que tiene mayores probabilidades de recuperación, de las que realmente tendrá. Por lo tanto, se disminuye el riesgo de crear falsas expectativas en el paciente, y hacerlo más propenso a factores como la depresión que están presentes en pacientes con EVC, y que podrían acentuarse con una predicción demasiado optimista [128].

Se puede observar que la capacidad para predecir la prueba de ARAT del ensamble de árboles, fue aceptable. Esto debido a que la distribución real de ARAT y la obtenida por regresión tuvo una diferencia de mediana de casi 3 puntos, que, aunque es mayor a la presentada con la predicción de FMA-UE, no fue significativa. También se puede inferir que el modelo de regresión usado puede predecir los mínimos cambios significativos en ARAT, ya que estos son de 5.7 puntos de la prueba de ARAT [129], y la mayor parte de las observaciones presentaron residuos menores a estos 5.7 puntos. La distribución de los valores de ARAT obtenida por medio de regresión nos indica que en general se están sobreestimando los valores de recuperación obtenidos con ARAT. Al igual que para el pronóstico de FMA-UE, para ARAT se observó una tendencia a subestimar los valores de recuperación más alta, considerados como “outliers” de uno o dos pacientes de la muestra. Esto como ya se mencionó previamente, puede ser una característica deseable en el algoritmo para evitar generar falsas expectativas a los pacientes. Una menor capacidad para estimar los

cambios en ARAT, en comparación con FMA-UE pudo deberse a que la distribución de ARAT abarca un mayor rango de valores con la muestra analizada, y es afectada en mayor medida por “outliers” que la distribución de FMA-UE, por lo que representa un mayor desafío su pronóstico con variables fisiológicas.

Todas las 52 variables incluidas en los modelos de predicción tanto para FMA-UE como para ARAT fueron seleccionadas por el algoritmo de árboles de regresión para la predicción. Esto es importante ya que permite justificar la inclusión de variables derivadas del EEG, TMS y fuerza de miembro superior, en un modelo predictivo no lineal, como lo son los ensambles de árboles de regresión.

Para predecir los cambios en FMA-UE, las variables de la activación cortical (ERD/ERS) mayormente en las regiones somatosensoriales de ambos hemisferios contribuyeron en mayor medida a la predicción de la recuperación de los pacientes. Esto resalta el papel que pueden tener los valores basales de activación cortical de los pacientes para la predicción de la recuperación medida con FMA-UE. Una posible razón de esto consiste en que los ítems de la FMA-UE evalúan la capacidad de los pacientes de realizar movimientos específicos, y se ha reportado que las activaciones corticales durante tareas relacionadas con el movimiento en pacientes con EVC, pueden estar asociadas a la capacidad de los pacientes de realizar estos movimientos de forma eficiente [130]. Otro punto que resaltar es que la mayor parte de estas activaciones corticales asociadas con la recuperación, fueron registradas en la frecuencia beta. Esto puede ser debido a que activaciones en beta durante tareas como la intención de movimiento han sido asociadas con el reclutamiento de redes neurales extensas que involucran el procesamiento de lazo cerrado de la información sensorial relacionada con el movimiento, siendo este procesamiento necesario para el control motor [123]. Por otro lado, la excitabilidad e integridad corticoespinal estuvieron entre las variables que menor aportación realizaron a la predicción usando FMA-UE. Una posible explicación radica en que el daño neurológico en el HA, provocó una menor excitabilidad cortical, como ha sido analizado previamente por McDonnell et al. [109] y, por lo tanto, la excitabilidad en el HA no fue lo suficientemente discernible debido a las limitaciones actuales de la tecnología de TMS. Esto no quiere decir que mediciones de MEPs en el HA no sean relevantes, ya que el algoritmo de PREP2 [46] considera la presencia de MEPs en este hemisferio como un factor para pronosticar la recuperación de los pacientes, y quizás la poca asociación con la recuperación de variables de MEPs en la muestra reportada, pueda deberse a que se tratan de pacientes con discapacidad inicial severa, con un tracto corticoespinal en el HA altamente comprometido por la lesión. La fuerza de la pinza fina estuvo también entre las variables que menos contribuyeron a la predicción, lo cual pudo haber sido ocasionado por el hecho de que para la prueba de FMA-UE no se requiere de sujetar objetos o cambiarlos de posición, como con la prueba de ARAT. Por lo tanto, la fuerza asociada a tareas manuales precisas como las que requieren la realización de una pinza fina, puede no ser un factor de pronóstico relevante para la recuperación medida con FMA-UE. Esto concuerda con las observaciones de Ye

et al., ya que reportaron una falta de asociación significativa entre la recuperación medida con FMA-UE, con la fuerza del miembro superior afectado de pacientes con EVC [131].

Para predecir cambios en ARAT, las variables que aportaron más información fueron obtenidas de las tres mediciones fisiológicas recabadas, EEG, TMS y fuerza de miembro superior. Derivado del EEG, las variables consistieron en activaciones corticales en el HA, y conectividad entre regiones en el HA y en el HN. Esto podría implicar que la presencia de activaciones a lo largo de la corteza somatosensorial y otras regiones no usualmente asociadas al procesamiento de tareas de movimiento, en ambos hemisferios, son factores que pueden ser asociados con la recuperación motora. Este reclutamiento extenso de la corteza ha sido reportado como un mecanismo de compensación en pacientes con discapacidad motora severa, que aunque puede indicar que no existirá una recuperación completa, también se cree que permite a los pacientes recuperar parte de su habilidad motora [105]. La amplitud de los MEPs registrados en el HN de los pacientes, también presentaron una contribución para la predicción de la recuperación motora. La amplitud de los MEPs ha sido relacionada de forma directa con la excitabilidad corticoespinal, por lo que, esta excitabilidad medida en la etapa subaguda de la EVC puede ser de utilidad para el pronóstico. Sin embargo, cabe recalcar que esta medición parece aportar información únicamente si es registrada en el HN, ya que para el HA fue una de las variables que menor contribución realizó para la predicción. Esto tiene sentido si se toma en cuenta que la integridad del tracto corticoespinal en el HN no se ve comprometida en los pacientes con EVC y, por lo tanto, es posible que exista una menor variabilidad en los valores de MEPs entre pacientes, en comparación con el HA que está siendo modificado tanto estructural como funcionalmente como parte de los procesos de recuperación [132]. Además, Hammerbeck et al. observaron, al igual que en este estudio, una asociación entre la recuperación motora del miembro superior y variables derivadas de TMS en el HN de pacientes con EVC, por lo que se puede inferir que mediciones en el HN de pacientes con EVC, las cuales no siempre son consideradas en estudios de valoración, pueden aportar información relevante para el pronóstico de la recuperación de miembro superior [125]. Por otro lado, se debe resaltar que ambas variables derivadas de la medición de la fuerza del miembro superior estuvieron dentro de las que mayor contribución aportaron para la predicción con ARAT. Es posible que una mayor fuerza en la etapa subaguda de la EVC pueda ayudar a predecir los cambios en ARAT, debido a que para realizar la prueba se necesita realizar tareas de mover objetos de diferente tamaño y peso, para lo cual es necesario contar con cierto nivel de fuerza de prehensión tanto de pinza gruesa como fina. Una asociación entre la fuerza de miembro superior y la recuperación motora medida con escalas clínica ya ha sido reportada por Persson et al., por lo que la utilización de ambas medidas de fuerza, pinza gruesa y fina, puede ser un factor a considerar en estudios que pretendan predecir la recuperación motora en pacientes con EVC [133].

La variable que tuvo una coincidencia en ser mejor para predecir la recuperación medida tanto con FMA-UE y ARAT fue la activación cortical en beta, medida en la región central del HA. Esto puede sugerir que el reclutamiento de la corteza somatosensorial del HA, a pesar de la lesión, durante tareas relacionadas con el movimiento, puede ser un importante factor de pronóstico. Esto concuerda con los análisis reportados en la literatura, en los cuales también se sugiere que, aunque una mayor actividad en el HN puede ser un mecanismo compensatorio en el proceso de recuperación de la EVC, los pacientes que presentaran una mayor recuperación, son los que podrán recobrar, por procesos de neuroplasticidad ya sea espontáneos o provocados por terapia, el procesamiento de la información relacionada al movimiento en su HA [105,132]. Por otro lado, la excitabilidad cortical medida por medio de TMS en el HA, fue una de las variables que menor contribución tuvo a la predicción con ambas escalas. Esto puede deberse a la variabilidad o a la falta de capacidad de obtener registros de TMS en pacientes con daño severo en la vía corticoespinal. Por lo que, es necesario considerar que en estudios de pronóstico de EVC con protocolos de TMS, la realización de mediciones de MEPs en ambos hemisferios de los pacientes.

El algoritmo de ensamble de árboles de regresión propuesto, hasta el conocimiento del autor, es el primer modelo que a partir de únicamente variables derivadas de mediciones enteramente fisiológicas tomadas antes de una intervención, permite pronosticar la recuperación clínica del miembro superior de los pacientes con EVC. Ya que otros trabajos como el algoritmo PREP2 de Stinear et al., las técnicas de regresión con selección de variables reportadas por Majeed et al. y los ensambles de árboles de regresión reportados por Kogan et al., utilizan variables derivadas de mediciones clínicas, es decir, las mediciones basales de las escalas clínicas a pronosticar y variables demográficas, como el género y la edad de los pacientes [46,77,78]. Este trabajo presenta una contribución significativa al demostrar la viabilidad de algoritmos de pronóstico clínico que dependen únicamente de variables fisiológicas, las cuales pueden obtenerse al realizarse intervenciones novedosas como lo son las terapias con BCI. Este tipo de análisis, a pesar de que se ha reportado con terapias convencionales y robóticas, no se ha reportado previamente en estudios con BCI, por lo que, es un tema de investigación vigente que incrementaría el impacto de los sistemas BCI en la práctica clínica.

## **5.10 Limitaciones y Trabajo Futuro**

La principal limitación de este trabajo de investigación fue la muestra de 10 pacientes disponible para análisis. Esto denota la dificultad de obtener información clínica y fisiológica de pacientes con EVC durante su proceso de recuperación. También muestra la gran dificultad y necesidad de recursos humanos y tecnológicos especializados necesarios para brindar alternativas terapéuticas a pacientes con EVC usando BCI acopladas a sistemas robóticos, ya que se estima que únicamente 111 pacientes con EVC han recibido

una intervención con este tipo de sistemas, principalmente en países como China (Hong Kong), Alemania, y Rusia [134]. Sin embargo, también se observa que una muestra de 10 pacientes significaría cerca de un 10% de la muestra total que se ha analizado a nivel global y, por lo tanto, asumiendo las limitaciones correspondientes, puede aportar información de relevancia. Sobre todo, si se considera que con esta muestra se pudieron explorar asociaciones, como las tendencias en activaciones corticales a lo largo de un mes, que no habían sido exploradas anteriormente, lo cual fue posible debido a la terapia experimental BCI basada en el EEG. Además, para la mayor parte de comparaciones la muestra reducida no fue una limitante para encontrar diferencias significativas, o modelos de asociación o predicción relevantes desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, para algunos modelos lineales en los que no se encontró asociación con la recuperación motora con TMS y dinamometría, es posible que la muestra de pacientes no permitiera encontrar asociaciones significativas. Así que no puede descartarse que con una muestra mayor, que incluya los diferentes rangos de recuperación posibles en la EVC, se generen modelos de asociación lineales con estas variables. Por otro lado, la potencia estadística calculada para las comparaciones de los modelos de predicción con los valores reales observados de recuperación, también indicaron que muestras de alrededor de dos órdenes de magnitud mayores son necesarias para poder conocer con certeza cual es la diferencia significativa de la predicción con el valor observado de recuperación. Por lo que el verdadero desempeño de los modelos de predicción podrá ser observado teniendo muestras más grandes que permitan representar a la población.

El tamaño de la muestra no es la única limitación de este estudio asociada con características de la muestra, sino también, el que la mayoría de los pacientes tuvieran una discapacidad motora severa al inicio de las intervenciones terapéuticas. Ya que de forma ideal los modelos propuestos para pronóstico de la recuperación deberían de ser evaluados con una muestra heterogénea de pacientes, es decir, pacientes que presenten una: alta, media y baja recuperación, y con diferentes grados de discapacidad motora inicial. Una muestra con estas características sería necesaria para poder observar cómo se comportan los modelos de predicción en la población real de pacientes que tienen diferentes grados de discapacidad, antes y después de su proceso de recuperación. Además, otras variables clínicas, como el tiempo de evolución de la EVC, añadido a variables demográficas, como la edad, podrían ser factores que aumenten la variabilidad de la recuperación. Ya que se ha reportado que estos factores pueden afectar los procesos de neuroplasticidad y, por lo tanto, el potencial de recuperación de los pacientes. Es posible que, para poder entender los efectos de estas variables en la recuperación, y poder controlar su efecto en los modelos de asociación y predicción de la recuperación, se deba de aumentar la muestra y dividirla en grupos que reduzcan la heterogeneidad de variables como la edad y la evolución de la EVC.

Otra limitación de este trabajo es el hecho de que, aunque puedan existir características anatómicas similares entre las lesiones que ocasionen una EVC, ninguna será exactamente igual entre pacientes. Además, cada paciente tendrá un proceso de recuperación que se podría considerar único, debido a que los procesos de neuroplasticidad pueden depender de una gran cantidad de variables, como el género, la genética, la edad y el tiempo de evolución, por mencionar a algunos. Por lo que la hipótesis de que un solo modelo matemático pueda ser utilizado para la predicción de toda, o al menos, la mayoría de la población de pacientes con EVC, incorporando todas las variables fisiológicas que se recaban actualmente, puede no cumplirse. Los resultados de este trabajo parecen apoyar esta hipótesis, pero hay que dejar claro que esto debe de comprobarse con una muestra mayor y con mayor heterogeneidad de características demográficas y clínicas de los pacientes, que incluyan a pacientes que a pesar de tener indicadores demográficos y clínicos de mal pronóstico (como edad avanzada y discapacidad motora severa) se recuperen de forma no explicable por los proveedores de salud, pero que quizás pueda ser entendido si la información fisiológica es añadida. Esta variabilidad de características clínicas de los pacientes podría ser compensada parcialmente, por diferentes tareas motoras y montajes de electroencefalografía que permitieran modelar los procesos de neuroplasticidad, al observar activaciones corticales desde diferentes perspectivas de regiones corticales y de tareas asociadas con el movimiento.

Como trabajo futuro se planea aumentar la muestra de pacientes que recibieron terapia con la BCI desarrollada en el INR, esto como parte de la continuación del proyecto, que ya cuenta con financiamiento a realizarse entre los años 2020 a 2022, por un equipo multidisciplinario liderado por la Dra. en C. Jessica Cantillo Negrete. En este trabajo se tendrá un mayor tiempo de intervención con la BCI y una muestra mayor, por lo que se podrá probar la generalización de los modelos de descripción de la recuperación y pronóstico planteados en este trabajo. Además, se podrán explorar las asociaciones entre otro tipo de variables fisiológicas derivadas de resonancia magnética funcional, que se realizarán a los pacientes, lo cual puede ser prometedor ya que este tipo de activaciones se han asociado recientemente con la recuperación clínica [135]. Hay que destacar también, que se plantearán modelos que incorporen las características demográficas de los pacientes, o características clínicas como el tiempo de evolución de la EVC, lo cual podría ayudar en incrementar la probabilidad de encontrar modelos generalizables a la población de pacientes con EVC. Todo esto con el objetivo de algún día poder contar con modelos que dependan de características fisiológicas, que permitan mejorar la planeación, y la realización de terapias que contribuyan a la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC.

## 6 CONCLUSIONES

Para finalizar el presente documento, se resumen las siguientes conclusiones:

- La muestra de pacientes con EVC evaluada en este trabajo presentó una discapacidad motora severa, por lo tanto, se esperaba una recuperación baja o nula. Sin embargo, después de ambas terapias, la convencional y con la BCI, se pudieron observar ganancias significativas en la recuperación de los pacientes, resaltando la importancia de terapias de al menos dos meses de duración, para incrementar la posibilidad de observar cambios en este intervalo de tiempo para realizar análisis de asociación con la recuperación y de pronóstico de la recuperación clínica. También es posible que, con un tiempo más prolongado de terapia, se puedan observar mayores ganancias en la recuperación motora del miembro superior de pacientes con una EVC.
- Se observó que cambios de activaciones corticales a lo largo de la terapia con BCI mostraron una asociación, especialmente para la frecuencia beta, y en las regiones centrales de la corteza, con la recuperación. Se plantea la hipótesis de que, para un periodo de un mes de intervención con la BCI, las activaciones en beta pueden tener utilidad para evaluar los procesos de neuroplasticidad e, inclusive, se podrían usar estas activaciones para optimizar el efecto de intervenciones con una BCI.
- La diferencia de mediciones de ERD/ERS en alfa, representativas de activaciones en la corteza, antes y después de la intervención, tuvieron una mayor asociación con la recuperación clínica, en comparación con beta. Esto debido a que probablemente alfa refleja, en mayor medida que beta, los procesos necesarios para realizar tareas relacionadas con el movimiento.
- Los cambios en la conectividad funcional medida por medio de la coherencia de canales de EEG, dentro de los hemisferios afectados y no afectados de los pacientes, tuvieron una asociación significativa con la recuperación clínica. Estos cambios aparentemente sugirieron que una tendencia a reducir el tamaño del área necesaria para realizar tareas relacionadas con el movimiento, y aumentar la conectividad de regiones específicas de la corteza somatosensorial en ambos hemisferios, son necesarios para que los pacientes presenten una mayor recuperación del miembro superior después de las intervenciones.
- El desempeño con la BCI, medido a través de las sesiones de intervención con el sistema, puede no ser útil para medir recuperación, ya que mostró asociaciones bajas con esta. Posiblemente debido a que depende de factores que no tienen una relación tan directa con la fisiología de los pacientes, como lo es la etapa de procesamiento de las BCI.

- La diferencia de mediciones post-terapia<sup>2</sup> con respecto a pre-terapia de variables de TMS, por sí mismas parecerían no ser suficientes para explicar la variabilidad de la recuperación, pero podrían contribuir a establecer una relación con la recuperación al combinarse con otras variables. Para extraer las características de TMS para su análisis, se desarrolló una metodología que permite realizar el proceso de forma automatizada, por medio de las características en frecuencia de los MEPs, y resultando en mayor objetividad, por lo que esta metodología puede ser una contribución importante al estado del arte.
- Las variables derivadas de la fuerza de miembro superior, sobre todo la pinchometría, probaron ser variables que pueden describir la recuperación del miembro superior de los pacientes, probablemente debido a que tienen una asociación lineal con algunas activaciones en la corteza somatosensorial de los pacientes. Por lo que, vale la pena efectuar no solo la dinamometría, para medir la fuerza de la pinza gruesa, sino también pinchometría, para medir la fuerza de la pinza fina de los pacientes con EVC, antes y después de una intervención con BCI.
- La diferencia de los valores pre-terapia y post-terapia<sup>2</sup> de las variables de EEG, TMS y fuerza de miembro superior tuvieron asociaciones entre ellas, sobre todo, en activaciones corticales y conectividad funcional calculadas en alfa y la fuerza de miembro superior con la actividad cortical en alfa y beta. Por lo que, las variables derivadas del EEG y fuerza de miembro superior podrían estar más relacionadas con la recuperación motora en la EVC. Un punto importante que se observó es la posibilidad de que variables derivadas de cambios en ERD/ERS y coherencia, no siempre estén asociadas entre sí, por lo que pueden considerarse como variables independientes, y usadas en conjuntos cuando la dependencia lineal se asuma en modelos, como los de regresión lineal. La excitabilidad cortical y la conectividad funcional fueron las variables que estuvieron más relacionadas con la recuperación motora, por lo que se puede recomendar la adquisición de EEG antes de iniciar y al finalizar una intervención que busque aumentar la recuperación motora de miembro superior de pacientes con EVC.
- Para pronóstico de la recuperación motora del miembro superior de pacientes con EVC, se demostró que pueden existir modelos que asocien linealmente la excitabilidad cortical, la conectividad, y además la latencia de MEPs en el hemisferio no afectado, con mayor recuperación. Modelos de predicción no lineales y con mayor probabilidad de ser generalizables, como los ensambles de árboles de regresión, fueron probados para predicción de recuperación motora; estos modelos mostraron un buen desempeño para predecir FMA-UE y un desempeño aceptable para ARAT. Esto resaltó la factibilidad de predecir la recuperación, con mediciones pre-terapia de EEG,

complementadas con fuerza de pinza fina y variables derivadas de TMS del hemisferio no afectado de los pacientes.

Por lo que, este trabajo, presenta una herramienta de gran utilidad para evaluar y pronosticar la recuperación de la mano de pacientes con EVC que se someten a terapias con BCI y convencionales. Lo cual representa una contribución valiosa al desarrollo y validación de terapias basadas en interfaces cerebro-computadora, un tema vigente a nivel institucional, nacional e internacional, pues, además, permite la creación de nuevas herramientas para la valoración clínica de los pacientes, lo cual resultaría en un beneficio para el tratamiento de secuelas motoras de la EVC.

## 7 PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN GENERADOS

- Publicación de resultados del análisis de la asociación de cambios longitudinales de ERD/ERS durante la terapia BCI, con la recuperación motora medida con la escala de FMA-UE, con el artículo de investigación titulado “Longitudinal Analysis of Stroke Patients’ Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface”, en la revista Neural Plasticity, indexado por el Journal of Citation Reports, con factor de impacto de 3.59. El trabajo es de acceso libre, y puede ser encontrado con el siguiente doi: [//doi.org/10.1155/2019/7084618](https://doi.org/10.1155/2019/7084618).
- Trabajo terminal de la alumna de la licenciatura en Ingeniería Biomédica de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Estefaní Yazmin Castrejón Mejía, con el título: *“ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA COHERENCIA EN ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y LA RECUPERACIÓN MOTORA DE LA MANO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”*.
- Publicación de trabajo de congreso relacionado con la asociación de coherencia espectral en EEG con recuperación motora, de la alumna Estefaní Yazmin Castrejón Mejía al XLIII congreso nacional de ingeniería biomédica, celebrado de forma virtual del 15 al 17 de octubre del 2020, con el título: “Coherencia en Electroencefalografía como Biomarcador de Recuperación Clínica del Miembro Superior en Pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral” [59]. El trabajo puede encontrarse en las memorias del congreso con el siguiente doi: [dx.doi.org/10.24254/CNIB.20.6](https://dx.doi.org/10.24254/CNIB.20.6).
- Trabajo de titulación del alumno de licenciatura en Ingeniería Biomédica de la Universidad La Salle, José Enrique Tecuapetla Trejo, sometido para su revisión y posible aceptación a una revista con arbitraje internacional con el título: “Automatic Selection and Feature Extraction of Motor-Evoked Potentials by Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke Patients”.
- Cuarto lugar, obtenido por el alumno de licenciatura, José Enrique Tecuapetla Trejo, por la presentación en el concurso estudiantil “Biól. Oscar Infante Vázquez”, llevado a cabo en el VIII Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica (CLAIB2019) y el XLII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica (CNIB2019), celebrado del 2 al 5 de octubre del 2019, en Cancún México. El trabajo presentado tuvo como título: “Automatic Recognition and Feature Extraction of Motor-Evoked Potentials elicited by Transcranial Magnetic Stimulation”. El trabajo puede ser encontrado en las memorias del congreso, publicadas por la editorial Springer, con el siguiente doi: [//doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9\\_134](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9_134).
- Envío de trabajo relacionado con modelos de pronósticos de recuperación a partir de variables derivadas de mediciones fisiológicas a una revista indexada en el JCR.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bath PM, Lees KR. Acute stroke. *West J Med* 2000;173:209–12. <https://doi.org/10.1136/ewjm.173.3.209>.
- [2] Larraguíbel O. Prevención en Neurología: Enfermedad vascular cerebral. *Rev Mex Neurociencias* 2006;7:617–21.
- [3] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:E67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.
- [4] Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis Figueiredo F, Marques Pontes-Neto O, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019;18:674–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7).
- [5] Marquez-Romero JM, Arauz A, Góngora-Rivera F, Barinagarrementeria F, Cantú C. The burden of stroke in México. *Int J Stroke* 2015;10:251–2. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12189>.
- [6] Han-Young J. Rehabilitation in Subacute and Chronic Stage After Stroke. In: Seung-Hoon L, editor. *Stroke Revisit. Diagnosis Treat. Ischemic Stroke*. 1st ed., Springer; 2017, p. 352–60.
- [7] Katzan I. Acute ischemic Stroke. In: Babak T, Cummings J, editor. *Neuro-Geriatrics*, 2017, p. 49–66.
- [8] Nudo J. Adaptive Plasticity in Motor Cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *J Rehabil Med* 2003;41:7–10. <https://doi.org/10.1080/16501960310010070>.
- [9] AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:46–55. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0).
- [10] Nakayama H, Stig Jørgensen H, Otto Raaschou H, Skyhøj Olsen T. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:394–8. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90161-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90161-9).
- [11] Houwink A, Nijland RH, Geurts AC, Kwakkel G. Functional Recovery of the Paretic Upper Limb After Stroke: Who Regains Hand Capacity? *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:839–44. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.031>.
- [12] Farmer S, Durairaj V, Swain I, Pandyan I. Assistive technologies: can they contribute to rehabilitation of upper limb after stroke? *Phys Med Rehabil* 2014;95:968–85.
- [13] Masahito M, Noriaki H, Megumi H, Hajime Y, Teiji K, Taro H, et al. Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery-based Training in Poststroke Victims. *Stroke* 2013;44:1091–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.674507>.
- [14] Mrachacz-Kersting N, Jiang N, Stevenson AJT, Niazi IK, Kostic V, Pavlovic A, et al. Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface. *J Neurophysiol* 2015;115:1410–21. <https://doi.org/10.1152/jn.00918.2015>.
- [15] Gutierrez-Martinez, J, Cantillo-Negrete, J, Carino-Escobar, RI, Elías-Vinas D. Los sistemas de interfaz cerebro-computadora: una herramienta para apoyar la rehabilitación de pacientes con discapacidad motora. *Investig En Discapac* 2013;2:62–9.
- [16] Mason SG, Birch GE. A general framework for brain-computer interface design. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11:70–85. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2003.810426>.
- [17] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol* 2002;113:767–91. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00057-3).
- [18] Hanakawa T. Organizing motor imageries. *Neurosci Res* 2016;104:56–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.11.003>.
- [19] Rodríguez M, Llanos C, Sabate M. The kinematics of motor imagery: Comparing the dynamics of real and virtual movements. *Neuropsychologia* 2009;47:489–96. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.009>.
- [20] Carrillo-de-la-Peña MT, Galdo-Álvarez S, Lastra-Barreira C. Equivalent is not equal: Primary motor cortex (MI) activation during motor imagery and execution of sequential movements. *Brain Res* 2008;1226:134–43. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.089>.
- [21] 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;1588:81–91. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.001>.

- [22] 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;31:153–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.003>.
- [23] Cantillo-Negrete J, Gutierrez-Martinez J, Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Elias-Vinas D. An approach to improve the performance of subject-independent BCIs-based on motor imagery allocating subjects by gender. *Biomed Eng Online* 2014;13. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-158>.
- [24] Carrasco DG, Cantalapiedra JA. Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review. *Neurol (English Ed)* 2016;31:43–52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.02.008>.
- [25] Dickstein R, Deutsch JE, Yoeli Y, Kafri M, Falash F, Dunsky A, et al. Effects of Integrated Motor Imagery Practice on Gait of Individuals With Chronic Stroke: A Half-Crossover Randomized Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2119–25. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.06.031>.
- [26] Monge-Pereira E, Ibañez-Pereda J, Alguacil-Diego IM, Serrano JI, Spottorno-Rubio MP, Molina-Rueda F. Use of Electroencephalography Brain-Computer Interface Systems as a Rehabilitative Approach for Upper Limb Function After a Stroke: A Systematic Review. *PM&R* 2017;9:918–32. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.04.016>.
- [27] Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Läer L, Yilmaz Ö, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. *Ann Neurol* 2013;74:100–8. <https://doi.org/10.1002/ana.23879>.
- [28] 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. <https://doi.org/10.3389/fneng.2014.00030>.
- [29] 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. <https://doi.org/10.1155/2018/1624637>.
- [30] Gladstone, DJ, Danells, CJ, Black S. The Fugl-Meyer Assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurements properties. *Neurorehabil Neural Repair* 2002;16:232–40.
- [31] Lang CE, Wagner JM, Dromerick AW, Edwards DF. Measurement of Upper-Extremity Function Early After Stroke: Properties of the Action Research Arm Test. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1605–10. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.09.003>.
- [32] Yozbatiran, N, Der-Yeghiaian, L, Cramer S. A standardized approach to performing the action research arm test. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;22:78–90.
- [33] Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud. n.d.
- [34] Stinear CM, Smith M-C, Winston BW. Prediction Tools for Stroke Rehabilitation. *Stroke* 2019;50:3314–22. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025696>.
- [35] Kennedy GM, Brock KA, Lunt AW, Black SJ. Factors Influencing Selection for Rehabilitation After Stroke: A Questionnaire Using Case Scenarios to Investigate Physician Perspectives and Level of Agreement. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1457–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.036>.
- [36] Rotenberg A, Horvath JC P-LA. Transcranial Magnetic Stimulation. New York: HUMANA PRESS; 2014.
- [37] Barden, HL, Nott, MT, Heard R, Chapparo, C, Baguley I. Clinical Assessment of Hand Motor Performance After Acquired Brain Injury With Dynamic Computerized Hand Dynamometry: Construct, Concurrent, and Predictive Validity. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:2257–63. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.06.028>.
- [38] Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:826–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30283-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30283-1).
- [39] Rabadi MH, Rabadi FM. Comparison of the Action Research Arm Test and the Fugl-Meyer Assessment as Measures of Upper-Extremity Motor Weakness After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:962–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.02.036>.
- [40] Kwakkel, Gert, Kollen B. Predicting improvement in the upper paretic limb after stroke: A longitudinal prospective study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:453–60.
- [41] Wei XJ, Tong KY, Hu XL. The responsiveness and correlation between Fugl-Meyer Assessment, Motor Status Scale, and the Action Research Arm Test in chronic stroke with upper-extremity rehabilitation robotic training. *Int J Rehabil Res* 2011;34:349–56. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32834d330a>.
- [42] Stinear CM, Petoe M, Barber PA, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012;135:2527–35. <https://doi.org/10.1093/brain/aws146>.
- [43] Várkuti B, Guan C, Pan Y, Phua KS, Ang KK, Kuah CWK, et al. Resting State Changes in Functional Connectivity Correlate With Movement Recovery for BCI and Robot-Assisted Upper-Extremity Training After Stroke.

- Neurorehabil Neural Repair 2012;27:53–62. <https://doi.org/10.1177/1545968312445910>.
- [44] Hoonhorst MH, Nijland RH, van den Berg JS, Emmelot CH, Kollen BJ, Kwakkel G. How Do Fugl-Meyer Arm Motor Scores Relate to Dexterity According to the Action Research Arm Test at 6 Months Poststroke? *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1845–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.009>.
- [45] M. SC, D. BW, J. AS, Alan BP, Marie-Claire S. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke* 2017;48:1011–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015790>.
- [46] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith MC, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2017;4:811–20. <https://doi.org/10.1002/acn3.488>.
- [47] Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;29:614–22. <https://doi.org/10.1177/1545968314562115>.
- [48] Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol* 2015;78:848–59. <https://doi.org/10.1002/ana.24472>.
- [49] Sheorajpanday RVA, Nagels G, Weeren AJTM, van Putten MJAM, De Deyn PP. Quantitative EEG in ischemic stroke: Correlation with functional status after 6months. *Clin Neurophysiol* 2011;122:874–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.07.028>.
- [50] Kaiser V, Daly I, Pichiorri F, Mattia D, Müller-Putz G, Neuper C. Relationship Between Electrical Brain Responses to Motor Imagery and Motor Impairment in Stroke. *Stroke* 2012;43:2735–40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665489>.
- [51] Assenza, G, Zappasodi, F, Paqualetti, P, Vernieri, F, Tecchio F. A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2013;31:177–88.
- [52] Tiit E-M. Nonparametric Statistical Methods. *Stat Med - STAT MED* 2000;19:1386–8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000530\)19:103.O.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000530)19:103.O.CO;2-X).
- [53] Lilliefors H. On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *J Am Stat Assoc* 1967;62:399–402.
- [54] Cantillo-Negrete J, Gutiérrez-Martínez J, Flores-Rodríguez TB, Cariño-Escobar RI, Elías-Viñas D. Characterization of electrical brain activity related to hand motor imagery in healthy subjects. *Rev Investig Clin* 2014;66:111–21.
- [55] Bertrand O, Perrin F PJ. A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:462–4.
- [56] 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;17:722–34. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-02-00722.1997>.
- [57] López-Larraz E, Montesano L, Gil-Agudo Á, Minguez J, Oliviero A. Evolution of EEG Motor Rhythms after Spinal Cord Injury: A Longitudinal Study. *PLoS One* 2015;10:e0131759–e0131759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131759>.
- [58] Draper, NR, Smith, H. On worthwhile regressions, big F's, and R2. *Appl. Regres. Anal.* Third, John Wiley and Sons Inc.; 2014, p. 243–50.
- [59] Castrejón Mejía EY, Cantillo Negrete J, Valdés Cristerna R, Carrillo Mora P, Carino Escobar RI. Coherencia en Electroencefalografía como Biomarcador de Recuperación Clínica del Miembro Superior en Pacientes con Enfermedad Vasculat Cerebral. *Memorias Del Congr Nac Ing Biomédica; Vol 7 Núm 1 Memorias Del XLII Congr Nac Ing Biomédica* 2020. <https://doi.org/dx.doi.org/10.24254/CNIB.20.6>.
- [60] Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J. Fieldtrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011;2011:1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>.
- [61] Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proc IEEE* 1982;70:1055–96. <https://doi.org/10.1109/PROC.1982.12433>.
- [62] Prerau MJ, Brown RE, Bianchi MT, Ellenbogen JM, Purdon PL. Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis. *Physiology (Bethesda)* 2017;32:60–92. <https://doi.org/10.1152/physiol.00062.2015>.
- [63] Nunez P, Srinivasan R, Westdorp A, Wijesinghe R, Tucker D, Silberstein R, et al. EEG coherency: I: Statistics, Reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:499–515. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00066-7).
- [64] 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. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00400>.
- [65] Cantillo-Negrete J, Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Barraza-Madrigal JA, Arias-Carrion O. Robotic orthosis compared to virtual hand for Brain–Computer Interface feedback. *Biocybern Biomed Eng* 2019;39:263–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2018.12.002>.
- [66] Irimia DC, Ortner R, Poboroniuc MS, Ignat BE, Guger C. High Classification Accuracy of a Motor Imagery Based Brain-Computer Interface for Stroke Rehabilitation Training. *Front Robot AI* 2018;5:130. <https://doi.org/10.3389/frobt.2018.00130>.
- [67] Ang KK, Chin ZY, Wang C, Guan C, Zhang H. Filter Bank Common Spatial Pattern Algorithm on BCI Competition IV Datasets 2a and 2b. *Front Neurosci* 2012;6:39. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00039>.
- [68] Shi Y, Eberhart R. A modified particle swarm optimizer. *IEEE Int. Conf. Evol. Comput. Proceedings., IEEE;* 1998, p. 69–73. <https://doi.org/10.1109/ICEC.1998.699146>.
- [69] 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. <https://doi.org/10.1155/2018/1624637>.
- [70] Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1071–107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
- [71] Tecuapetla-Trejo JE, Cantillo-Negrete J, Valdés-Cristerna R, Carrillo-Mora P, Arias-Carrion O, Ortega-Robles E, et al. Automatic Recognition and Feature Extraction of Motor-Evoked Potentials Elicited by Transcranial Magnetic Stimulation BT - VIII Latin American Conference on Biomedical Engineering and XLII National Conference on Biomedical Engineering. In: González Díaz CA, Chapa González C, Laciár Leber E, Vélez HA, Puente NP, Flores D-L, et al., editors., Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 1037–42. [https://doi.org/doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9\\_134](https://doi.org/doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9_134).
- [72] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123:858–82. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>.
- [73] Biabani M, Farrell M, Zoghi M, Egan G, Jaberzadeh S. The minimal number of TMS trials required for the reliable assessment of corticospinal excitability, short interval intracortical inhibition, and intracortical facilitation. *Neurosci Lett* 2018;674:94–100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.026>.
- [74] Kroemer KHE, Marras WS. Towards an objective assessment of the “maximal voluntary contraction” component in routine muscle strength measurements. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1980;45:1–9. <https://doi.org/10.1007/BF00421195>.
- [75] Draper NR, Smith H. Fitting a Straight Line by Least Squares. *Appl Regres Anal* 1998;15–46. <https://doi.org/doi:10.1002/9781118625590.ch1>.
- [76] Breiman L, Friedman J, Stone C, Olshen R. Classification and Regression Trees. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 1984. <https://doi.org/10.1201/9781315139470>.
- [77] Kogan E, Twyman K, Heap J, Milentijevic D, Lin J, Alberts M. Assessing stroke severity using electronic health record data: a machine learning approach. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-1010-x>.
- [78] Majeed Y, Awadalla S, Patton J. Regression Techniques employing feature selection to predict clinical outcomes of stroke. *PLoS One* 2018;1–17. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/VJ7KH>.
- [79] Criminisi A, Shotton J. Introduction: The Abstract Forest Model. In: Criminisi A, Shotton J, editors. *Decis. For. Comput. Vis. Med. Image Anal.*, London: Springer-Verlag; 2013, p. 7–23.
- [80] Criminisi A, Shotton J. Regression Forest. In: Criminisi A, Shotton J, editors. *Decis. For. Comput. Vis. Med. Image Anal.*, London: Springer Berlin Heidelberg; 2013, p. 47–58.
- [81] Geurts P, Ernst D, Wehenkel L. Extremely Randomized trees. *Mach Learn* 2006;63:3–42. <https://doi.org/10.1007/s10994-006-6226-1>.
- [82] 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* 2019;2019:1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/7084618>.
- [83] Bruce D. Rehabilitation after Stroke. *N Engl J Med* 2005;352:1677–84.
- [84] Lee KB, Lim SH, Kim KH, Kim KJ, Kim YR, Chang WN, et al. Six-month functional recovery of stroke patients. *Int J Rehabil Res* 2015;38:173–80. <https://doi.org/10.1097/mrr.000000000000108>.
- [85] Lohse K, Lang C, Boyd L. Is More Better? Using Metadata to Explore Dose–Response Relationships in Stroke Rehabilitation. *Stroke* 2014;45:2053–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004695>.

- [86] Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, et al. Robot-Assisted Therapy for Long-Term Upper-Limb Impairment after Stroke. *N Engl J Med* 2010;362:1772–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911341>.
- [87] Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, Millán J del R, Liu M, Birbaumer N, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:651–63. <https://doi.org/10.1002/acn3.544>.
- [88] Borschmann KN, Hayward KS. Recovery of upper limb function is greatest early after stroke but does continue to improve during the chronic phase: a two-year, observational study. *Physiotherapy* 2020;107:216–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physio.2019.10.001>.
- [89] Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of Initiation of Rehabilitation After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:34–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.08.119>.
- [90] Kwah LK, Harvey LA, Diong J, Herbert RD. Models containing age and NIHSS predict recovery of ambulation and upper limb function six months after stroke: an observational study. *J Physiother* 2013;59:189–97. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70183-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70183-8).
- [91] Kugler C, Altenhöner T, Lochner P, Ferbert A, ASH for the HSDBSG. Does age influence early recovery from ischemic stroke? *J Neurol* 2003;250:676–81. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1054-8>.
- [92] Bartur G, Pratt H, Soroker N. Changes in mu and beta amplitude of the EEG during upper limb movement correlate with motor impairment and structural damage in subacute stroke. *Clin Neurophysiol* 2019;130:1644–51. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.008>.
- [93] Ramos-Murguialday A, Birbaumer N. Brain oscillatory signatures of motor tasks. *J Neurophysiol* 2015;113:3663–82. <https://doi.org/10.1152/jn.00467.2013>.
- [94] Aumann TD, Prut Y. Do sensorimotor  $\beta$ -oscillations maintain muscle synergy representations in primary motor cortex? *Trends Neurosci* 2015;38:77–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.12.002>.
- [95] Shiner CT, Tang H, Johnson BW, McNulty PA. Cortical beta oscillations and motor thresholds differ across the spectrum of post-stroke motor impairment, a preliminary MEG and TMS study. *Brain Res* 2015;1629:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.037>.
- [96] Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U, et al. Contralateral Motor Cortex Activation Depends on Ipsilesional Corticospinal Tract Integrity in Well-Recovered Subcortical Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;26:594–603. <https://doi.org/10.1177/1545968311427706>.
- [97] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1844–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1844>.
- [98] Cassidy JM, Cramer SC. Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanisms of Functional Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res* 2017;8:33–46. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0467-5>.
- [99] Rondina, JM, Park, CH, Ward N. Brain regions important for recovery after severe post-stroke upper limb paresis. *J Neurology, Neurosurg Psychiatry* 2017;88:737–43. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315030>.
- [100] Tang Q, Li G, Liu T, Wang A, Feng S, Liao X, et al. Modulation of interhemispheric activation balance in motor-related areas of stroke patients with motor recovery: Systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:392–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.003>.
- [101] Guggisberg AG, Koch PJ, Hummel FC, Buetefisch CM. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol* 2019;130:1098–124. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.004>.
- [102] Bentes C, Peralta AR, Viana P, Martins H, Morgado C, Casimiro C, et al. Quantitative EEG and functional outcome following acute ischemic stroke. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1680–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.021>.
- [103] Gandolfi M, Formaggio E, Geroin C, Storti SF, Galazzo IB, Bortolami M, et al. Quantification of Upper Limb Motor Recovery and EEG Power Changes after Robot-Assisted Bilateral Arm Training in Chronic Stroke Patients : A Prospective Pilot Study 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8105480>.
- [104] 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;86:800–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.024>.
- [105] Cassidy, Jessica M., Cramer SC. Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanism of Functional Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res* 2017;8:33–46. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0467-5>.
- [106] De Bruyn N, Meyer S, Kessner SS, Essers B, Cheng B, Thomalla G, et al. Functional network connectivity is altered in patients with upper limb somatosensory impairments in the acute phase post stroke: A cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0205693–e0205693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205693>.
- [107] Westlake K, Nagarajan S. Functional connectivity in relation to motor performance and recovery after stroke. *Front Syst Neurosci* 2011;5:1–12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00008>.

- [108] Dubovik S, Ptak R, Aboulafia T, Magnin C, Gillabert N, Pignat J, et al. EEG Alpha Band Synchrony Predicts Cognitive and Motor Performance in Patients with Ischemic Stroke. *Behav Neurol* 2013;26:1–3. <https://doi.org/10.3233/BEN-2020-129007>.
- [109] McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul* 2017;10:721–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.008>.
- [110] Zapała D, Francuz P, Zapała E, Kopiś N, Wierzgała P, Augustynowicz P, et al. The Impact of Different Visual Feedbacks in User Training on Motor Imagery Control in BCI. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2018;43:23–35. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9383-z>.
- [111] Vukelić M, Gharabaghi A. Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality. *Neuroimage* 2015;111:1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.058>.
- [112] Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol* 2009;256:1152–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5093-7>.
- [113] Birchenall J, Térémetsz M, Roca P, Lamy J-C, Oppenheim C, Maier MA, et al. Individual recovery profiles of manual dexterity, and relation to corticospinal lesion load and excitability after stroke –a longitudinal pilot study. *Neurophysiol Clin* 2019;49:149–64. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.065>.
- [114] Beebe J, Lang C. Relationships and responsiveness of six upper extremity function tests during the first 6 months of recovery after stroke. *J Neurol Phys Ther* 2009;33:96–103. <https://doi.org/1097/NPT.0b013e3181a33638>.
- [115] Welmer A-K, Holmqvist L, Sommerfeld D. LIMITED FINE HAND USE AFTER STROKE AND ITS ASSOCIATION WITH OTHER DISABILITIES. *J Rehabil Med* 2008;40:603–8. <https://doi.org/10.2340/16501977-0218>.
- [116] Pfurtscheller G. The cortical activation model (CAM). *Prog Brain Res* 2006;159:19–27. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59002-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59002-8).
- [117] Vecchio F, Caliandro P, Reale G, Miraglia F, Piludi F, Masi G, et al. Acute cerebellar stroke and middle cerebral artery stroke exert distinctive modifications on functional connectivity: A comparative study via EEG graph theory. *Clinical Neurophysiol* 2019;130:997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.03.017>.
- [118] Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 2007;55:187–99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>.
- [119] Calabró R, Accorinti M, Porcari B, Carioti L, Ciatto L, Billeri L, et al. Does hand robotic rehabilitation improve motor function by rebalancing interhemispheric connectivity after chronic stroke? Encouraging data from a randomised-clinical-trial. *Clin Neurophysiol* 2019;130:767–80. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.02.013>.
- [120] Pichiorri F, Petti M, Caschera S, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. An EEG index of sensorimotor interhemispheric coupling after unilateral stroke: clinical and neurophysiological study. *Eur J Neurosci* 2018;47:158–63. <https://doi.org/10.1111/ejn.13797>.
- [121] Chang-hyun P, Hyuk CW, Hoon OS, Tae KS, Young BO, Alvaro P-L, et al. Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity During Motor Recovery After Stroke. *Stroke* 2011;42:1357–62. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596155>.
- [122] Murphy T, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;8:61–72. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>.
- [123] Athanasiou A, Klados MA, Styliadis C, Foroglou N, Polyzoidis K, Bamidis PD. Investigating the Role of Alpha and Beta Rhythms in Functional Motor Networks. *Neuroscience* 2018;378:54–70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.044>.
- [124] Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>.
- [125] Hammerbeck U, Hoad D, Greenwood R, Rothwell JC. The unsolved role of heightened connectivity from the unaffected hemisphere to paretic arm muscles in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2019;130:781–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.02.018>.
- [126] 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;92:791–8. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110009>.
- [127] van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou E-R, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol* 2020;87:383–93. <https://doi.org/10.1002/ana.25679>.
- [128] Kanellopoulos D, Wilkins V, Avari J, Oberlin L, Arader L, Chaplin M, et al. Dimensions of Poststroke Depression and Neuropsychological Deficits in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:764–71.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.009>.

- [129] Van Der Lee JH, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. The responsiveness of the Action Research Arm test and the Fugl-Meyer Assessment scale in chronic stroke patients. *J Rehabil Med* 2001;33:110–3. <https://doi.org/10.1080/165019701750165916>.
- [130] Cramer SC, Nelles G, Schaechter JD, Kaplan JD, Finklestein SP, Rosen BR. A Functional MRI Study of Three Motor Tasks in the Evaluation of Stroke Recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15:1–8. <https://doi.org/10.1177/154596830101500101>.
- [131] Ye Y, Ma L, Yan T, Liu H, Wei X, Song R. Kinetic measurements of hand motor impairments after mild to moderate stroke using grip control tasks. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11:84. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-84>.
- [132] Ward NS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:2476–96. <https://doi.org/10.1093/brain/awg245>.
- [133] Persson HC, Danielsson A, S. Sunnerhagen K. A cross sectional study of upper extremity strength ten days after a stroke; relationship between patient-reported and objective measures. *BMC Neurol* 2015;15:178. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0436-8>.
- [134] Cantillo-Negrete J, Carino-Escobar RI. Brain-Computer Interfaces for Upper Limb Motor Rehabilitation of Stroke Patients. *Rev Mex Ing Biomédica* 2019;41:128–40. <https://doi.org/dx.doi.org/10.17488/RMIB.41.1.10>.
- [135] Khan A, Chen C, Yuan K, Wang X, Mehra P, Liu Y, et al. Changes in electroencephalography complexity and functional magnetic resonance imaging connectivity following robotic hand training in chronic stroke. *Top Stroke Rehabil* 2020:1–13. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1803584>.

# Anexo

Se anexa una copia de la carta de aprobación del proyecto “Pruebas de viabilidad de una interfaz cerebro-computadora como herramienta para la rehabilitación neurológica de pacientes con EVC” aprobado por el comité de investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” y de donde se derivó este trabajo de tesis. También se anexa el consentimiento informado que los pacientes de este protocolo firmaron, aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.



INR/CI/155/15  
México, D. F. a 25 de Junio de 2015.

**D en C Jessica Cantillo Negrete**  
Investigador responsable.  
Presente.

En respuesta a la solicitud que usted amablemente envió a este comité para la revisión del proyecto de investigación titulado “Pruebas de viabilidad de una interfaz cerebro-computadora como herramienta para la rehabilitación neurológica de pacientes con EVC.”

Le informo que el Comité de Investigación decidió aprobarlo otorgándole registro definitivo 36 /15

Estatus del proyecto: **APROBADO**

Investigador  
Responsable: **Jessica Cantillo Negrete**

Josefina Gutierrez Martínez	Paul Carrillo Mora
Rubén Isaac Cariño Escobar	Teodoro Bernardo Flores Rodríguez
Jimena Quinzanos Fresnedo	Gabriel David Valadez Roque
Claudia Hernández Arenas	

Cabe señalar, que de acuerdo con los datos declarados en el **cronograma de actividades del proyecto de investigación**, éste tiene una **vigencia de 36 meses**; siendo la fecha de término **30 de Julio de 2018**, es requisito informar los avances del mismo cada 6 meses, en el formato F01-PR-DI-04 Seguimiento de Protocolos, el cual se encuentra disponible en la página electrónica del INR, así como cualquier otro asunto relacionado con el mismo.

No omito comentar que en el caso de los protocolos que incluyan pacientes, un requisito adicional de la Dirección de Investigación es dar cumplimiento a la Encuesta de Satisfacción de Pacientes en protocolo F01-PR-DI-08 que se encuentra disponible en la página del INR en la Sección de Documentos ISO en el apartado de Investigación. <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/Formatos/F01-PR-DI-08.doc>.

En caso de ser un protocolo con financiamiento de la industria éste deberá contar con convenio administrativo el cual debe ser sancionado por el área jurídica de este Instituto.

1/2



Hospital Certificado  
Consejo de Salubridad General  
2012-2015



División de Rehabilitación Ortopédica  
Centro Colaborador de la OMS/OMS para  
la Investigación y Rehabilitación Médica  
2011-2015



Certificado: FC/MX-054008  
ISO 9001:2008  
2012-2015

Calle México Xochimilco No. 289, Col. Arenal de Guadalupe, C.F. 14389, Delegación Tlalpa, México, D.F.  
Tel.: (55) 5999 1000 www.inr.gob.mx

**Carta de consentimiento informado:**

Yo \_\_\_\_\_ acepto voluntariamente ser incluido (a) en la investigación médica denominada **"Pruebas de viabilidad de una interfaz cerebro-computadora como herramienta para la rehabilitación neurológica de pacientes con EVC"**, que se realiza en la Subdirección de Investigación Tecnológica del Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" (INR LGII). En caso de que no desee participar en la investigación, ello no demeritará de ninguna manera en la calidad de la atención que reciba en el INR LGII.

El objetivo de esta investigación es evaluar un nuevo sistema de rehabilitación neurológica para pacientes con mano paralizada debido a una enfermedad vascular cerebral (EVC). El sistema consta de un mecanismo robótico de mano que se activará mediante la identificación de la intención de movimiento de la mano paralizada del paciente en la señal eléctrica del cerebro.

Declaro que se me ha explicado amplia y detalladamente, que mi participación consiste en asistir al laboratorio de la Subdirección de Investigación Tecnológica, donde se me realizarán estudios de la señal eléctrica del cerebro. Para ello, se colocará en mi cabeza una gorra elástica con sensores superficiales. Los estudios se realizarán en cuatro sesiones de una hora de duración y se completarán en dos semanas. De acuerdo a los resultados de los estudios, puedo ser seleccionado para asistir al servicio de Rehabilitación Neurológica a recibir terapia con el sistema de rehabilitación propuesto. Ahí se me explicará cómo controlar el mecanismo robótico de mano al imaginar o intentar el movimiento de abrir y cerrar mi mano paralizada. La duración de la terapia es de 3 a 4 semanas con sesiones diarias de una hora. Éste es un procedimiento experimental que permitirá conocer el efecto del nuevo sistema de rehabilitación en mi recuperación. Los efectos se compararán con el tratamiento estándar para mi rehabilitación, por lo que también asistiré a mis sesiones de terapia física convencional con actividades orientadas a recuperar la funcionalidad de la mano, establecidas por un especialista en rehabilitación, durante 3 o 4 semanas más. La duración de mi participación será de máximo 6 meses. En caso de no aceptar participar en esta investigación o, de no ser seleccionado para la segunda etapa de la investigación, mi tratamiento solamente consistirá en la terapia convencional.

Me explicaron que los dos procedimientos son NO invasivos y no implican ningún riesgo a mi salud, esto significa que no se introducirá a mi cuerpo ningún instrumento para obtener las señales del cerebro. Las molestias que se pueden presentar solamente incluyen dolor leve y temporal en el brazo, debido a la actividad física durante los estudios y las terapias.

1/3

Como beneficios del estudio recibiré un reporte por escrito que consiste en un análisis clínico y numérico de los estudios de la señal eléctrica del cerebro y, si soy elegido para someterme a la terapia con el sistema de rehabilitación propuesto, el experto en rehabilitación neurológica me dará una retroalimentación de los efectos sobre mi recuperación. Se me proporcionará la información completa aunque eso afecte mi voluntad de seguir participando en la investigación. Entiendo que mi información personal, incluyendo mi nombre, será confidencial y no se revelarán en ningún momento en alguna compilación, reporte del estudio o publicación. Los datos medidos se utilizarán en la valoración del sistema de rehabilitación, en publicaciones acerca de los resultados obtenidos y, pueden usarse en el futuro en otros estudios relacionados.

Me informaron que mi participación en la investigación podrá suspenderse en el caso de que no asista a las sesiones de registro de la señal eléctrica cerebral o a las terapias programadas sin justificación alguna. También se suspenderá mi participación en la investigación, si no asisto al 80% de las terapias con el sistema de rehabilitación propuesto o de las terapias convencionales.

Esta investigación no representará ningún costo para mí, o mi compañía de seguros; tampoco recibiré ninguna compensación monetaria por participar en el estudio. Además, no tendrá relación directa o modificará el tratamiento médico que reciba para mi enfermedad. También me han informado que en caso de que existan gastos adicionales, éstos serán absorbidos por la investigación. Así como, que en caso de algún daño causado directamente por la investigación, el INR LGII se hará cargo del tratamiento e indemnización, para lo cual puedo contactar a la **Dra. Jimena Quinzaños Freshedo** (Tel. 59991000, Ext. 13410), que es la responsable del seguimiento de las terapias. También puedo contactar al responsable de los estudios electroencefalográficos, el **Dr. Paul Carrillo Mora** (Tel. 59991000, Ext. 19204) o, al investigador responsable, la **Dra. Jessica Cantillo Negrete** (Tel. 59991000, Ext. 19008, Correo electrónico [jcantillo@inr.gob.mx](mailto:jcantillo@inr.gob.mx)). Todos ellos personal del instituto que están disponibles para resolver cualquier duda o en caso de decidir retirarme del protocolo.

Para obtener mi consentimiento, uno de los médicos de rehabilitación me contactó en mi consulta médica y me invitó a participar. Me enviaron con la Dra. Cantillo, quien me mostró el gorro para el registro de la señal eléctrica del cerebro y el sistema de rehabilitación alternativo para la terapia, así como un video de su funcionamiento. Me explicó el contenido de este documento y me lo entregó para que lo leyera en privado, lo platicara con mis familiares y tomará una decisión.

Mi participación en esta investigación es totalmente voluntaria y ha dependido totalmente de mí decidir tomar parte de la misma. Incluso estoy enterado(a) que soy libre de decidir en cualquier momento dejar de participar en este protocolo sin dar razón alguna, sin que por ello se creen prejuicios para continuar con mi

cuidado y tratamiento en el INR LGII. Es posible que me sea aplicada la Encuesta de Satisfacción a Pacientes en Protocolo F01-PR-DI-08.

Declaro que estoy satisfecho con la información que he recibido y que todas mis dudas han sido resueltas. El contenido de esta carta ha sido explicado y acepto firmarla por duplicado. Recibiré un ejemplar firmado y fechado para mi registro a esta investigación.

_____ Nombre y firma del Paciente	_____ Nombre y Firma del Representante Legal
_____ Nombre y firma del testigo 1	_____ Parentesco con el paciente
_____ Dirección	_____ Teléfono
_____ Nombre y firma del testigo 2	_____ Parentesco con el paciente
_____ Dirección	_____ Teléfono
_____ Nombre y firma del profesional que aplica la prueba	_____ Nombre y firma del investigador responsable

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

3/3



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00036

Matrícula: 2173801988

Desarrollo de modelos para evaluación y pronóstico de la recuperación motora de la mano de pacientes con enfermedad vascular cerebral subsecuente a terapia con interfaz cerebro-computadora

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 13:00 horas del día 14 del mes de diciembre del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DR. JOSE DAMIAN CARRILLO RUIZ  
DRA. MERCEDES JATZIRI GAITAN GONZALEZ  
DRA. ROCIO SALAZAR VARAS  
DR. LUIS MONTESANO DEL CAMPO  
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO



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 (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: RUBEN ISAAC CARIÑO ESCOBAR

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

RUBEN ISAAC CARIÑO ESCOBAR  
ALUMNO

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. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. JOSE DAMIAN CARRILLO RUIZ

VOCAL

DRA. MERCEDES JATZIRI GAITAN GONZALEZ

VOCAL

DRA. ROCIO SALAZAR VARAS

VOCAL

DR. LUIS MONTESANO DEL CAMPO

SECRETARIO

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

El presente documento cuenta con la firma -autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta - Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella