

Coherencia en Electroencefalografía como Biomarcador de Recuperación Clínica del Miembro Superior en Pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral

E.Y. Castrejón-Mejía¹, J. Cantillo-Negrete², R. Valdés-Cristerna¹, P. Carrillo-Mora³, R.I. Carino-Escobar^{1,2*}

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

² División de Investigación en Ingeniería Médica, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México.

³ División de Neurociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México.

* *ricarino@inr.gob.mx*

Resumen

La evaluación de la recuperación funcional de las extremidades superiores después de una enfermedad vascular cerebral (EVC) es de gran importancia, ya que, valida la efectividad de las intervenciones terapéuticas y contribuye al desarrollo de mejores protocolos para una intervención. En este trabajo, se presenta un estudio de la asociación entre la recuperación motora medida con las escalas clínicas de ARAT (Action Research Arm Test) y FMA-UE (Fugl-Meyer Assessment for the Upper Extremity) y la conectividad funcional, calculada usando el método de coherencia del electroencefalograma (EEG). Se estudiaron las señales de EEG de 10 pacientes que participaron en una intervención con una interfaz cerebro-computadora. Se obtuvieron dos modelos de regresión lineal donde se observaron asociaciones principalmente entre la recuperación motora y aumentos en la conectividad de la corteza motora primaria, área premotora y área somatosensorial. Por lo tanto, la coherencia proporciona información valiosa que podría ayudar a comprender mejor los mecanismos de la recuperación de pacientes con EVC.

Palabras clave: BCI, Coherencia en EEG, EVC, imaginación de movimiento, recuperación del miembro superior.

1. Introducción

La enfermedad vascular cerebral (EVC) ocurre cuando se produce una muerte neuronal debido a una ruptura de los vasos sanguíneos, conocido como EVC hemorrágica, o por la falta de irrigación producida por una obstrucción vascular, conocida como EVC isquémica. De acuerdo con los datos más recientes, se estima que la Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) tiene una prevalencia en México de 5.1 a 7.7 por 1000 habitantes [1]. Considerando la situación que se vive recientemente a nivel mundial debido a la enfermedad COVID-19, esa cifra podría aumentar, pues según la American Heart Association, se ha asociado con un mayor riesgo de padecer EVC de tipo isquémico debido al incremento en la trombosis relacionada con la inflamación sistémica. Consecuentemente, se ha planteado la posibilidad de que después de padecer COVID-19, habrá mayor riesgo de ser afectado por una EVC [2].

La principal secuela de una EVC es la hemiparesia, es decir, la parálisis parcial o total del hemicuerpo contralateral al hemisferio cerebral afectado [3]. Esta discapacidad afecta de gran manera la calidad de vida de los sobrevivientes, por lo que la recuperación de la función motora es crucial para que puedan realizar actividades de la vida diaria [4]. Se ha estimado que únicamente se recuperarán el

41% de los pacientes con EVC de moderado a grave y el 71% de los pacientes con EVC leve [5], por lo que para lograr mejores resultados en la recuperación de una EVC, diversos grupos de investigación desarrollan nuevas intervenciones que buscan incrementar la neuroplasticidad, ya que es el principal mecanismo de recuperación de la EVC [6].

Un nuevo enfoque terapéutico busca combinar terapias para lograr resultados más efectivos, como es el caso de las interfaces cerebro-computadora (BCI, por sus siglas en inglés), que pueden combinar la terapia con sistemas robóticos y la intención de movimiento (IM) [7]. La IM consiste en el ensayo mental del movimiento, y permite generar de forma voluntaria activaciones corticales sin necesidad de un estímulo externo, conocido como paradigma endógeno [8]. La ejecución de movimiento y la IM se basan en procesos y estructuras neuronales similares y se puede apreciar su efecto principalmente en cambios de los ritmos alfa (8-13 Hz) y beta (14-30 Hz) del electroencefalograma (EEG) [9], por lo que ambas tareas motoras podrían promover la neuroplasticidad. Sin embargo, estos nuevos enfoques terapéuticos aún deben de ser validados en pacientes. Una forma de validar estos sistemas es explorando asociaciones entre procesos fisiológicos relacionados con la neuroplasticidad y la recuperación clínica de los pacientes, es decir, biomarcadores de la recuperación.

Diversos grupos de investigación buscan implementar biomarcadores que permitan la extracción de características que se asocien con la recuperación de pacientes con EVC. La conectividad funcional derivada de la señal de EEG, durante tareas asociadas al movimiento, podría ser uno de ellos [10]. Esto debido a que una EVC afecta tanto al área lesionada como a las áreas funcionalmente conectadas con el hemisferio afectado [11]. Además, se ha observado que los cambios en la conectividad funcional se asocian con la neuroplasticidad [12].

Particularmente la coherencia es una medida de conectividad que se ha mostrado que tiene una correlación con la recuperación [13], consiste en una evaluación de los cambios en las relaciones de potencia y de fase entre dos señales, pertenece a las medidas de conectividad sin dirección, y aunque solo permite realizar una evaluación de los cambios lineales en la conectividad, una de las principales ventajas de la coherencia sobre algunas otras medidas de conectividad es que permite evaluar tanto la amplitud como la fase en un solo índice. Por lo que, encontrar una asociación entre la recuperación y la conectividad funcional estimada con la coherencia del EEG, podría ayudar a elaborar nuevas estrategias para evaluar la efectividad de las terapias tanto convencionales, como experimentales [14]. Esto podría incrementar las posibilidades de recuperación en pacientes con EVC.

Para ello, este trabajo presenta una evaluación de la posible relación entre la coherencia del EEG durante tareas de IM y las puntuaciones presentadas en las escalas clínicas de recuperación motora en pacientes con EVC.

2. Metodología

2.1 Base de datos de pacientes con EVC

En este estudio fueron analizados los registros de EEG durante la IM de la mano paralizada de 10 pacientes con EVC en etapa subaguda, los pacientes eran diestros antes de la EVC y no tenían antecedentes de otras lesiones neurológicas. Esta base de datos fue obtenida por un grupo de investigadores en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII (INR), como parte de un proyecto de investigación más amplio [9], el cual cuenta con aprobación de los Comités de Investigación y Ética del Instituto. Los pacientes leyeron y firmaron un consentimiento informado antes de decidir participar en el estudio.

Para evaluar la capacidad motora de los pacientes, se realizaron las pruebas Fugl-Meyer Assessment for the Upper Extremity (FMA-UE) y Action Research Arm Test (ARAT) antes (basal) y después de una intervención de dos meses (post), que consistió en un mes de terapia con una BCI y de un mes de terapia convencional, brindadas en secuencia aleatoria a los pacientes [15]. Los registros de EEG

constan de 11 canales que fueron colocados sobre los lóbulos frontales, temporales, centrales y parietales de la corteza de acuerdo con las posiciones del sistema 10-20 ($F_3, C_3, T_3, P_3, F_z, C_z, P_z, F_4, C_4, T_4$ y P_4), como se muestra en la Fig. 1A. El electrodo de tierra se colocó en la posición AFZ y el electrodo de referencia, en el lóbulo de la oreja derecha. Los registros fueron obtenidos a una frecuencia de muestreo de 256 Hz, con electrodos activos, con un amplificador de bioseñales de 24 bits de resolución, modelo g.USBamp, marca g.tec, certificado para investigación en seres humanos, en una estancia con atenuación acústica, bajo las mismas condiciones de iluminación, y con un sillón de exploración electromecánico.

Las mediciones consistieron en 80 ensayos de la IM para la medición basal y 60 ensayos para la medición post. Se requirieron más ensayos en la medición basal debido a la necesidad del proyecto amplio de realizar una valoración clínica de los pacientes. En la Fig. 1B se observa un diagrama de la estructura temporal de cada ensayo.

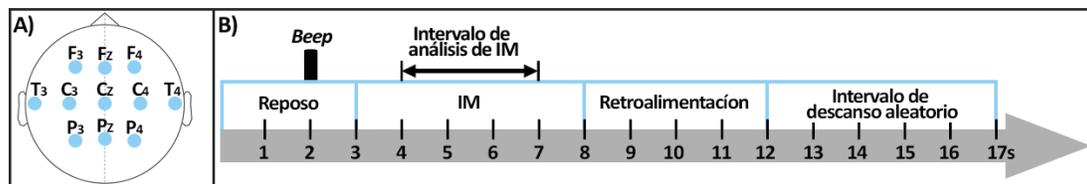


Fig. 1 A) Montaje de electrodos para el registro del EEG. B) Diagrama de tiempo de los ensayos.

2.2 Preprocesamiento de la señal de EEG

El cálculo y análisis de la coherencia se llevó a cabo en el software MATLAB® y utilizando la herramienta de licencia libre FieldTrip [16].

Se le aplicó a la señal de EEG cruda un filtro pasa-bajas tipo FIR de orden 30 con frecuencia de corte en 32 Hz y un filtro pasa-altas tipo FIR de orden 30 con frecuencia de corte en 8 Hz, con la finalidad de analizar solamente las bandas de frecuencia de alfa y beta. Además, se aplicó un filtro rechaza-banda FIR de orden 30 tipo Notch para eliminar el ruido de línea de 60 Hz y su armónica de 120 Hz, que aún pudieran estar presentes en la señal (se utilizaron filtros FIR dado que su respuesta es de fase lineal). Debido a que los electrodos activos disminuyen en gran medida picos de voltaje originados por movimiento tanto del sujeto como del cableado, se empleó un filtro espacial de referencia común promedio (CAR por sus siglas en inglés) con la finalidad de eliminar ruido común producido principalmente por los movimientos oculares y musculares. Además de atenuar el efecto del lugar de posicionamiento del electrodo de referencia [17]. Finalmente se segmentó la señal y se realizó una inspección visual para verificar que no existieran ensayos demasiado contaminados con artefactos, y de ser así eliminarlos. Por lo que no fue necesario aplicar otras técnicas como análisis de componentes independientes o filtros laplacianos.

2.3 Cálculo de la coherencia

Debido a que algunos de los pacientes presentaban lesión en el hemisferio derecho y otros en el hemisferio izquierdo, el análisis de coherencia se realizó etiquetando a los electrodos del hemisferio afectado como F_{HA}, C_{HA}, T_{HA} y P_{HA} y a los electrodos del hemisferio no afectado como F_{HN}, C_{HN}, T_{HN} y P_{HN} . No se consideraron los electrodos sagitales.

Las señales de EEG filtradas se segmentaron en ensayos (80 para la medición basal y 60 para la medición post) y se extrajeron ventanas de 3 segundos de información correspondientes a la tarea de IM de cada ensayo.

Se realizó un análisis espectral mediante el método multitaper de cada ensayo, para obtener los coeficientes de la transformada de Fourier $X_l(w)$ y $Y_l(w)$ de 2 señales en el tiempo (x y y) que

corresponden a las series de tiempo de dos canales de EEG [18]. El análisis se realizó en la banda alfa (8 - 13 Hz, con pasos de 0.5 Hz, obteniendo 400 coeficientes de Fourier para cada uno de los 11 bins de frecuencia) y en beta (14 - 32 Hz, con pasos de 0.5 Hz obteniendo 400 coeficientes de Fourier para cada uno de los 37 bins de frecuencia), tanto para las mediciones basales como para post.

Posteriormente se calculó el valor absoluto de la coherencia para cada bin de frecuencia, que se define como se muestra en (1).

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

Donde $\hat{\gamma}_{ij}^2$ es el valor de la coherencia entre las señales de dos canales de EEG “ i ” y “ j ”; $G_{ijn}(f)$ es el espectro de correlación cruzada de las señales i y j para cada n segmento de las señales; $X_{in}(f)$ es el espectro de autocorrelación para el n segmento de la señal i ; $X_{jn}(f)$ es el espectro de autocorrelación para el n segmento de la señal j ; y N es el número total de muestras de las señales i y j con las que se calculará la coherencia, es decir, el total de pares de coeficientes de Fourier [19].

Se obtuvieron matrices de coherencia en alfa y beta de los 4 canales del hemisferio afectado y 4 canales del no afectado en cada uno de los bins de frecuencia. Posteriormente se extrajo la información de las triangulares superiores de cada matriz, es decir, 6 combinaciones del hemisferio afectado ($F_{HA} - C_{HA}$, $F_{HA} - T_{HA}$, $F_{HA} - P_{HA}$, $C_{HA} - T_{HA}$, $C_{HA} - P_{HA}$ y $T_{HA} - P_{HA}$) y 6 del hemisferio no afectado ($F_{HN} - C_{HN}$, $F_{HN} - T_{HN}$, $F_{HN} - P_{HN}$, $C_{HN} - T_{HN}$, $C_{HN} - P_{HN}$ y $T_{HN} - P_{HN}$).

2.4 Análisis de asociación entre coherencia y recuperación clínica

Se promediaron los valores de coherencia en ambas bandas de frecuencia para obtener un vector con 6 valores en alfa y un vector con 6 valores en beta, para cada paciente en cada sesión. Posteriormente se calcularon las diferencias entre los vectores obtenidos en la medición basal y los vectores obtenidos en la medición post para cada paciente ($\Delta Coh = Coh_{post} - Coh_{basal}$), para alfa y beta. Por lo tanto, un valor positivo de ΔCoh implicó un aumento en la conectividad, mientras que uno negativo significó una disminución.

Se aplicó un análisis de regresión lineal múltiple de tipo escalonada (o “stepwise”). La regresión lineal múltiple es un método utilizado para describir y comprobar asociaciones lineales entre variables predictoras (variables independientes), con una variable a describir (variable dependiente) [20].

Se obtuvieron dos modelos, el primero teniendo como variable dependiente el vector de valores con las diferencias de puntuaciones ($post - basal$) de la escala ARAT ($\Delta ARAT$) y como variables independientes las diferencias de coherencia en alfa y beta ($\Delta Coh\alpha$ y $\Delta Coh\beta$). El segundo teniendo como variable dependiente el vector de valores con las diferencias de puntuaciones de la escala FMA-UE ($\Delta FMUE$) y como variables independientes $\Delta Coh\alpha$ y $\Delta Coh\beta$. En ambos modelos, la variable dependiente fue el vector con las diferencias de puntuaciones de las escalas clínicas de los 10 pacientes y las variables independientes, los vectores con las diferencias de coherencia como se muestra en (2).

$$Y = a_1 \Delta Coh_1 + a_2 \Delta Coh_2 + \dots + a_n \Delta Coh_n + b \quad (2)$$

Donde Y es la diferencia de las escalas clínicas según el modelo (FMA-UE o ARAT); a_n son los coeficientes obtenidos por medio de mínimos cuadrados; ΔCoh son los valores de coherencia entre canales promediados por paciente para alfa y beta; y n es el número de variables independientes.

Debido a que el análisis de regresión lineal utiliza mínimos cuadrados y a que tenemos una muestra de 10, los grados de libertad solo permiten que en el modelo se incluyan máximo 8 variables independientes para describir los cambios en la variable dependiente.

Se verificó si la distribución de las variables independientes era Gaussiana utilizando la prueba de Lilliefors ($p < 0.05$). Una vez comprobado que la distribución de las variables no era normal, se probó su independencia lineal por medio de una prueba de correlación no paramétrica de tipo Spearman ($p > 0.05$), debido a que en el modelo de regresión lineal múltiple existe la suposición de que las variables independientes no tienen asociación lineal entre ellas. Para seleccionar cada uno de los modelos se ingresaron al algoritmo todas las combinaciones posibles de variables independientes. Se seleccionó en cada caso, el modelo cuyas variables independientes incluidas tuvieran una mayor significancia para predecir a la variable dependiente, de acuerdo con una prueba exacta de Fisher obtenida en la regresión escalonada [21]. Se verificó que los intervalos de confianza de las variables independientes contenidas en el modelo no incluyeran al cero. Todas las pruebas estadísticas se hicieron con un nivel de confianza del 95%.

Finalmente se realizó una representación topográfica del modelo seleccionado, esto con el fin de facilitar su interpretación y uso posterior en la práctica clínica. El modelo de regresión lineal y la representación topográfica se efectuó para la banda alfa y beta en cada una de las escalas clínicas.

3. Resultados y Discusión

La Fig. 2A y la ecuación (3) muestran el modelo calculado con la escala ARAT como variable dependiente, al que le corresponde una $p = 1.37 \times 10^{-6}$ y una R^2 ajustada = 1. Cabe mencionar que todos los intervalos de confianza de los coeficientes en el modelo fueron menores a 0.01 y no incluyeron al cero.

$$[\Delta ARAT] = 8.8(\Delta Coh\alpha_{FAH-cAH}) - 25.2(\Delta Coh\alpha_{FAH-pAH}) - 49.8(\Delta Coh\alpha_{cAH-tAH}) + 33.3(\Delta Coh\alpha_{FUH-cUH}) + 34.6(\Delta Coh\alpha_{cUH-tUH}) + 29.5(\Delta Coh\beta_{FAH-cAH}) + 1.4(\Delta Coh\beta_{cAH-tAH}) + 50.1(\Delta Coh\beta_{cUH-tUH}) + 5.9 \quad (3)$$

Por un lado, podemos observar que un aumento en la recuperación se asocia con un aumento en la coherencia (mayor conectividad) en alfa entre las zonas Frontal-Central de ambos hemisferios y Central-Temporal del hemisferio no afectado, mientras que, en beta entre las zonas Frontal-Central del hemisferio afectado y Central-Temporal de ambos hemisferios. Por otro lado, la recuperación se asocia a una disminución de la conectividad en alfa entre las zonas Frontal-Parietal y Central-Temporal del hemisferio afectado.

Se puede notar que un aumento en la recuperación se relaciona principalmente con aumentos en la conectividad en regiones centrales, correspondientes a zonas que se activan al realizar tareas asociadas con el movimiento. Los resultados podrían deberse a un aumento en la conectividad entre la corteza motora primaria y las áreas premotoras, incluida la región frontal, por lo que se puede inferir que un incremento en la conectividad con dicha región es debido a que se requiere una mayor supervisión de estas áreas para realizar tareas motoras. Esto podría ser un mecanismo de neuroplasticidad, ya que se ha observado que en pacientes con discapacidad motora severa las áreas premotoras realizan más funciones para compensar el daño neurológico [22].

En la Fig. 2B y la ecuación (4) se presenta el modelo calculado con la escala FMA-UE como variable dependiente, al que le corresponde una $p = 5.56 \times 10^{-7}$ y una R^2 ajustada = 1.

$$[\Delta FMUE] = -23.0(\Delta Coh\alpha_{FAH-pAH}) + 8.7(\Delta Coh\alpha_{cUH-tUH}) + 4.9(\Delta Coh\alpha_{cUH-pUH}) - 3.2(\Delta Coh\alpha_{tUH-pUH}) + 23.9(\Delta Coh\beta_{FAH-tAH}) + 0.2(\Delta Coh\beta_{FAH-pAH}) - 34.3(\Delta Coh\beta_{tAH-pAH}) - 12.1(\Delta Coh\beta_{FUH-cUH}) + 3.3 \quad (4)$$

Se observa que una mayor recuperación se asoció a una mayor coherencia en alfa, entre las zonas Central-Temporal y Central-Parietal del hemisferio no afectado, y un aumento en la conectividad en beta entre las zonas Frontal-Temporal y Frontal-Parietal del hemisferio afectado. Una mayor recuperación también se asoció a una menor conectividad en alfa entre las zonas Frontal-Parietal del

hemisferio afectado y Temporal-Parietal del no afectado, y en beta entre las zonas Temporal-Parietal del hemisferio afectado y Frontal-Central del no afectado.

Podemos destacar que existe un aumento en la conectividad en beta en la zona Frontal-Parietal. Ha sido reportado que un aumento en una red neuronal que involucra dichas zonas podría ser indicio de adaptaciones que contrarrestan los déficits en la conectividad en pacientes después de una EVC [23]. También se presenta un aumento de la conectividad entre las zonas Central-Temporal y Central-Parietal del hemisferio no afectado en alfa, que podría deberse a que la lesión impide que el paciente pueda usar el hemisferio afectado para tareas de movimiento, y como mecanismo de compensación la conectividad aumenta en algunas zonas del hemisferio no afectado [24].

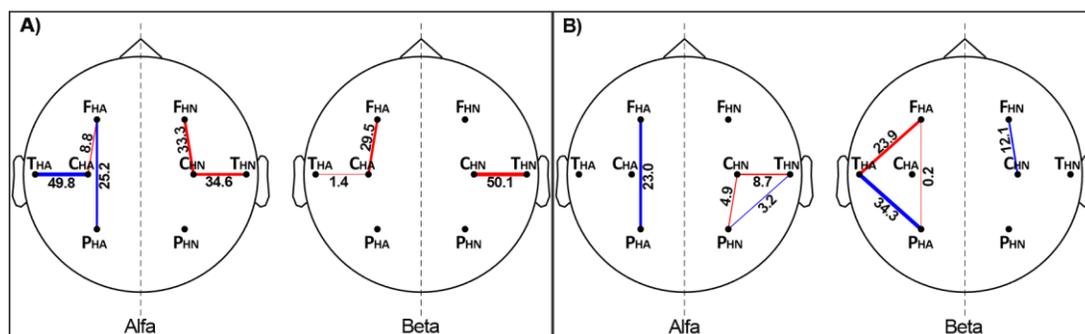


Fig. 2. Representación topográfica de los modelos de regresión lineal. A) modelo obtenido con las puntuaciones de ARAT y las diferencias de coherencia en alfa y beta. B) modelo obtenido con las puntuaciones de FMA-UE y las diferencias de coherencia en alfa y beta. Las líneas de color rojo equivalen a una relación directa, mientras que las azules equivalen a una relación inversa, el grosor de las líneas representa la magnitud del coeficiente en el modelo, cuyo valor es mostrado cerca de las líneas. HA: Hemisferio Afectado; HN: Hemisferio No afectado; F: Frontal; T: Temporal; C: Central; P: Parietal.

Se puede apreciar que los modelos tanto de FMA-UE como de ARAT coinciden en que, a medida que aumenta la conectividad en la zona Central-Temporal del hemisferio no afectado y disminuye la conectividad en la zona Frontal-Parietal del hemisferio afectado en alfa, la recuperación aumenta.

Las variables seleccionadas en ambos modelos muestran que la recuperación se asocia más a cambios, ya sean aumentos o decrementos en la coherencia, en el hemisferio afectado. Por lo que podríamos inferir que para que exista mayor recuperación en la etapa subaguda, el hemisferio afectado debe presentar más cambios en la conectividad, lo cual podría deberse a que en la etapa subaguda de la enfermedad el hemisferio se está adaptando y la neuroplasticidad permitirá que el hemisferio afectado pueda recuperarse [25]. Estos resultados permiten complementar otras observaciones como las de Chen, et al. [10], ya que se puede establecer la posibilidad de que la recuperación clínica en la EVC pueda ser descrita, al menos en una muestra pequeña, únicamente con variables lineales de conectividad como la coherencia.

Una de las principales limitantes de este estudio es que, debido al número de pacientes incluidos, el modelo se debe calcular seleccionado como máximo ocho variables, esto debido a las características del método de regresión. Además, algunos de los resultados podrían solo describir a la muestra de este estudio y no extrapolarse a la población completa, por lo que será necesario realizar el estudio con una muestra mayor. Otra limitante es la resolución espacial de los registros de EEG. Por lo que se propone continuar con el estudio de la asociación de la recuperación con la coherencia en el EEG, pero empleando más electrodos sobre áreas de la corteza motora primaria y la corteza somatosensorial. Para que el siguiente paso sea predecir el nivel de recuperación de acuerdo con los valores de conectividad observados en cada paciente.

4. Conclusiones

Se obtuvieron dos modelos de regresión lineal que relacionan la conectividad calculada a partir de la coherencia obtenida del EEG de 10 pacientes que participaron en una intervención de rehabilitación, con la recuperación medida con las escalas clínicas de ARAT y FMA-UE. Los resultados obtenidos proporcionan un panorama de los cambios en las interacciones entre zonas del cerebro cercanas a la corteza motora a medida que ésta se recupera. Nuestros resultados concuerdan con estudios previos en los que la coherencia es una herramienta que permite observar los cambios en las conexiones de la corteza motora relacionados con la recuperación de los pacientes con EVC [13], [26]. Por lo anterior, se puede concluir que la coherencia puede ser asociada con la recuperación motora, lo cual puede ayudar a comprender mejor los mecanismos de recuperación en pacientes con EVC y ser un parámetro cuantitativo, y objetivo que complementa la validación de una intervención terapéutica. Sin embargo, para confirmar esta asociación es necesario comprobar que el modelo es reproducible y se puede extrapolar a otros casos, con una muestra mayor de pacientes.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento otorgado con el proyecto SALUD-2015-2-262061.

Referencias

- [1] C. Cantu-Brito *et al.*, “Door-to-Door Capture of Incident and Prevalent Stroke Cases in Durango, Mexico”, *Stroke*, vol. 42, núm. 3, pp. 601–606, mar. 2011.
- [2] M. S. Elkind, R. A. Harrington, y I. J. Benjamin, “Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic”, *Circulation*, pp. 743–745, 2020.
- [3] S. Masiero *et al.*, “The value of robotic systems in stroke rehabilitation”, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 11, núm. 2, pp. 187–198, 2014.
- [4] K. K. Ang y C. Guan, “Brain-computer interface in stroke rehabilitation”, *J. Comput. Sci. Eng.*, vol. 7, núm. 2, pp. 139–146, 2013.
- [5] A. Houwink, R. H. Nijland, A. C. Geurts, y G. Kwakkel, “Functional recovery of the paretic upper limb after stroke: Who regains hand capacity?”, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 94, núm. 5, pp. 839–844, 2013.
- [6] H.-Y. Jung, “Rehabilitation in Subacute and Chronic Stage After Stroke”, en *Stroke Revisited: Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke*, Singapore: Springer Singapore, 2017, pp. 351–360.
- [7] N. Mrachacz-Kersting *et al.*, “Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface”, *J. Neurophysiol.*, vol. 115, núm. 3, pp. 1410–1421, 2016.
- [8] M. T. Carrillo-de-la-Peña, S. Galdo-Álvarez, y C. Lastra-Barreira, “Equivalent is not equal: Primary motor cortex (MI) activation during motor imagery and execution of sequential movements”, *Brain Res.*, vol. 1226, núm. Mi, pp. 134–143, 2008.

- [9] J. Cantillo-Negrete, R. I. Carino-Escobar, P. Carrillo-Mora, D. Elias-Vinas, y J. Gutierrez-Martinez, “Motor Imagery-Based Brain-Computer Interface Coupled to a Robotic Hand Orthosis Aimed for Neurorehabilitation of Stroke Patients”, *J. Healthc. Eng.*, vol. 2018, pp. 1–10, 2018.
- [10] C.-C. Chen, S.-H. Lee, W.-J. Wang, Y.-C. Lin, y M.-C. Su, “EEG-based motor network biomarkers for identifying target patients with stroke for upper limb rehabilitation and its construct validity”, *PLoS One*, vol. 12, núm. 6, p. e0178822, jun. 2017.
- [11] G. R. Philips, J. J. Daly y J. C. Príncipe, “Topographical measures of functional connectivity as biomarkers for post-stroke motor recovery”, *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 14, núm. 1, pp. 9–22, 2017.
- [12] C. M. Lewis, A. Baldassarre, G. Committeri, G. L. Romani, y M. Corbetta, “Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, núm. 41, pp. 17558–17563, oct. 2009.
- [13] S. W. Tung *et al.*, “Motor imagery BCI for upper limb stroke rehabilitation: An evaluation of the EEG recordings using coherence analysis”, *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 261–264, 2013.
- [14] C. Winters, E. E. H. van Wegen, A. Daffertshofer, y G. Kwakkel, “Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke”, *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 29, núm. 7, pp. 614–622, dic. 2014.
- [15] R. I. Carino-Escobar *et al.*, “Longitudinal Analysis of Stroke Patients’ Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface”, *Neural Plast.*, vol. 2019, pp. 1–11, abr. 2019.
- [16] R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris, y J.-M. Schoffelen, “FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data”, *Comput. Intell. Neurosci.*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011.
- [17] P. J. Bertrand O, Perrin F, “A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 62, pp. 462–464, 1985.
- [18] M. J. Prerau, R. E. Brown, M. T. Bianchi, J. M. Ellenbogen, y P. L. Purdon, “Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis”, *Physiology* vol. 32, núm. 1, pp. 60–92, ene. 2017.
- [19] P. Nunez *et al.*, *EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales*, vol. 103. 1997.
- [20] M. Rodríguez, “Análisis de Regresión Múltiple”, *Estadística Informática casos y ejemplos con el SPSS*, pp. 3–17, 2001.
- [21] N. R. Draper y H. Smith, “The General Regression Situation”, en *Applied Regression Analysis*, J. O. Rawlings, S. G. Pantula, y D. A. Dickey Eds. New York: Springer-Verlag, 1998, pp. 135–148.
- [22] K. J. Kokotilo, J. J. Eng, y L. A. Boyd, “Reorganization of Brain Function During Force Production After Stroke”, *J. Neurol. Phys. Ther.*, vol. 33, núm. 1, pp. 45–54, mar. 2009.
- [23] B. Várkuti *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*, vol. 27, núm. 1, pp. 53–62, ene. 2013.
- [24] U. Hammerbeck, D. Hoad, R. Greenwood, y J. C. Rothwell, “The unsolved role of heightened connectivity from the unaffected hemisphere to paretic arm muscles in chronic stroke”, *Clin. Neurophysiol.*, vol. 130, núm. 5, pp. 781–788, may 2019.
- [25] J. M. Cassidy y S. C. Cramer, “Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanisms of Functional Recovery After Stroke”, *Transl. Stroke Res.*, vol. 8, núm. 1, pp. 33–46, feb. 2017.
- [26] L. H. A. Strens, P. Asselman, A. Pogosyan, y C. Loukas, “Corticocortical coupling in chronic stroke”, *Neurology* vol. 63, núm. 3, pp. 475–484, 2004.