



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

REHABILITACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON
DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO: MONITORIZACIÓN
A TRAVÉS DE ENCEFALOGRAFÍA Y MODULACIÓN
NO INVASIVA CON TRNS.

Adrià Garcia Rosas

Tesis dirigida por el Dr. Josep M. Tormos Muñoz
y el Dr. Alberto Garcia Molina.

Tutor académico Dr. Jaume Alijotas Reig

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2021

Per als qui encara hi eren quan això va començar.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a todos los pacientes que confiaron en nosotros y participaron en el estudio. Muchas gracias, sin vosotros esto no tendría sentido.

Agradecer también al departamento de Investigación y a la Dirección del Institut Guttmann por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis doctoral.

A mis compañeros del área de Neuropsicosocial, por haberme hecho sentir en casa desde el primer día y por hacer de esta aventura un camino mucho más agradable.

A Ruben Perellón, por tu paciencia, inestimable ayuda y conocimientos.

Al 9, a mis amigos y compañeros de batalla, por su apoyo incondicional tanto dentro como fuera del hospital. A todos vosotros, por la amistad.

A mis directores de tesis. Al Dr. Tormos, por compartir conmigo sus conocimientos y depositar su confianza en mí. Al Dr. García-Molina, por enseñarme tanto y transmitirme una actitud de estima y respeto hacia la ciencia. Gracias, otro barco ha llegado a puerto.

A Rosalía, que has estado ahí desde el principio. Por tu amor y comprensión.

A mi hermano, a mis padres y abuelos. Gracias por habérmelo dado todo.

“Empieza por el principio —dijo el Rey con gravedad— y sigue hasta llegar al final. Allí te paras.” (Lewis Carroll, Alicia en el País de las Maravillas)

SIGLAS

ALE	estimación de la probabilidad de activación 73
APT	amnesia post traumática 6, 13, 120
CMS	Common Mode Sense 55, 56
CPT	Conners Continuous Performance Test 31, 73
DAD	daño axonal difuso 7
DCA	daño cerebral adquirido 8
DEP	densidad espectral de potencia 87
DRL	Driven Right Leg 55, 56
ECC	entrenamiento cognitivo computerizado 19, 20, 21, 117, 121, 122
ECG	electrocardiogramas 55
EEG	electroencefalograma 27, 28, 30, 41, 45, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 62, 63, 65, 70, 71, 87, 88, 98, 115, 116, 118, 125, 129, 131, 132
EMG	electromiogramas 55
EOM	electrooculogramas 55, 56
ERNI	Error Relative to No Intervention 79
ERPs	potenciales relacionados con eventos 131

FAST	entrenamiento flexible, adaptable y sinérgico 73
fMRI	resonancia magnética funcional 79
GABA	ácido -aminobutírico 30
GCS	Escala de Coma de Glasgow 6, 66, 67, 110
GNPT	Guttman, NeuroPersonalTrainer® 57, 58, 61, 62, 65, 76, 126
HPF	filtro de paso alto 87
HSA	hemorragia sub-aracnoidea 4
Hz	hertzios 24, 28, 29, 30, 56, 69, 88, 123
mA	miliamperios 35, 69, 73
MATLAB	Matrix Laboratory 70, 87, 88
MFST	plantilla de estimulación multifocal 73
NIBS	estimulación cerebral no invasiva 33, 37
NIC2	Neuroelectrics Instrument Controller 2 53, 69, 70, 79
PET	tomografía por emisión de positrones 79
PMR	Test de Fluidez Verbal Fonémica en español 50, 51, 88, 90, 93, 98, 105, 108, 109, 116, 117, 118
RAVLT	Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey 50, 51, 88, 90, 93, 96, 98, 100, 108, 109, 111, 116, 117, 118, 119, 120
RM	resonancia magnética 9
rTMS	TMS repetitiva 34

SPSS	IBM SPSS Statistics 85, 108
tACS	estimulación de corriente alterna transcraneal 69, 123
TB-R	Test Barcelona Revisado 50, 68
TC	tomografía computerizada 9, 10
TCE	traumatismo craneoencefálico 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 36, 37, 42, 45, 66, 67, 110, 117, 120, 121
tDCS	estimulación transcraneal por corriente directa 33, 35, 36, 69
tES	estimulación eléctrica transcraneal 69
TMS	estimulación magnética transcraneal 33, 34
TMT	Trail Making Test 50, 88, 89, 90, 93, 98, 104, 108, 116, 117, 118
tRNS	estimulación transcraneal de ruido aleatorio 35, 36, 37, 41, 45, 67, 69, 70, 75, 77, 78, 79, 81, 108, 111, 115, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 129, 131
WAIS-III	Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler III 50, 51
WCC	Weighted Correlation Coefficient 79

ÍNDICE DE FIGURAS

1.1	Tipos de ictus	2
1.2	Clasificación de ictus isquémicos y hemorrágicos.	4
1.3	Daño neuronal en ictus isquémico.	5
1.4	Ejemplo de TCE con impacto y daño axonal difuso.	7
1.5	Arterias cerebrales y Polígono de Willis.	12
1.6	Daño axonal difuso.	14
1.7	Anatomía de una neurona.	22
1.8	Fase, amplitud y frecuencia. Adaptado de Cohen [27]	25
1.9	Ondas cerebrales.	29
4.1	Ejemplo de registro EEG con el software NIC2.	54
4.2	Ejemplo de montaje del dispositivo Enobio.	55
4.3	Mapa de colocación de los electrodos generado sobre la plantilla del software NIC2.	57
4.4	Capturas de la Intervención Experimental (GNPT)	59
4.5	Selección de tareas específicas durante el registro EEG	60
4.6	Diagrama de la intervención en el estudio de EEG.	62
4.7	Organización semanal.	63
4.8	Ejemplo sesión de registro EEG.	64

4.9	Mapa de colocación de los electrodos generado sobre la plantilla del software NIC2.	71
4.10	Ejemplo de montaje del dispositivo Starstim.	72
4.11	Localización de la estimulación experimental en tRNS. Montaje de estimulación multicanal para la estimulación tRNS de la red de funciones ejecutivas. De izquierda a derecha: Componente normal del E-field En (V=m), componente objetivo E-field (V=m), target weight and ERNI* (mV 2=m2) para la sustancia gris.	74
4.12	Organización semanal.	76
4.13	Diagrama de la intervención en el estudio de tRNS.	77
4.14	Ejemplos sesión de estimulación.	82
5.1	Topografía Pacientes Subagudos	91
5.2	Topografía Media Pacientes Subagudos	92
5.3	Topografía Pacientes Crónicos	94
5.4	Topografía Media Pacientes Crónicos	95
5.5	Topografía Media Pacientes Subagudos y Cronicos	99
5.6	Correlación RAVLT x FrontoPolarFastSlow	100
5.7	Correlación RAVLT x FrontoPolarDelta	101
5.8	Correlación RAVLT x FrontalTheta	101
5.9	Correlación RAVLT x TemporalAlpha	102
5.10	Correlación RAVLT P3P4AlphaAsymmetry	102
5.11	Correlación RAVLT x O1O2AlphaAsymmetry	103
5.12	Correlación RAVLT x O1O2BetaAsymmetry	103
5.13	Correlación RAVLT x O1O2GammaAsymmetry	104
5.14	Correlación TMT x FrontoPolar Absolute Delta	105
5.15	Correlación PMR x FrontalGamma	106
5.16	Correlación PMR vs FrontalDelta	106
5.17	Correlación PMR x F3F4DeltaAsymmetry	107

ÍNDICE DE TABLAS

4.1	Distribución de la muestra total.	49
4.2	Pruebas administradas durante la exploración neuropsicológica. . .	52
4.3	Distribución clínico-demográfica de la muestra.	68
4.4	Detalles de la optimización del montaje de 8 canales.	80
5.1	Pruebas de normalidad para la muestra total.	88
5.2	Distribución clínico-demográfica de la muestra.	89
5.3	Comparaciones pre-tratamiento vs post-tratamiento del grupo <i>Subagudos</i>	90
5.4	Comparaciones pre-tratamiento vs post-tratamiento del grupo <i>Crónicos</i>	93
5.5	Comparaciones intergrupales de las exploraciones pre-tratamiento y post-tratamiento.	96
5.6	Comparaciones alta hospitalaria (Exploración Alta) vs reclutamiento del estudio (Exploración Pre) del grupo de <i>Crónicos</i>	97
5.7	Comparación de las exploraciones pre y post de los pacientes (sin diferenciar en función del tiempo de evolución).	98
5.8	Regresión paso a paso RAVLT (Modelo generalizado lineal).	100
5.9	Regresión paso a paso TMT-A (Modelo generalizado lineal).	104
5.10	Regresión paso a paso PMR (Modelo generalizado lineal).	105

ÍNDICE DE TABLAS

5.11 Pruebas de normalidad de la Exploración Pre para la muestra total.	109
5.12 Pruebas de normalidad de la Exploración Post para la muestra total.	109
5.13 Distribución clínico-demográfica de la muestra.	110
5.14 Comparaciones reclutamiento del estudio (Exploración Pre) vs final del estudio (Exploración Post) en grupo <i>experimental</i>	111
5.15 Comparaciones reclutamiento del estudio (Exploración Pre) vs final del estudio (Exploración Post) en grupo <i>control</i>	112
5.16 Comparación intergrupala de la Exploración Pre.	112
5.17 Comparación intergrupala de la Exploración Post.	113

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	5
1 Introducción	11
1.1 El Daño Cerebral Adquirido	11
1.1.1 El Ictus	11
1.1.2 El Traumatismo Craneoencefálico	15
1.1.3 La Afectación Neuropsicológica en el Daño Cerebral Adquirido	18
1.2 Rehabilitación Cognitiva	28
1.2.1 ¿Qué es la rehabilitación cognitiva?	28
1.2.2 Entrenamiento cognitivo computerizado	29
1.2.3 Entrenamiento cognitivo computerizado en el daño cerebral adquirido	30
1.3 Cerebro y Ondas	32
1.3.1 ¿Cómo se organiza el cerebro?	32
1.3.2 Oscilaciones y Ondas	33
1.3.3 ¿Por qué el cerebro oscila?	35

1.3.4	Actividad Neuronal Oscilatoria	36
1.3.5	Técnicas de Registro de la Actividad Neuronal Oscilatoria	38
1.3.6	Las bandas de frecuencia	38
1.3.7	EEG y Cognición	40
1.4	Estimulación cerebral no invasiva	43
1.4.1	Principales Técnicas de Estimulación Cerebral no Invasiva	43
1.4.2	La tRNS en el traumatismo craneoencefálico	46
2	Hipótesis	51
3	Objetivos	55
3.1	Objetivo principal	55
4	Material y Métodos	57
4.1	Estudio EEG	57
4.1.1	Participantes	57
4.1.2	Instrumentos Utilizados	60
4.1.3	Intervención	71
4.1.4	Intervención experimental	71
4.2	Estudio tRNS	76
4.2.1	Participantes	76
4.2.2	Instrumentos Utilizados	79
4.2.3	Intervención	85
5	Resultados	95
5.1	Estudio EEG	95
5.1.1	Análisis Resultados Cognitivos	95
5.1.2	Análisis Resultados EEG	97
5.1.3	Características de la muestra	98
5.1.4	Resultados del Análisis de los datos Cognitivos	100

5.1.5	Resultados del Análisis del registro EEG	108
5.2	Estudio tRNS	118
5.2.1	Análisis Resultados Cognitivos	118
5.2.2	Características de la muestra	120
5.2.3	Resultados Análisis Cognitivos	121
6	Discusión	125
6.1	Limitaciones	135
7	Conclusiones	139
8	Líneas Futuras	141
9.	Bibliografía	145

RESUMEN

REHABILITACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO: MONITORIZACIÓN A TRAVÉS DE ENCEFALOGRAFÍA Y MODULACIÓN NO INVASIVA CON tRNS.

Adrià Garcia Rosas

RESUMEN

Objetivo: La presente tesis consta de dos estudios que tienen los siguientes objetivos: en el primer estudio, (1) caracterizar la intervención de un teletratamiento de rehabilitación cognitiva en pacientes con déficits cognitivos derivados de un daño cerebral; (2) caracterizar los efectos de la rehabilitación y estimulación cognitiva a través del EEG; (3) correlacionar los resultados de los tests neuropsicológicos con la actividad eléctrica neuronal; (4) correlacionar EEG con resultados cognitivos post-ictus; (5) relacionar la actividad eléctrica neuronal con tareas de estimulación cognitiva. En el segundo estudio, (6) estudiar el potencial terapéutico de la tRNS; (7) potenciar el resultado terapéutico del entrenamiento cognitivo

a través de la estimulación por tRNS en pacientes que han sufrido un TCE.

Método: En el primer estudio, la muestra consta de dieciséis sujetos diagnosticados de ictus, ocho en fase subaguda y ocho en fase crónica, de entre 43 y 66 años. Los participantes reclutados eran pacientes que, según su condición (sub-agudos o crónicos), estaban o habían estado ingresados en el Institut Guttmann. El grupo de los subagudos no había realizado tratamiento cognitivo antes del estudio. El grupo de pacientes crónicos sí había realizado tratamiento cognitivo intensivo durante la fase sub-aguda, pero desde el alta hospitalaria (*Exploración Alta*) hasta el inicio del estudio (*Exploración Pre*) no habían mostrado cambios significativos. Los dos grupos recibieron un tratamiento de 21 sesiones de telerehabilitación cognitiva personalizada durante 7 semanas. Se llevó a cabo una valoración neuropsicológica antes de empezar el tratamiento (*Exploración Pre*) y otra al finalizar (*Exploración Post*). Durante la primera semana, los pacientes se sometieron a un análisis EEG inicial mientras realizaban una serie de tareas cognitivas durante la primera y la tercera sesión de tratamiento. La segunda sesión consistió en realizar las mismas tareas sin registro EEG. Las siguientes semanas (de la segunda a la sexta semana) realizaron tratamiento cognitivo informatizado tres veces por semana. La séptima semana de tratamiento tuvo la misma estructura que la primera, sometiendo a los pacientes a un análisis EEG mientras realizaban tareas cognitivas durante la decimonovena sesión y otro análisis final durante la vigesimoprimera sesión.

En el segundo estudio, la muestra estaba formada por once sujetos con TCE grave o moderado de entre 21 y 66 años. Todos los participantes estaban ingresados en el Institut Guttmann en el momento del estudio. Fueron asignados de forma pseudoaleatoria a la intervención experimental (rehabilitación cognitiva + tRNS real) o la intervención simulada (rehabilitación cognitiva + tRNS simulada). Los dos grupos recibieron un tratamiento de 24 sesiones de telerehabilitación cognitiva personalizada durante 8 semanas. Se realizaron dos exploraciones neuropsicológicas: la primera exploración (*Exploración Pre*) se realizó al inicio del

estudio y tras 8 semanas de intervención se llevó a cabo la segunda exploración (Exploración Post). El tratamiento consistía en un conjunto de sesiones de 1 hora donde se realizaron una serie de ejercicios cognitivos informatizados (focalizados a estimular la atención, la memoria y las funciones ejecutivas). Durante los primeros 20 minutos de cada sesión, los pacientes recibieron la estimulación tRNS activa o simulada, dependiendo del grupo. Los pacientes que recibían la estimulación simulada recibieron el mismo tipo de rampas al principio y al final de la sesión para asegurar el mantenimiento del triple ciego.

Resultados: En el primer estudio, los dos grupos mostraron mejoras significativas al finalizar el tratamiento. A nivel cognitivo, el grupo de pacientes subagudos mostró mejoras significativas en el TMT-A ($p=0,025$; $r=0,350$), el RAVLT Diferido ($p=0,027$; $r=0,592$), los Cubos ($p=0,042$; $r=0,550$) y el PMR ($p=0,043$; $r=0,510$). El grupo de los Crónicos mostró diferencias significativas en Dígitos Directos ($p=0,023$; $r=0,567$), RAVLT Diferido ($p=0,18$; $r=0,57$), RAVLT Reconocimiento ($p=0,040$; $r=0,592$), RAVLT Inmediato ($p=0,017$; $r=0,595$), Cubos ($p=0,028$; $r=0,550$), TMT- B ($p=0,012$; $r=0,630$). y PMR ($p=0,042$; $r=,630$). El análisis del electroencefalograma presentó correlaciones significativas entre los tests neuropsicológicos y las medidas obtenidas a través del EEG. Una vez generado el modelo de regresión, se constató que las pruebas de memoria (RAVLT) se podían predecir con Temporal Alpha ($p=0,001$); el test de atención (TMT-A) con Frontopolar Absolute Delta ($p=0,01$); y las funciones ejecutivas (PMR) con Frontal Delta ($p<0,001$).

En el segundo estudio, los análisis intragrupal revelaron que existían diferencias significativas entre la *Exploración Pre* y la *Exploración Post* una vez finalizado el tratamiento en el grupo de tRNS activo, observándose diferencias significativas en la prueba de RAVLT Diferido ($p=0,041$; $r=0,583$) y la prueba de Cubos ($p=0,043$; $r=0,583$). El grupo de pacientes Sham no mostró diferencias cuando se compararon las dos exploraciones una vez finalizado el tratamiento. Además, los análisis intergrupales revelaron que no existían diferencias significativas entre los dos grupos, ni al principio del tratamiento ni al final de este.

Conclusiones: (1) Se constata que los sujetos subagudos con déficit cognitivo asociado a un ictus mejoran su rendimiento cognitivo al aplicarse un entrenamiento cognitivo computerizado; (2) Los sujetos crónicos con déficit cognitivo asociado a un ictus son capaces de mejorar su rendimiento cognitivo una vez aplicado el entrenamiento cognitivo computerizado; (3) los cambios de las ondas cerebrales registradas mediante EEG predicen los cambios observados en las mejoras de los tests neuropsicológicos aplicados en los sujetos con déficit cognitivo asociado a un ictus; (4) los sujetos que reciben tratamiento cognitivo computerizado combinado con estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS) presentan mejoras cognitivas en comparación a aquellos que no reciben tRNS.

**COGNITIVE REHABILITATION IN PATIENTS WITH
ACQUIRED BRAIN DAMAGE: MONITORING THROUGH
ENCEPHALOGRAPHY AND NON-INVASIVE
MODULATION WITH tRNS.**

Adrià Garcia Rosas

ABSTRACT

Objective: The present thesis consists of two studies with the following objectives: in the first study, (1) to characterise the intervention of a cognitive rehabilitation tele-treatment in patients with cognitive deficits derived from brain damage; (2) to characterise the effects of rehabilitation and cognitive stimulation through EEG; (3) to correlate the results of neuropsychological tests with neuronal electrical activity; (4) to correlate EEG with post-stroke cognitive outcomes; (5) to relate neuronal electrical activity with cognitive stimulation tasks. In the second study, (6) to study the therapeutic potential of tRNS; (7) to enhance the therapeutic outcome of cognitive training through tRNS stimulation in patients who have suffered a TBI.

Method: In the first study, the sample consisted of sixteen subjects diagnosed with stroke, eight in the sub-acute phase and eight in the chronic phase, aged between 43 and 66 years. The participants recruited were patients who, depending on their condition (sub-acute or chronic), were or had been admitted to the Institut Guttmann. The sub-acute group had not undergone cognitive treatment prior to the study. The chronic group of patients had undergone intensive cognitive treatment during the sub-acute phase, but from hospital discharge (discharge assessment) to the start of the study (pre-assessment) they had not shown significant changes. Both groups received a treatment of 21 sessions of personalised

cognitive telerehabilitation for 7 weeks. A neuropsychological assessment was carried out before starting the treatment (Pre-assessment) and at the end of the treatment (Post-assessment). During the first week, patients underwent a baseline EEG analysis while performing a series of cognitive tasks during the first and third treatment sessions. The second session consisted of performing the same tasks without EEG recording. The following weeks (weeks 2 to 6) they performed computerised cognitive treatment three times a week. The seventh week of treatment had the same structure as the first week, with patients undergoing an EEG analysis while performing cognitive tasks during the nineteenth session and a final analysis during the twenty-first session.

In the second study, the sample consisted of eleven subjects with severe or moderate TBI aged between 21 and 66 years. All participants were admitted to the Institut Guttmann at the time of the study. They were pseudo-randomly assigned to the experimental intervention (cognitive rehabilitation + real tRNS) or the sham intervention (cognitive rehabilitation + sham tRNS). The two groups received a treatment of 24 sessions of personalised cognitive telerehabilitation for 8 weeks. Two neuropsychological scans were performed: the first scan (Pre-assessment) was performed at the beginning of the study and after 8 weeks of intervention the second scan (Post-assessment) was performed. The treatment consisted of a set of 1-hour sessions in which a series of computerised cognitive exercises (focused on stimulating attention, memory and executive functions) were carried out. During the first 20 minutes of each session, patients received either active or sham tRNS stimulation, depending on the group. Patients receiving sham stimulation received the same type of ramps at the beginning and at the end of the session to ensure maintenance of the triple blind.

Results: In the first study, both groups showed significant improvements at the end of treatment. At the cognitive level, the subacute group showed significant improvements in TMT-A ($p=0.025$; $r=0.350$), Deferred RAVLT ($p=0.027$; $r=0.592$), Cubes ($p=0.042$; $r=0.550$) and PMR ($p=0.043$; $r=0.510$). The Chronic

group showed significant differences in Direct Digits ($p=0.023$; $r=0.567$), Delayed RAVLT ($p=0.18$; $r=0.57$), Recognition RAVLT ($p=0.040$; $r=0.592$), Immediate RAVLT ($p=0.017$; $r=0.595$), Cubes ($p=0.028$; $r=0.550$), TMT- B ($p=0.012$; $r=0.630$), and PMR ($p=0.042$; $r=.630$). The EEG analysis showed significant correlations between neuropsychological tests and EEG measures. Once the regression model was generated, it was found that the memory tests (RAVLT) could be predicted by Temporal Alpha ($p=0.001$); the attention test (TMT-A) by Frontopolar Absolute Delta ($p=0.01$); and the executive functions (PMR) by Frontal Delta ($p<0.001$).

In the second study, intra-group analyses revealed that there were significant differences between the Pre-assessment and Post-assessment at the end of treatment in the active tRNS group, with significant differences in the Deferred RAVLT ($p=0.041$; $r=0.583$) and the Cubes test ($p=0.043$; $r=0.583$). The Sham group of patients showed no differences when the two scans were compared after the end of treatment. In addition, intergroup analyses revealed that there were no significant differences between the two groups, neither at the beginning of treatment nor at the end of treatment.

Conclusions: (1)Subacute subjects with stroke-associated cognitive deficit are found to improve their cognitive performance when computerised cognitive training is applied; (2)Chronic subjects with stroke-associated cognitive deficit are able to improve their cognitive performance once computerised cognitive training is applied; (3)Brain wave changes recorded by EEG predict the changes observed in the improvements in the neuropsychological tests applied in subjects with stroke-associated cognitive deficit: (4)subjects receiving computerised cognitive treatment combined with transcranial random noise stimulation (tRNS) show cognitive improvements compared to those not receiving tRNS.

INTRODUCCIÓN

1.1 El Daño Cerebral Adquirido

1.1.1 El Ictus

1.1.1.1 ¿Qué es el ictus?

El ictus es un trastorno que afecta al **encéfalo** a causa de una **alteración de los vasos sanguíneos** que puede ocasionar alteraciones focales y/o difusas de la función cerebral. Este cuadro clínico se caracteriza por unos síntomas de **desarrollo rápido** y signos de **pérdida focal** (o global) de la función cerebral que duran horas y que pueden ocasionar la **muerte**, sin otra causa aparente que la de origen vascular. Los síntomas **más frecuentes** son: debilidad y/o adormecimiento de un lado del cuerpo; dificultades en la visión en uno o ambos ojos; problemas para hablar o comprender el lenguaje; dolor de cabeza brusco y más intenso del habitual; vértigo o inestabilidad [163], [38].

A nivel mundial, el ictus es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto, siendo además la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer [56]. La Organización Mundial de la Salud [82], estipula que cada año se producen en el mundo alrededor de 13,7 millones de nuevos casos de ictus. Según los últimos datos del informe del Instituto Nacional de Estadística [69], el ictus en España es la **segunda causa de**

muerte por detrás de las enfermedades isquémicas del corazón, la **primera causa** en las mujeres y la **tercera** en los hombres. Un porcentaje importante de personas que han sufrido un ictus presentan **limitaciones funcionales**, lo que hace que sean una dificultad añadida para las familias y para la comunidad y tenga un gran impacto social y sanitario por su elevada prevalencia. Los últimos estudios realizados por la Encuesta Nacional de Salud indican que la media de edad de los pacientes españoles se sitúa en 72 años, donde el 43,8% son mujeres y el 56,2% restante son hombres. El 67,6 de los casos tienen igual o más de 65 años [44], y la mortalidad intrahospitalaria general se sitúa sobre el 13% [69]. El 80,5% de los pacientes son diagnosticados de **ictus isquémico**; el 15,5% de **hemorragia intracerebral**; el 2,6% de **hemorragia subaracnoidea**; y el 1,4% como **no clasificados**. El restante de los casos sufre un accidente vascular transitorio [37].

1.1.1.2 Tipos de Ictus

El **ictus** es la consecuencia del cese del aporte circulatorio a un territorio encefálico que determina un déficit neurológico de más de 24 horas de duración. Cuando los síntomas duran menos de 24 horas se le considera un **accidente vascular transitorio**: breves episodios de pérdida focal de la función cerebral debidos a una isquemia en un territorio vascular cerebral, **sin secuelas** posteriores a este [37].

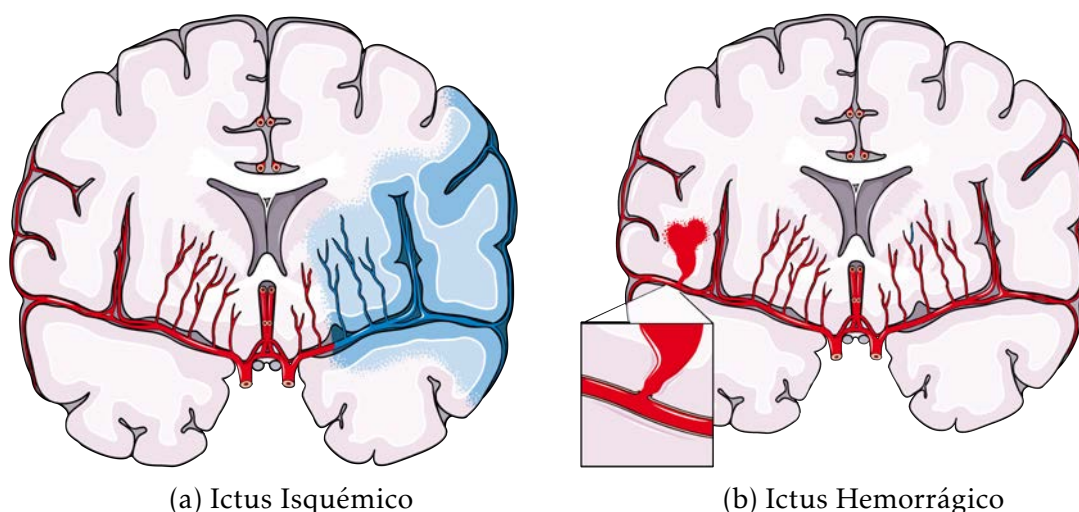


Figura 1.1: Tipos de ictus

Según su etiología los ictus se clasifican principalmente en **isquémicos** o **hemorrágicos** (ver Figura 1.1). El **ictus isquémico** es debido a una falta de aporte de sangre a una determinada zona del parénquima encefálico, mientras que el **ictus hemorrágico** se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del lecho vascular [38]. El 85% de los ictus suelen ser isquémicos, mientras que el resto son hemorrágicos [152]. El **ictus isquémico** es la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio del encéfalo que produce un déficit neurológico durante más de 24 horas e indica la presencia de una necrosis tisular (ver Figura 1.3). Según su etiología, existen diferentes tipos de ictus isquémicos (ver la Figura 1.2) [138] [56]:

- El **ictus trombótico** está caracterizado principalmente por la arteriosclerosis, una alteración vascular que produce el endurecimiento, aumento del grosor y pérdida de elasticidad de las paredes arteriales, e impide la correcta irrigación de sangre en la zona afectada del cerebro.
- El **ictus embólico** aparece cuando un trombo, ya sea cerebral o provenga de otras partes del cuerpo, ocluye una arteria de un tamaño menor al suyo.
- El **ictus hemodinámico** surge cuando se produce un descenso cuantitativo importante en el flujo sanguíneo cerebral, ya sea por pérdidas masivas de sangre en casos de hemorragias o por arterias muy estrechas donde hay un paso muy limitado de sangre junto a caídas mantenidas y acusadas de la tensión arterial.
- El **ictus lacunar** es un tipo de infarto cerebral de tamaño pequeño y redondo localizado en arterias pequeñas situadas en la profundidad del tejido cerebral.
- El **ictus cerebral de causa rara** es un infarto de tamaño variable que aparece en un paciente en el que se le ha descartado el origen trombótico, embólico,

hemodinámico o lacunar. Suele aparecer por trastornos sistémicos u otras enfermedades (aneurismas, malformaciones, trombosis, migraña, etc.).

- Se cataloga como **ictus cerebral de origen indeterminado** cuando, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado todos los subtipos anteriores o bien existe más de una posible etiología.

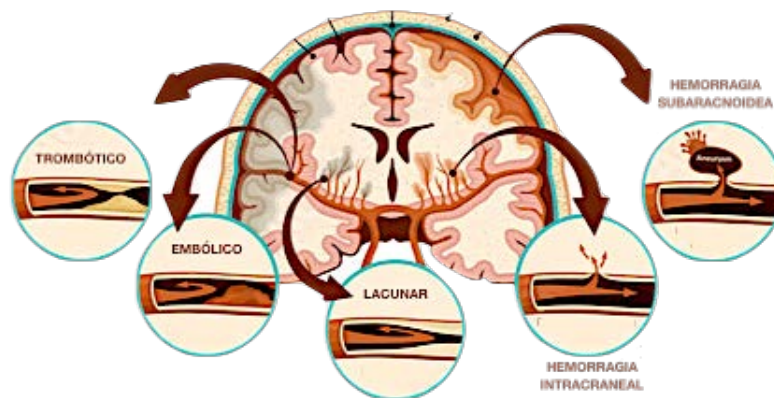


Figura 1.2: Clasificación de ictus isquémicos y hemorrágicos.

La **hemorragia cerebral** es una colección de sangre dentro del parénquima cerebral producida por una rotura vascular, que puede ser primaria (rotura espontánea de un vaso cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos secundarios) o secundaria (tumores, drogas, procesos inflamatorios, malformaciones venosas, etc.). Según la localización del sangrado, puede ser **intracerebral** o **subaracnoidea**. La hemorragia intracerebral a su vez se divide en **hemorragia parenquimatosa** y **hemorragia ventricular**. La primera se define como una colección hemática producida por una ruptura vascular espontánea localizada en el interior del parénquima encefálico y la segunda como una colección de sangre en el interior de los ventrículos cerebrales. Por otro lado, **hemorragia sub-aracnoidea (HSA)** es la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo encefálico, siendo las causas más frecuentes la traumática o por rotura de aneurismas [38].

La American Stroke Association [3] describe junto a los ictus transitorios, isquémicos y hemorrágicos, el denominado **ictus criptogénico**. Éste se define

1.1. EL DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

como todo aquel ictus que no tiene un diagnóstico etiológico definido, ya sea porque no se encuentra una causa concreta, porque coexisten 2 o más posibles causas o porque no se ha podido realizar un diagnóstico completo [48]. Los últimos estudios argumentan que tras el ictus criptogénico subyacen una gran cantidad de etiologías diferentes, por lo cual no se puede hablar de ningún tratamiento específico, siendo necesario, mediante el uso de técnicas diagnósticas específicas, profundizar en el estudio etiológico teniendo en cuenta las características de cada paciente [57].

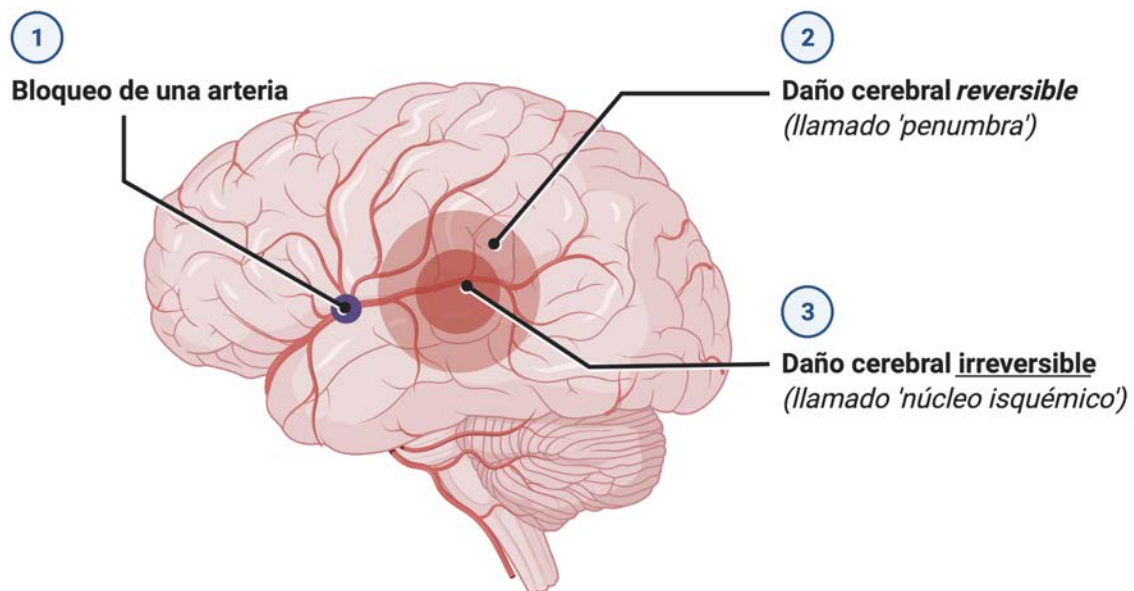


Figura 1.3: Daño neuronal en ictus isquémico.

1.1.2 El Traumatismo Craneoencefálico

1.1.2.1 Qué es el traumatismo craneoencefálico?

La Brain Injury Association of America define el **traumatismo craneoencefálico (TCE)** como una alteración del cerebro, de naturaleza no degenerativa o congénita, causada por una **fuerza externa** que puede provocar una disminución o **alteración de la conciencia** y causar una alteración de las capacidades **cognitivas, psicosociales y del funcionamiento físico**. La Organización Mundial de la

Salud (OMS) afirma que los accidentes de tráfico son la primera causa de muerte entre las personas de 15 a 29 años, con casi 1 a 3 millones de personas de todas las edades muertas cada año; aproximadamente la mitad de las muertes son peatones, ciclistas y motociclistas [71]. En cuanto al género, los hombres son significativamente más propensos que las mujeres a sufrir este tipo de lesiones [53]. Se estima que 69 millones de personas tendrán una **TCE** cada año, la gran mayoría de las cuales serán de gravedad leve (81%) y moderada (11%). La mayor incidencia anual de **TCE** por todas las causas se observa en Estados Unidos/Canadá y Europa (1.299 y 1.012 casos por cada 100.000 personas, respectivamente) [36].

La severidad del **TCE** suele medirse mediante la puntuación obtenida con la **Escala de Coma de Glasgow (GCS)**, y es un elemento importante a obtener si se quiere establecer un pronóstico de mejora inicial. Las puntuaciones de la **GCS** se dividen en **TCE grave** (puntuación de 3 a 8), **TCE moderado** (puntuación de 9 a 12) y **TCE leve** (puntuación de 13 a 15) [148]. Aunque este tipo de escalas nos permiten orientar al sujeto dentro de unos rangos de afectación, la realidad muestra cierta variabilidad que puede observarse según la duración de la **amnesia post traumática (APT)** que presente el sujeto, entendida como el periodo de tiempo que aparece desde que el paciente presenta el **TCE** hasta que recupera su capacidad habitual de almacenar y recuperar información. Cuando los pacientes emergen del coma derivado del **TCE**, normalmente atraviesan un período donde se encuentran en **APT**. En esta fase el sujeto suele estar consciente pero con dificultades para adquirir y mantener nueva información, y normalmente se acompaña de **problemas cognitivos**, tales como desorientación (ya sea en persona, espacio o tiempo), lenguaje confuso, alteración atencional y mnésica, falta de conciencia de déficit, y otras alteraciones conductuales como agresividad, desinhibición, impulsividad o conductas inapropiadas. La recuperación suele ser gradual, y un regreso consistente de la **memoria** puede indicar una mejoría y una posible salida de la fase de **APT** [92].

1.1. EL DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

El daño producido como resultado a un TCE se caracteriza por una combinación de **lesiones primarias focales** (como podrían ser las contusiones) y **difusas** (daño axonal difuso) (ver Figura 1.4) con daños secundarios debidos a complicaciones sistemáticas. Debido al impacto, causado por el TCE, del cerebro contra el cráneo, aparecen contusiones que afectan sobretudo a las regiones basales y polares de los lóbulos frontales y temporales [65] [106]. Este impacto resulta en un **daño axonal difuso (DAD)** a consecuencia de las fuerzas de aceleración y desaceleración del TCE, provocando daños generalizados en los axones de las neuronas cerebrales (ver la Figura 1.4). Otras lesiones derivadas del TCE son la isquemia, el edema cerebral o la inflamación [104].

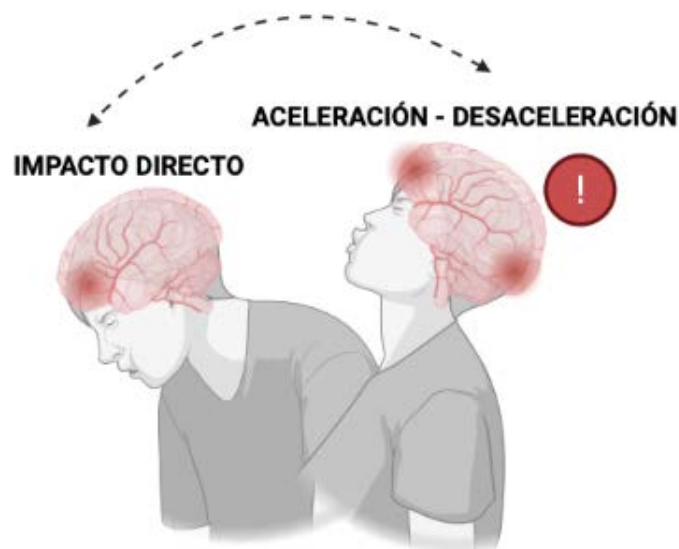


Figura 1.4: Ejemplo de TCE con impacto y daño axonal difuso.

1.1.3 La Afectación Neuropsicológica en el Daño Cerebral

Adquirido

La **afectación cognitiva** aparece de manera común entre los pacientes con **daño cerebral adquirido (DCA)** y está asociada al mal resultado funcional post-lesional [72]. Los sujetos que han sufrido un ictus tienen tasas más altas de **deterioro cognitivo** que aquellos que no [41], y la evidencia actual sugiere que entre el 40 y el 70% de los sujetos que padecen un ictus presentan **alteraciones neuropsicológicas**, de intensidad variable, a nivel *cognitivo, emocional y conductual* que afectan a la calidad de vida de los pacientes. Las alteraciones cognitivas más común tras un ictus son la afectación de la **atención, del lenguaje, de la memoria o las funciones ejecutivas**, además de dificultades en la **regulación emocional** y alteraciones **conductuales** o del comportamiento [55], [149]. Del mismo modo, los pacientes que sobreviven a un **TCE** sufren también una amplia gama de **déficits cognitivos** y cambios de **comportamiento** debido a la lesión axonal difusa que padecen a raíz del traumatismo. Estos sujetos suelen padecer déficits en la velocidad de procesamiento de la información, déficit mnésico, alteración atencional y disfunción ejecutiva, así como también problemas en la memoria de trabajo y la cognición social [77] [160]. Además, es común que aparezcan cambios de personalidad o conductuales, tales como la impulsividad o la apatía. Aunque algunos de estos déficits cognitivos pueden mejorar con el tiempo, las tasas de recuperación difieren debido a las distintas características basales de los sujetos. Las alteraciones emocionales pueden aparecer en forma de ansiedad, depresión, agresividad, apatía o sentimientos de desesperación, entre otros [108].

Suele ser común que la **afectación neuropsicológica post-lesional** quede eclipsada a causa de otros déficits neurológicos más llamativos, véase las afectaciones motoras o las sensoriales. No obstante, la afectación neuropsicológica cobra especial importancia una vez el paciente y/o sus familiares empiezan a ser conscientes de los déficits derivados de esta. Algunos autores como Tang et al. [145]

sugieren que factores como la edad, el género, la localización lesional y otras comorbilidades psiquiátricas (como la depresión) pueden estar relacionados con un **empeoramiento neuropsicológico**. Estos factores podrían utilizarse en futuros modelos para predecir el riesgo de afectación cognitiva después del daño cerebral e identificar aquellos sujetos que corran mayor riesgo para realizar una intervención temprana y así **reducir o retrasar** la aparición del deterioro neuropsicológico posterior al daño.

1.1.3.1 La afectación cognitiva en el ictus

El cerebro es una **estructura altamente organizada** compuesta por redes complejas que se correlacionan con distintas funciones sensoriales, motoras y también cognitivas. A través de estas redes obtenemos, almacenamos y operamos la información del medio ambiente para incluirla en varios dominios cognitivos, incluyendo la memoria, la atención, el funcionamiento visoespacial, las funciones ejecutivas o el lenguaje. Una lesión en estas conexiones neuronales puede llevar a un deterioro de las anteriores funciones, destacando la cognitiva. Este deterioro se entiende como una disminución del nivel mental con un declive funcional, ya sea leve o grave [122].

Debido al carácter multifactorial del ictus, la afectación cognitiva posterior al daño cerebral puede ser variable y por eso son necesarias **herramientas de evaluación estandarizadas** para poder llevar a cabo pruebas diagnósticas que ayuden a determinar una valoración de la enfermedad. Es importante especificar los elementos determinantes del deterioro cognitivo posterior al ictus para poder realizar un buen diagnóstico, por lo que es preciso llevar a cabo distintas pruebas de carácter complementario. Una de las pruebas más comunes para obtener el diagnóstico del ictus es disponer de una imagen cerebral del sujeto, la cual se obtiene mediante técnicas de neuroimagen, siendo las principales técnicas la **tomografía computerizada (TC)** y la **resonancia magnética (RM)**. La realización de las distintas pruebas de neuroimagen permite visualizar de forma directa la

zona afectada y los vasos sanguíneos de alrededor (estos últimos se pueden ver mediante el uso de la angiografía por TC), obteniéndose así una imagen detallada del flujo sanguíneo del cerebro donde se localizan las zonas de oclusión para determinar si la sangre llega de forma eficaz a las distintas áreas del cerebro.

Aunque no se comprende plenamente el mecanismo exacto del deterioro cognitivo ocasionado después de sufrir un ictus, se sabe que las lesiones en las áreas más importantes de la corteza cerebral, de la materia blanca o de zonas más concretas como el hipocampo, contribuyen a su **patogénesis** [144]. Es relevante destacar la importancia de encontrar tratamientos eficaces para los déficits cognitivos asociados al ictus, ya que muchos de estos déficits pueden afectar a la capacidad de los pacientes para **vivir de forma independiente** incluso después de recuperarse de las afectaciones físicas derivadas de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que el hecho de haber sufrido un ictus puede conducir a un mayor riesgo de sufrir otros de manera recurrente, llevando a una mayor afectación cognitiva y una mayor mortalidad [22].

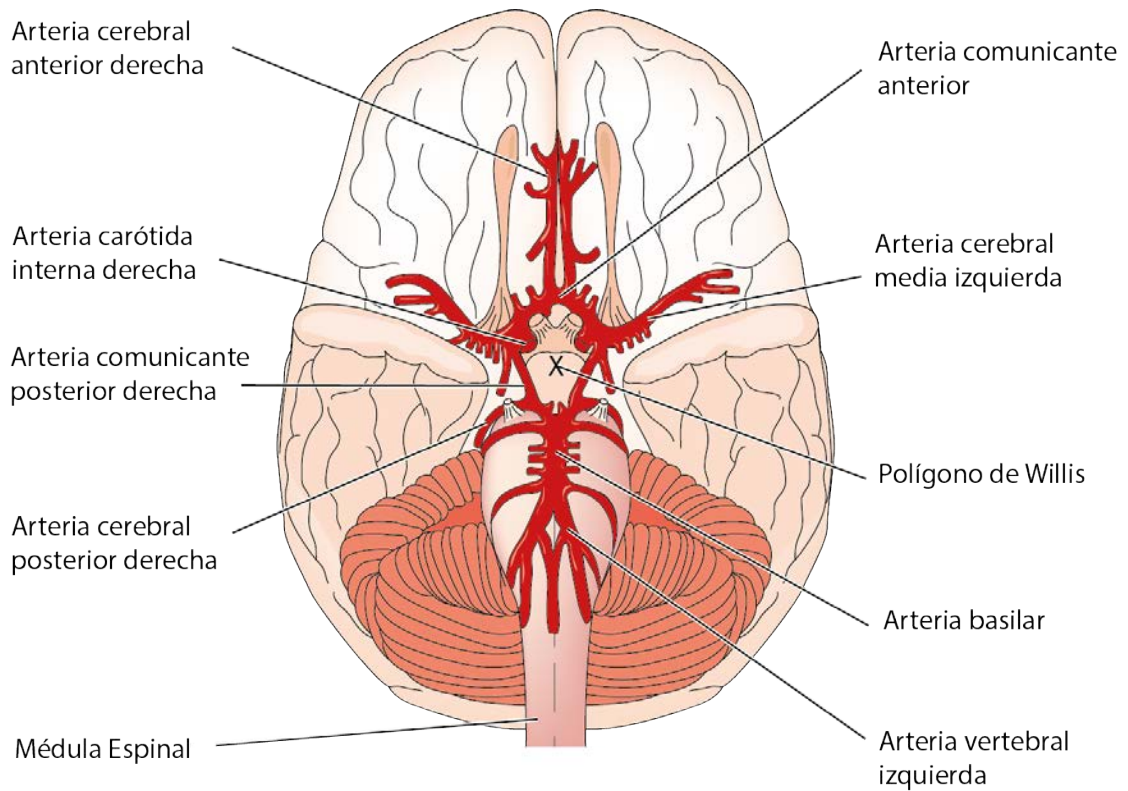
En un principio, cualquiera de las múltiples etiologías del ictus puede causar un **deterioro cognitivo asociado**. No obstante, diversos estudios de neuroimagen y patología han identificado escenarios típicos de lesiones en el parénquima cerebral y causas vasculares que se asocian con distintos patrones de afectación cognitiva [108]. La **localización de la zona alterada** por el ictus cobra especial importancia cuando hablamos de déficits cognitivos asociados al ictus, ya que al conocer las zonas afectadas es posible predecir qué dominios cognitivos se encontrarán alterados. La afectación cognitiva que aparece después de un daño cerebral producido por el ictus entraña una etiología compleja, con posibles combinaciones dependiendo del daño cerebral adquirido.

Estas alteraciones cognitivas que aparecen en las etapas iniciales de la enfermedad pueden **prolongarse en el tiempo y modificarse**, ya sea por recuperación propia a causa de, en algunos sujetos, una reabsorción de la sangre en el caso de las hemorragias, o por los procesos de aprendizaje relacionados con la plasticidad

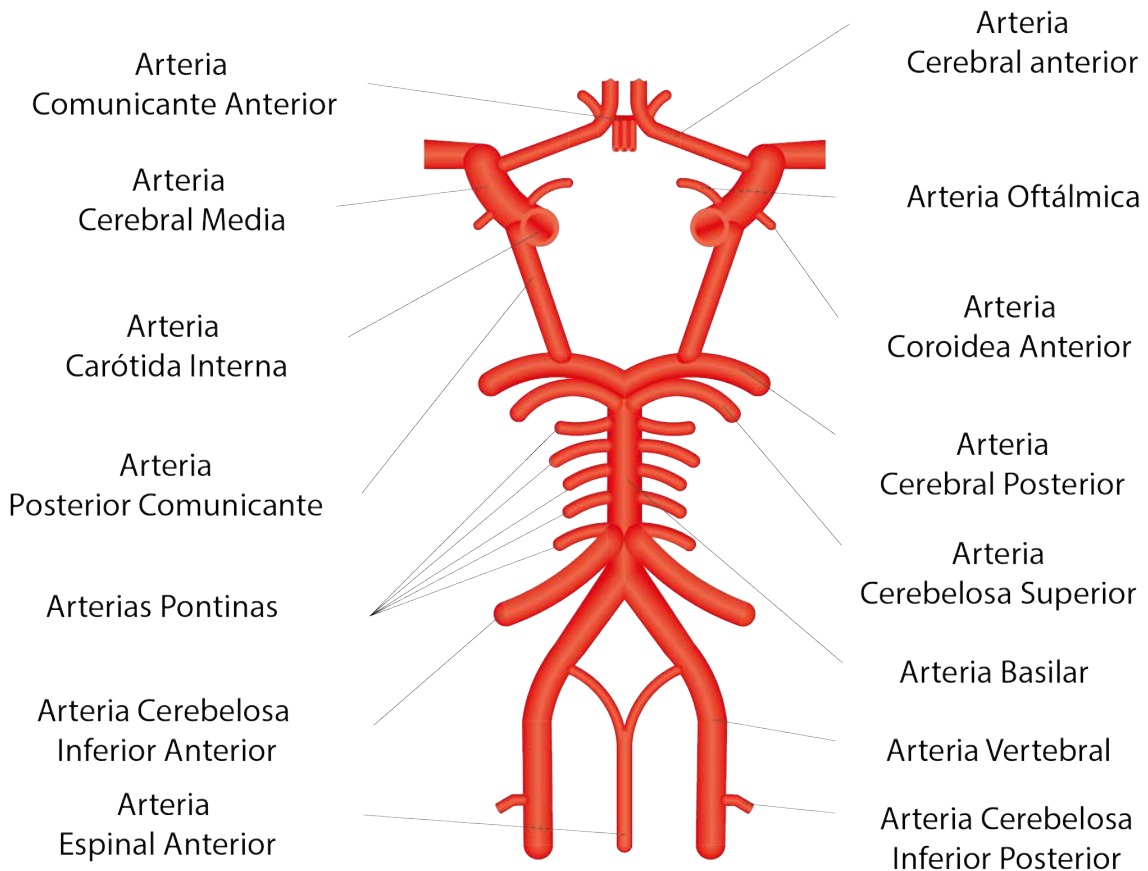
cerebral. La realización de una **exploración neuropsicológica inicial** en pacientes que se encuentran en fase aguda de la enfermedad cobra especial importancia a la hora de plantear una rehabilitación adecuada adaptada a las necesidades del paciente según sus alteraciones cognitivas. Aunque una evaluación neuropsicológica exhaustiva realizada por un neuropsicólogo capacitado puede ser lo más óptimo, a veces puede ser más apropiado llevar a cabo una evaluación más corta, comúnmente llamada “*screening*”, que evalúe los siguientes dominios cognitivos: atención; velocidad de procesamiento; funciones ejecutivas; memoria y aprendizaje; lenguaje; capacidad viso-constructiva y viso-perceptiva; praxis; y cognición social [127]. Así pues, una exploración neuropsicológica debe proporcionar información básica sobre las **funciones cognitivas, emocionales y conductuales** del paciente para guiar al terapeuta en el enfoque de la rehabilitación.

Las manifestaciones clínicas en las fases iniciales del ictus pueden estar relacionadas con la zona central del ictus, las zonas cercanas a esta (llamadas zonas de penumbra) y algunas áreas de hipoperfusión. Así pues, es posible describir las alteraciones cognitivas después del daño cerebral si las asociamos a los **territorios vasculares** que han sido afectados por el ictus [75] (ver la Figura 1.5):

- La afectación cognitiva asociada a una lesión en la **arteria cerebral media izquierda** puede provocar afasia y alexia central o alexia con agrafía (se atribuye a lesiones en la circunvolución angular), lo que provoca una alteración de la escritura y la lectura con un lenguaje oral normal. También se le asocian la apraxia ideomotriz y el Síndrome de Gerstmann (lesión parietal izquierdo), que se compone de agnosia digital, agrafía pura, desorientación derecha izquierda y acalcúlia.
- Una lesión localizada en la **arteria cerebral media derecha** puede acarrear el síndrome de heminegligencia izquierda y distintos tipos de alteraciones visoperceptivas y visoespaciales. También es común que aparezcan alteraciones de la memoria visual, apraxia constructiva y apraxia del vestir.



(a) Arterias cerebrales.



(b) Polígono de Willis

Figura 1.5: Arterias cerebrales y Polígono de Willis.

- La afectación cognitiva de la **arteria cerebral posterior izquierda** se caracteriza por alteraciones de la memoria verbal y déficits asociados al lenguaje, como la afasia sensorial transcortical, afasia o anomia ópticas, alexia pura o agnóstica y anomia cromática.
- Las lesiones focalizadas en la **arteria cerebral posterior derecha** se caracterizan por alteraciones de la memoria visual, alteraciones de la imaginación y desorientación espacial, y apraxia constructiva.
- Una afectación de la **arteria cerebral posterior bilateral** puede provocar prosopagnosia o agnosia visual, así como también acromatopsia.
- Las lesiones en la **arteria cerebral anterior** se caracterizan por cambios de humor y personalidad, por la aparición del síndrome de desconexión callosa o lesiones en el lenguaje, a destacar las afasias motoras transcorticales.

1.1.3.2 La afectación cognitiva en el traumatismo craneoencefálico

El TCE puede alterar el correcto funcionamiento **cognitivo, conductual y/o emocional** de una persona. A nivel cognitivo, varios procesos cerebrales pueden verse afectados: la atención, la memoria o las funciones ejecutivas son algunos de los dominios cognitivos que se ven más ampliamente alterados a consecuencia del traumatismo [53] [136]. Los múltiples déficits cognitivos suelen asociarse a otros síntomas neuropsiquiátricos o de perfil motor, lo que hace que esto tenga un efecto perjudicial en el **estado funcional** del paciente y que se produzca una discapacidad y un deterioro del paciente y de su entorno familiar y vida laboral. La mejora cognitiva también contribuye a la recuperación funcional y puede reducir significativamente la discapacidad y **mejorar la calidad de vida** de las personas con TCE [25], [15], [24] [13].

A medida que los pacientes salen del período en APT, se observa una mejoría gradual y consistente de la memoria [110]. Sin embargo, la **alteración mnésica** suele persistir después de superar la fase de APT, donde los problemas mnésicos

son una de las quejas más frecuentes [73]. Los pacientes con TCE presentan un aprendizaje más lento, desorganizado e incoherente en comparación con sujetos sanos. Destaca también una mayor tasa de olvido y una mayor vulnerabilidad a la interferencia retroactiva [165] [29].

Algunos investigadores han analizado de manera explícita los distintos componentes de la **memoria de trabajo** en estos sujetos, donde se encontró un empeoramiento significativo en las tareas de span de dígitos directos e inversos, así como también en pruebas donde se requería almacenar y procesar de manera simultánea la información verbal y visual [153]. Otros estudios sugieren que el TCE afecta principalmente a la capacidad de manipular información dentro de la memoria de trabajo, más que a la capacidad de la memoria de trabajo en sí [39].

La mayoría de los pacientes con TCE presentan quejas subjetivas de **atención y velocidad de procesamiento**. La reducción en el procesamiento de la información es uno de los principales síntomas que aparecen posteriores al traumatismo y está significativamente correlacionada con la gravedad de la lesión y la complejidad de la tarea [116]. A nivel **atencional**, se observan dificultades en atención sostenida [159], atención selectiva [116] o atención dividida [85]. El **esfuerzo compensatorio** derivado para alcanzar los niveles adecuados de rendimiento en la vida cotidiana frente a los déficits cognitivos y la lentitud de procesamiento podría ser la causa de la **fatiga mental** post TCE [10]. Algunos autores como Sinclair et al. [137] argumentan que esta fatiga mental puede tener un impacto global en

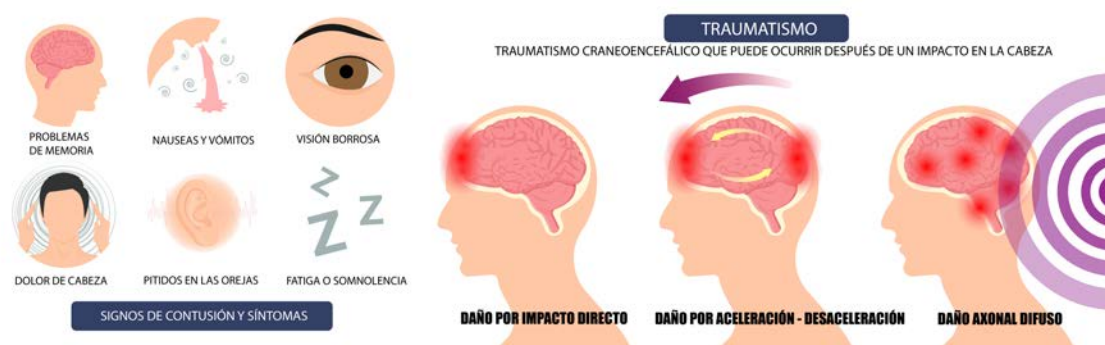


Figura 1.6: Daño axonal difuso.

el rendimiento atencional de los sujetos.

Las **funciones ejecutivas** son otro de los dominios cognitivos afectados por el traumatismo. No es extraño pensar que, dada la vulnerabilidad de los lóbulos frontales y de las redes cerebrales anteriores al impacto, los pacientes con TCE presenten con frecuencia alteraciones a nivel ejecutivo. La dificultad en la planificación, la poca flexibilidad mental, o los errores perseverativos son algunos de los problemas derivados del traumatismo [114] [47]. Pueden aparecer también dificultades en la capacidad de inhibición o la capacidad de evocación verbal de categoría fonémica [49]. Existe una correlación positiva entre los déficits de inhibición y flexibilidad mental con la anosognosia [162], donde los pacientes con poca conciencia de déficit tenían más problemas con algunos aspectos relacionados con las funciones ejecutivas. La **anosognosia**, o el desconocimiento de los trastornos cognitivos y conductuales del propio sujeto, es otro de los problemas derivados del daño cerebral traumático, el cual se relaciona con un peor pronóstico probablemente debido a una menor participación de los sujetos en los programas de rehabilitación [119].

Durante años se ha intentado tratar a este tipo de pacientes basándose en intervenciones de **rehabilitación cognitiva**. Son muchos los estudios que tratan de estudiar la relación entre la respuesta clínica al tratamiento, la competencia diaria tras la intervención y el rendimiento en las tareas de rehabilitación administradas. Hoy en día disponemos de suficiente información para apoyar los protocolos clínicos basados en la evidencia. Esto nos permite diseñar e implementar **programas de tratamiento integral** para el daño cerebral tras una TCE [25]. Recientemente, se ha visto como los **programas cognitivos basados en ordenador** para entrenar las funciones ejecutivas y la atención han ganado popularidad, haciendo que la rehabilitación cognitiva computarizada sea capaz de mejorar la atención y el funcionamiento ejecutivo en pacientes con TCE o daño cerebral [25], [135], [155], [117], [63].

1.1.3.3 La afectación emocional y conductual en el daño cerebral adquirido

La afectación **emocional y conductual** es un elemento común en aquellos pacientes que han sufrido un daño cerebral. Habitualmente aparecen cambios caracterizados por depresión, ansiedad, ira, pérdida de autoestima, sentimientos de desesperación, agresividad, desinhibición, conducta pueril, apatía o irritabilidad, entre otros [11]. El deterioro del funcionamiento físico y cognitivo, la dependencia funcional, el aislamiento social y la incerteza derivadas del daño cerebral adquirido que aparecen de manera repentina repercute en la función social del sujeto, lo que requiere un ajuste a una **nueva definición de sí mismo** [129]. Por si fuera poco, los trastornos del estado de ánimo se asocian comúnmente a una participación reducida del paciente en el proceso rehabilitador y por tanto se asocian a un **peor outcome final**. Es, pues, de especial importancia incidir de manera temprana en estos casos para iniciar un tratamiento efectivo que repercuta de manera holística en el proceso rehabilitador [84] [105].

El **tratamiento** de la afectación emocional y conductual es un componente fundamental dentro de los tratamientos multidisciplinarios que se llevan a cabo en la rehabilitación. La rehabilitación neuropsicológica debe centrarse no solo en la rehabilitación exclusiva de los déficits cognitivos, sino también de aquellos emocionales y conductuales, siendo su objetivo mejorar la capacidad funcional del paciente y ayudar a este a restablecer su vida después del daño cerebral adquirido [118]. La **neuropsicoterapia** es una forma de psicoterapia aplicada a personas con daño cerebral, siendo una forma de terapia basada en los modelos de psicoterapia y de rehabilitación neuropsicológica [84].

Según Judd [74], la neuropsicoterapia es necesaria cuando el paciente presenta problemas significativos a nivel conductual o emocional a raíz del daño cerebral. Estos problemas suelen no poder ser tratados adecuadamente por el entorno del paciente, donde familiares y amigos pasan también por un proceso de duelo e incertidumbre, y es necesaria la intervención de un profesional para reducirlos.

1.1. EL DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

Esta intervención pasa por realizar una **psicoeducación** del sujeto y su entorno mediante terapias adaptadas individualmente haciendo uso de técnicas basadas en el diálogo, y para que aparezca un resultado positivo, es necesario incidir en todo el proceso interpersonal [84]. Una buena psicoeducación ayuda a prevenir un aumento de la ansiedad o la aparición de dificultades adaptativas asociadas al desconocimiento. Conocer los factores que provocan los cambios cognitivos y/o emocionales y su relación con las funciones cerebrales puede ayudar al paciente y a sus familiares a comprender esta nueva situación. Además de comprender estos cambios, es también importante ayudar a los pacientes a comprender sus puntos débiles y fuertes y acompañarlos a construir una nueva identidad que pueda ayudarles en su **proceso adaptativo y rehabilitador** [59].

Así pues, los déficits neuropsicológicos coexisten no solo a nivel **personal**, sino también en otras dimensiones como la **social, la física y la ambiental**, lo que hace necesaria una intervención que comprenda el funcionamiento neuropsicológico del paciente y sus habilidades para responder a las demandas del entorno [118].

1.2 Rehabilitación Cognitiva

1.2.1 ¿Qué es la rehabilitación cognitiva?

Tras un daño cerebral la capacidad funcional del paciente puede quedar alterada. Es, pues, de vital importancia intentar recuperar la **mayor funcionalidad posible** mediante distintas estrategias. Autores como Demey, Somale e Allegri [35] o Hara [58] afirman que nuestro organismo es capaz de activar sus propios mecanismos biológicos para provocar cambios en las estructuras cerebrales, conectividad y funciones asociadas. Esto lleva a la creación de nuevas sinapsis y una posterior reorganización funcional de las zonas afectadas por la lesión cerebral.

A parte de la propia reorganización cerebral, podemos mejorar la funcionalidad mediante una serie de **aplicaciones terapéuticas sistematizadas** destinadas a recuperar, en cierta medida, los procesos cognitivos deteriorados [161]. Estas aplicaciones terapéuticas contribuyen al restablecimiento o refuerzo de patrones de conducta previamente aprendidos, al establecimiento de patrones de actividad cognitiva por medio de estrategias sustitutorias o mecanismos compensatorios internos o externos y a la restauración funcional y la reintegración de redes neuronales [103].

Como paso previo ineludible a todo programa de rehabilitación neuropsicológica es necesario realizar una exploración para **identificar los déficits cognitivos** (así como los procesos cognitivos preservados) mediante el uso de herramientas estandarizadas. Una vez identificados los déficits es posible plantear la rehabilitación neuropsicológica, que tiene como función mejorar el funcionamiento cognitivo a fin de **restablecer** el funcionamiento normal o **compensar** los déficits derivados de las lesiones. El paciente trabajará de forma conjunta con el terapeuta para *restablecer o aliviar* las dificultades que aparecen como producto del daño cerebral [25].

No solo es necesaria una evaluación precisa de los déficits del paciente, sino

también hacer uso de las **funciones automáticas e intactas** del paciente y establecer un programa por pasos con el objetivo de integrar las funciones alteradas y llegar a un nivel automático de funcionamiento. Estos programas deben centrarse en las limitaciones funcionales y restricciones en la participación en lugar de los déficits. No solo deben abordarse los aspectos cognitivos, sino también emocionales, funcionales y sociales para promover la recuperación de las funciones cerebrales alteradas, mejorar la capacidad funcional y tratar con las experiencias de pérdida que experimentan los pacientes y, como objetivo final, ayudarles a restablecer su vida.

1.2.2 Entrenamiento cognitivo computerizado

En los últimos años, los tratamientos de **telemedicina** se han visto incrementados debido a las mejoras tecnológicas y avances en distintos dispositivos médicos. Gracias a estos cambios, los tratamientos convencionales en el ámbito de la salud han cambiado considerablemente, apareciendo nuevas técnicas de tratamiento centrados en la rehabilitación. Estos enfoques particulares en la esfera de la rehabilitación se definen comúnmente como **telerehabilitación**, la cual debe considerarse como un subcampo de la telemedicina y que consiste en un sistema para realizar y controlar la rehabilitación a distancia. Esto permite tratar a los pacientes transfiriéndoles a sus domicilios una vez pasada la fase aguda de hospitalización, además de substituir el tratamiento cara a cara paciente-rehabilitador [113].

El **entrenamiento cognitivo computerizado (ECC)** utiliza recursos multimedia e informáticos con sistemas de hardware y software específicos para entrenar y mejorar múltiples dominios cognitivos [147]. Algunos programas de entrenamiento cognitivo computerizado están dirigidos exclusivamente a un único dominio cognitivo, mientras que otros apuntan a diversos dominios. La figura del terapeuta en el **ECC** cobra importancia en algunos programas en concreto, siendo

uno de sus papeles el proporcionar ayudas para mejorar el rendimiento de los sujetos, entrenarlos a hacer uso de estrategias metacognitivas o realizar un monitoreo estratégico para mejorar la participación de los pacientes en el ECC [60].

1.2.3 Entrenamiento cognitivo computerizado en el daño cerebral adquirido

El **entrenamiento cognitivo computerizado** se ha convertido en un instrumento estándar en la neurorehabilitación del daño cerebral adquirido gracias a las evidencias de su eficacia en la mejora del funcionamiento cognitivo y psicosocial de los pacientes [164] [25]. Al igual que en el entrenamiento cognitivo tradicional, el procedimiento para realizar el tratamiento con ECC requiere de una exploración neuropsicológica previa donde se evalúen los dominios cognitivos a rehabilitar y sus fortalezas, para que así el neuropsicólogo pueda planificar las sesiones del paciente [32].

Algunos estudios han demostrado la potencialidad del ECC para la recuperación de las funciones cognitivas en pacientes afectados por daño cerebral. En un estudio de Chen, Bracy e Thomas [23] se observa una mejora significativa de las funciones cognitivas en sujetos con daño cerebral por traumatismo craneoencefálico. Otro estudio de Lundqvist et al. [89], evidencia una mejoría de la memoria en pacientes con daño cerebral después de realizar un entrenamiento cognitivo computerizado. Yoo et al. [164], encontraron, en particular, una mejoría en el span de dígitos, el span visual, el aprendizaje visual y el rendimiento auditivo. Por otro lado, De Luca et al. [32], demostró que el ECC podría tener un impacto relevante en los resultados de la rehabilitación de los pacientes después del ictus.

1.2.3.1 Entrenamiento cognitivo computerizado y el concepto de cronicidad: el ictus crónico

Existe la creencia generalizada de que la mejoría cognitiva en los pacientes con daño cerebral, incluidos los pacientes que han sufrido un ictus, está circunscrita al período **agudo** y **sub-agudo** (>6 meses post-ictus). Esto hace que la literatura sobre la rehabilitación cognitiva en pacientes con ictus en período **crónico** sea muy escasa. No obstante, en las últimas dos décadas se ha constatado la posibilidad de intervenir a **largo plazo**. Hoy en día, existen revisiones donde se indican que los servicios de rehabilitación basados en **ECC** orientados a pacientes con ictus en fase post-hospitalaria parecen mejorar la independencia en las actividades personales de la vida diaria [107] [8]. Otras, hacen referencia a mejorías en dominios cognitivos más específicos, como por ejemplo la memoria de trabajo [62].

Esto pone en evidencia las ventajas que presenta la rehabilitación a largo plazo con pacientes que han sufrido un ictus crónico. Existen normas de atención claras y explícitas para el tratamiento de pacientes con ictus agudos y su rehabilitación temprana, pero todavía no hay pruebas suficientes para elaborar guías que se centren en la rehabilitación cognitiva a largo plazo. Esto hace que surja la necesidad de **realizar estudios multicéntricos** para obtener más evidencias que respalden y justifiquen el valor de la rehabilitación a largo plazo en pacientes que han sufrido un ictus y que se encuentran dentro del período crónico de la enfermedad. La rehabilitación a largo plazo debe convertirse en un elemento importante para seguir con el tratamiento una vez los pacientes han sido dados de alta [7].

1.3 Cerebro y Ondas

1.3.1 ¿Cómo se organiza el cerebro?

Un 10% de las células que se encuentran en el cerebro son **neuronas**, consideradas las principales unidades de procesamiento cerebral, encargadas del **aprendizaje** y la **plasticidad neuronal**. Las neuronas, a través de los potenciales de acción (fenómenos sumamente precisos donde el potencial de membrana de una neurona cambia rápidamente de voltaje), transmiten señales electroquímicas por todo el sistema nervioso central (ver Figura 1.7). Así pues, las neuronas reciben las señales electroquímicas de otras neuronas a través de sus sinapsis, uniones altamente especializadas que conectan las dos células entre sí gracias a su única morfología [76].

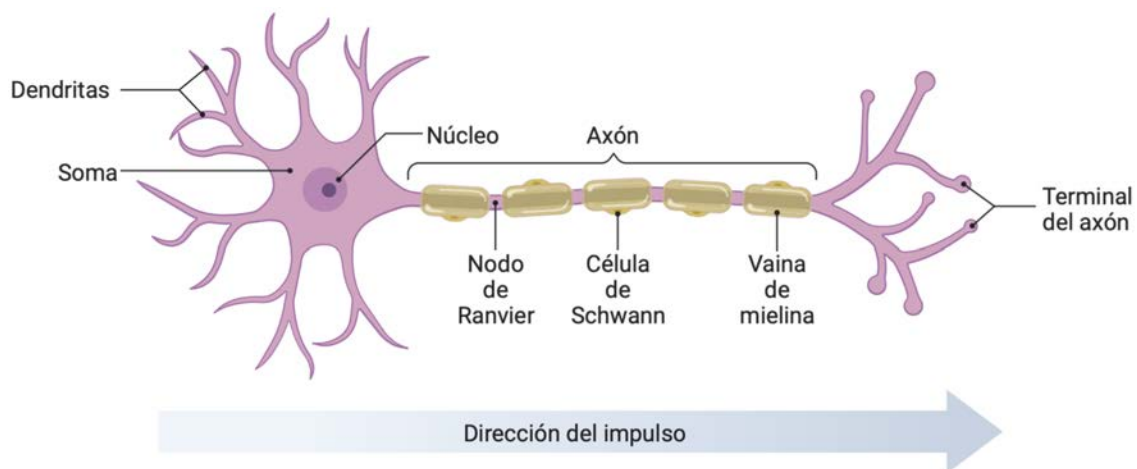


Figura 1.7: Anatomía de una neurona.

El cerebro integra toda la actividad cerebral existente a partir de **redes locales de neuronas** distribuidas por conexiones dinámicas recíprocas. Estas conexiones permiten que nuestras neuronas respondan de forma conjunta para coordinar y realizar operaciones cerebrales, ya sean de procesamiento simple o complejo. La **actividad cerebral**, en condiciones normales, permanece activa incluso en ausencia de estímulos ambientales, pero ésta se ve continuamente perturbada por nuevas señales provenientes del exterior. El cerebro procesa a través de sus

conjuntos neuronales todos los inputs que le llegan desde fuera y los usa para adaptarse al espacio y tiempo del exterior. Pero el cerebro no solo *procesa* información, sino que también es capaz de *generarla*, integrando ese mundo exterior en un contexto propio donde la representación de la realidad externa es un ajuste continuo de los patrones autogenerados. Esto es a lo que de manera coloquial llamamos **experiencia** [19].

Gracias a estos mecanismos, el cerebro es capaz de dar soporte a distintos procesos cognitivos que suceden, tales como los pensamientos, percepciones, emociones o acciones, que aparecen a raíz de los conjuntos [154].

Para entender como el cerebro da soporte a las funciones cognitivas y los mecanismos de conexión funcional que hay, es fundamental conocer los diferentes **niveles de organización neuronal** que existen. Hasta día de hoy, estos niveles organizativos se agrupan en: niveles organizativos **microscópicos** (dos neuronas responden de forma conjunta); niveles organizativos **mesoscópicos** (grupos neuronales de un sistema sensorial coordinan actividades para detectar la orientación de estímulos); y niveles organizativos **macroscópicos** (grupos neuronales distantes interactúan entre ellos para establecer una finalidad comuna, como pueden ser las funciones ejecutivas). Estas agrupaciones neuronales son, pues, necesarias para producir efectos en lo que llamamos **cognición** [17].

1.3.2 Oscilaciones y Ondas

Una **oscilación** es una fluctuación rítmica entre los estados de un sistema, como pueden ser las fluctuaciones rítmicas de los potenciales post-sinápticos (de un grupo neuronal o de una región cortical) y al patrón de descarga rítmico de los potenciales de acción de una o varias neuronas [5]. En el cerebro, las neuronas fluctúan entre períodos de *excitabilidad* y períodos de *inhibición*. Así pues, para llamarla oscilación, la cantidad de tiempo entre cada repetición del mismo estado debe ser muy similar, es decir, ser una fluctuación rítmica. Un "**sistema**" es una

agrupación de objetos y características, como por ejemplo el cerebro. El término "**estado**" se refiere a una configuración particular de un sistema, como los estados de la conciencia: estar consciente o inconsciente. Las "**fluctuaciones**" son cambios entre estos estados. En algunos sistemas podemos encontrar oscilaciones con diferentes frecuencias que aparezcan de manera simultánea, lo que permite transmitir información por distintos canales al mismo tiempo. Algunas neuronas responden solo a ciertos tipos de frecuencias, ignorando las otras [27].

Las oscilaciones tienen tres características universales: frecuencia, amplitud, y fase. La **frecuencia** es la velocidad de la oscilación, es decir, los **hertzios (Hz)**. Los hertzios son el número de fluctuaciones que aparecen por segundo. Hertzios más pequeños indicarán oscilaciones más lentas y hertzios más altos indicarán oscilaciones más rápidas. Podemos encontrar grupos de neuronas que oscilen cientos de veces por segundo y cambios hormonales que lo hagan una vez cada noventa minutos [19]. La **amplitud** es la altura de una oscilación, es decir, la cantidad de energía que hay en esa oscilación. Es la distancia entre el punto más alejado de una onda y el punto del medio. La amplitud, o también llamada *potencia*, se usa para medir la fuerza de la actividad de un sistema: cuanta más potencia, más activo estará el sistema. Esta amplitud puede cambiar en el tiempo, fluctuando más o menos dependiendo de la actividad del sistema.

La **fase** es la posición de la oscilación en su ciclo, es decir, su situación en este. Se utiliza para medir el estado de un sistema. La fase es una medida circular, da toda la vuelta al ciclo para volver al mismo sitio, como las manecillas de un reloj.

Algo interesante para tener en cuenta es que tanto la frecuencia, la amplitud o la fase, no tienen porque ser constantes durante el tiempo, de hecho, *cambian*, y eso les permite transmitir información. Este cambio a las oscilaciones, por fuerzas externas o ambientales, es llamado "**entrainment**". La habilidad del sistema de cambiar las oscilaciones lo hace flexible, lo cual es bueno en algunas situaciones de *adaptabilidad*. Esto permite al sistema adaptarse al ambiente. No obstante, no todos los sistemas pueden cambiar sus características. Existe un balance entre

la flexibilidad y la rigidez. Las oscilaciones cerebrales que afectan al comportamiento o la cognición son suficientemente rígidas para ser para ser fiables y predecible, pero lo suficientemente flexible para adaptarse a cambios bruscos [27].



Figura 1.8: Fase, amplitud y frecuencia. Adaptado de Cohen [27]

Así pues, con todas estas características, podemos afirmar que las oscilaciones, al tener un cuadro de tiempo cíclico, nos ayudan a predecir cuando un estado se repetirá en el futuro. El cerebro es capaz de predecir y prepararse para situaciones venideras tomando ventaja de la predictibilidad de sus oscilaciones.

1.3.3 ¿Por qué el cerebro oscila?

Como hemos visto hasta ahora, los grupos neuronales cerebrales oscilan activándose y desactivándose a diferentes ritmos y frecuencias, siendo condicionadas por las **características morfológicas** del sistema nervioso: véase el número de sinapsis, la longitud de axones, la velocidad de conducción de éstos, etc. Así pues, la **actividad neuronal distribuida** puede ser descrita en distintas escalas de observación, como por ejemplo oscilaciones de baja frecuencia en poblaciones neuronales amplias, y oscilaciones de alta frecuencia en poblaciones neuronales más bajas [143], [19].

Estas conexiones entre neuronas disponen de mecanismos sensibles a las oscilaciones cerebrales en todas las escalas (ya se a nivel micro, meso o macro), para

ser alteradas de manera espontánea y que este comportamiento oscilatorio tenga implicaciones en el procesamiento funcional cerebral.

Si hablamos de la actividad oscilatoria a escala **microscópica** (neuronas individuales), encontramos que cada neurona posee una frecuencia natural, donde cualquier estímulo que se corresponda con esta frecuencia es capaz de generar una respuesta de esta neurona sin provocar así respuestas en otras neuronas donde no aparezca esta frecuencia [70].

A nivel **mesoscópico**, encontramos interacciones sinápticas entre grupos de neuronas que siguen un patrón temporal concreto dando lugar a un comportamiento oscilatorio (como por ejemplo puede darse en distintas áreas asociativas primarias) y por lo tanto, excitabilidad neuronal, en un circuito en concreto [19] [51].

Finalmente, a nivel **macroscópico**, las interacciones que observamos se sitúan en conjuntos neuronales situadas a lo largo del cerebro, como son la interacción entre distintos lóbulos (temporal y frontal), lóbulo prefrontal e hipocampo, conexiones interhemisféricas, etc. Esta interacción entre conjuntos neuronales con sus propias actividades oscilatorias corrobora que determinados patrones oscilatorios sean descritos como mecanismos selectivos de **integración funcional** y den como resultado tareas cognitivas complejas como la memoria, las funciones ejecutivas o la atención [94].

1.3.4 Actividad Neuronal Oscilatoria

Tal y como se ha comentado anteriormente, el cerebro tiene distintas maneras de interactuar con las neuronas y el conjunto de ellas para dar respuestas funcionales. No es de extrañar pensar que algunas zonas cerebrales tendrán características oscilatorias distintas de otras zonas del cerebro, encontrando, por ejemplo, actividad de ondas alfa en zonas occipitales o actividad beta en algunas zonas motoras. Siempre hay que tener en cuenta la escala de la descripción neuronal que estamos

haciendo, teniendo claro que los elementos de la red macroscópica son en sí mismos circuitos complejos que contienen elementos de red más pequeños y que a su vez, estos elementos están compuestos por elementos de escala aún más pequeña [28].

Los mensajes que envían unas neuronas a otras toman forma de **señales electroquímicas**. Cada una de estas transmisiones produce un pequeño campo eléctrico que puede medirse con un electrodo cerca de esa neurona. Estos **electrodos** actúan como antenas para medir la señal eléctrica del cerebro. Miles de neuronas producen y envían estas señales eléctricas a otras neuronas del córtex, lo que produce una señal suficientemente potente para ser registrada por electrodos que se encuentran lejos de estas neuronas, por ejemplo, en el cuero cabelludo. Este principio es el que permite el uso del **electroencefalograma (EEG)** para medir la actividad eléctrica del cerebro en los seres humanos sin tener que insertar electrodos directamente en el cerebro [27].

La información transmitida por esta actividad eléctrica no está limitada al número de neuronas del cerebro, sino de las demás células que cohabitan el cerebro humano. Sabemos que existen **neuronas excitatorias** (despolarizan las neuronas post-sinápticas) y **neuronas inhibitorias** (hiperpolarizan las neuronas post-sinápticas) interconectadas entre ellas, lo que produce un baile rítmico entre estos dos grupos de neuronas y por consecuencia se genera un ciclo de **oscilación neural**; aunque existen otros mecanismos que producen oscilaciones. No solo el número o tipo de neuronas y las características de estas están involucradas en las oscilaciones, sino que existen otros múltiples factores: como por ejemplo la interacción con la neuroquímica del cerebro y la fuerza de la actividad en esas neuronas. Cuanto más se estimule la red neuronal, más rápido oscilará [19].

1.3.5 Técnicas de Registro de la Actividad Neuronal Oscilatoria

El EEG es un tipo de exploración neurofisiológica que permite registrar las oscilaciones de la actividad bioeléctrica cerebral mediante unos electrodos dispuestos en el cuero cabelludo. Mediante esta herramienta, es posible correlacionar la actividad del sistema nervioso central con las funciones cognitivas preservadas, así como también enfermedades que provoquen patrones relevantes. Gracias a esto, el EEG se convierte en una herramienta fundamental para la práctica clínica.

Como ya hemos visto anteriormente, las oscilaciones cerebrales son uno de los componentes básicos del electroencefalograma. Estas oscilaciones se observan a lo largo de todo el sistema nervioso central y varían en amplitud, frecuencia o fase. Las oscilaciones en el cerebro ocurren en un amplio rango de frecuencias, desde un ciclo cada pocos segundos ($<1\text{Hz}$), hasta cientos de ciclos cada segundo ($>400\text{Hz}$). Estas frecuencias no están dispersas al azar en todo el cerebro, ni las oscilaciones están presentes en todas las frecuencias. En su lugar, las oscilaciones cerebrales se producen en bandas específicas o **rangos de frecuencia característicos**.

1.3.6 Las bandas de frecuencia

En un registro EEG podemos observar actividad oscilatoria en franjas de **frecuencia específicas** (como la actividad de banda Alpha, que se encuentra más pronunciada en la parte posterior de la cabeza). Se distinguen cinco bandas que están implicadas en la cognición: ondas **delta** (1 a 4Hz), ondas **theta** (4 a 8Hz), ondas **alpha** (8 a 12Hz), ondas **beta** (13 a 30Hz) y ondas **gamma** (30 a 150Hz) [132]:

Las **ondas delta** se definen como ondas de alta amplitud con una frecuencia de oscilación que se sitúa entre 0 y 4 hertzios, y se asocian a algunas fases del sueño noREM y a la anestesia. Estas ondas suelen tener una duración de más de 0,25 segundos y su interacción dentro de las redes corticotálamicas produce un

patrón complejo con forma de ondas polimórficas. Por ahora, hay al menos dos sitios donde se produce actividad delta: una se origina en el tálamo y la otra en el córtex.

Las **ondas theta** son aquellas ondas que se producen dentro del rango de frecuencias de 4 a 8 Hz, y son notorias en las zonas límbicas del cerebro. Tiene una actividad fronto-central y es propia de la fase I y II del sueño. La actividad normal de las ondas theta no debe confundirse con las ondas theta patológicas que se observan en las encefalopatías metabólicas o cuando aparece una reducción del flujo sanguíneo cerebral. Pueden aparecer durante períodos de hiperventilación o fatiga, y están relacionadas con la capacidad de inhibición de respuestas automáticas.

Las **ondas alfa** son oscilaciones neuronales que aparecen en el rango de frecuencia de 8 a 12 Hz. Suelen originarse en el lóbulo occipital cuando nos encontramos con los ojos cerrados en vigilia, en estado de relajación o sin mucha actividad cognitiva. Presentan una regulación rítmica, bloqueándose con la apertura palpebral y la concentración. Cuando le pedimos a alguien con actividad cognitiva alfa que realice una actividad cognitiva como resolver un problema matemático en su cabeza, las ondas alfa desaparecen. Normalmente, con la actividad cognitiva el ritmo alfa es substituido por la actividad beta, unas ondas con alta frecuencia y baja amplitud. Están también estrechamente relacionadas con el control inhibitorio [134].

La **onda beta** tienen un rango de frecuencia

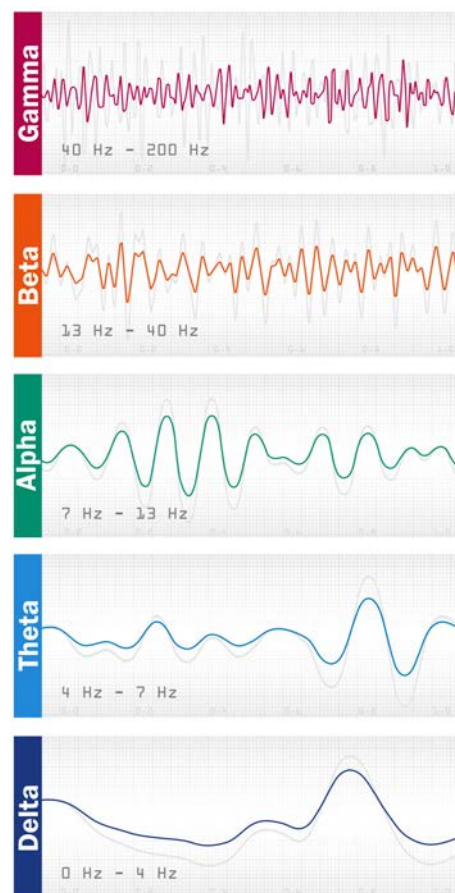


Figura 1.9: Ondas cerebrales.

de entre 13 y 30 Hz. Estas ondas pueden dividirse en tres tipos: ondas beta bajas (13-16 Hz), relacionadas con el pensamiento y la concentración; ondas beta (16 -20 Hz), relacionadas con la energía, la ansiedad y el rendimiento.; y ondas beta altas (20-28 Hz), relacionadas con un alto nivel de estrés, ansiedad, paranoia, energía y excitación. Las ondas beta suelen ser las más frecuentes y están asociadas a un estado de conciencia relacionado con la vigilia. También suelen asociarlas con contracciones musculares, y son un indicador de la transmisión cortical inhibitoria, mediada por **ácido -aminobutírico (GABA)**; por ejemplo, las benzodiazepinas inducen ondas beta en el EEG).

Finalmente, las **ondas gamma** aparecen con un patrón de oscilación neuronal con una frecuencia entre 25 y 150Hz. Se relacionan con una actividad cerebral a gran escala y con funciones cognitivas como la memoria de trabajo y la atención.

1.3.7 EEG y Cognición

Dentro del marco representacionista, se plantea la **cognición** como algo que surge a partir de la manipulación de las representaciones simbólicas del mundo exterior. Para entender la función cognitiva, es fundamental determinar las representaciones específicas de estos estímulos y la forma en la que se manipulan, lo que da lugar a asociar la actividad neural con las características del mundo exterior.

Las oscilaciones neuronales actúan como filtros que determinan cuando y cuanta información sensorial llega a las áreas del cerebro responsables de las funciones cerebrales: oscilaciones *muy rápidas* controlarán la información sensorial y otras oscilaciones *más lentas* se encargarán de los procesos atencionales [27].

A menudo somos capaces de **predecir** cuándo se va a realizar una acción si antes de esta existe una causa que la desencadene: sabemos que alguien está a punto de estornudar por las muecas faciales previas al estornudo. En el cerebro pasa exactamente lo mismo, podemos buscar **patrones de actividad cerebral** que

precedan a una acción para poder realizar predicciones en un futuro.

En la práctica clínica, una de las pruebas neuropsicológicas más extendidas para medir la atención sostenida es el **Conners Continuous Performance Test (CPT)**. La prueba consiste básicamente en una serie de estímulos visuales en forma de letra que aparecen en el centro de la pantalla de un ordenador, donde el sujeto que está siendo evaluado debe pulsar la barra espaciadora cada vez que aparezca cualquier letra menos la “X”. Con esta prueba no solo evaluamos la atención sostenida, sino que también obtenemos información de la atención selectiva del paciente, así como también su capacidad de control inhibitorio de respuestas automáticas. Con esto, podemos afirmar que la **capacidad atencional** de las personas es *fluctuante*, lo que lleva a que los sujetos cometan errores cada vez que pierden la atención.

No es extraño pensar, pues, que podemos predecir cuándo un sujeto va a realizar un fallo mediante los patrones de actividad cerebral antes de que estos errores se cometan. Cohen e Gaal [26], sugirieron que el córtex frontal medial es el punto de apoyo de una red neuronal involucrada en **monitorizar** los errores y oscilaciones de banda-theta como un mecanismo para llevar a cabo una adaptación más flexible de nuestra conducta. Por su parte, Ergenoglu et al. [45], afirmaron que cuando alguien comete un error debido a un fallo atencional, un segundo antes se produce un fuerte aumento de la potencia de oscilación de la banda alfa, lo que indica un aumento temporal de la fuerza de las oscilaciones alfa.

Sabemos que el **tiempo de respuesta** en determinadas tareas específicas suele mantenerse estable si la atención no se pierde. Un aumento del tiempo de respuesta nos indica que el sujeto ha perdido la atención, pero la ha recuperado para responder correctamente. Algunos estudios como el de Bompas et al. [14] refuerzan la tesis de que un aumento de la potencia de la **banda alfa** puede predecir cuanto tiempo va a tardar un sujeto en responder a un estímulo en concreto. Esto pone en evidencia que la atención es un proceso lento, tal y como indican Monto et al. [97], y que podríamos llegar a predecir ciertos errores que se vayan a

producir hasta 30 segundos antes que se produzcan.

El aumento de la potencia de la banda alfa también se ha relacionado comúnmente con ciertos estados de **relajación, desconexión o inactividad cerebral**. Recientemente, se han empezado a multiplicar las investigaciones que apoyan el papel de la **oscilación alfa** en el control de la atención. En 2011, Mathewson et al. [93] sugiere que esta potencia de la banda alfa no solo está relacionada con todo lo anterior, sino que además aparece cuando el cerebro intenta inhibir algo de manera intencionada. Por ejemplo, cuando estamos leyendo un libro e intentamos ignorar la gente que está hablando a nuestro lado, aparece un incremento de la potencia oscilatoria de la banda alfa en el córtex auditivo.

De todo ello, podemos plantear que el **registro de actividad encefalográfica** y el **análisis cuantitativo** de las distintas bandas de frecuencia puede ser un instrumento útil para caracterizar el **correlato biológico** de la función cerebral (y las distintas funciones cognitivas) en situaciones de salud y en presencia de patología.

La identificación de patrones de alteración encefalográfica en situaciones de daño cerebral adquirido, así como del correlato del cambio que se asocia a los procesos de rehabilitación que nos ofrecería, por una parte, indicadores de pronóstico y de resultado, y, por otra parte, dianas terapéuticas sobre las que podríamos actuar con estrategias de **neuromodulación**.

1.4 Estimulación cerebral no invasiva

1.4.1 Principales Técnicas de Estimulación Cerebral no Invasiva

La **estimulación cerebral no invasiva (NIBS)** se ha convertido en un instrumento básico no solo para la investigación neurofisiológica, sino también psicológica y cognitiva, siendo a su vez una gran **herramienta de tratamiento** para un amplio espectro de condiciones neuropsiquiátricas. Las distintas técnicas de **NIBS** permiten una **modulación externa** de la actividad neuronal humana de una manera segura y alternativa a las técnicas clásicas de estimulación invasiva. Gracias a la accesibilidad y a la posibilidad de aplicar las **NIBS** junto con otras metodologías de investigación (como neuroimagen o electroencefalografía), ha hecho de estas técnicas una herramienta estratégica en **neurociencia translacional** para comprender la conducta y la cognición del ser humano [33].

Las técnicas de **NIBS** se consideran seguras y suelen ser bien toleradas tanto en personas sanas como en pacientes en tratamiento por distintas afecciones. Estas técnicas permiten investigar los **mecanismos de plasticidad cerebral** analizando o modulando el nivel de excitabilidad cortical y revertir alteraciones de excitabilidad cortical con un efecto terapéutico en distintas enfermedades. Las **NIBS**, además, pueden ser mejor toleradas por el paciente que algunos psicofármacos, siendo una ventaja aparente frente a los efectos secundarios asociados a éstos. Además, constituyen un **complemento importante de apoyo** en distintas intervenciones terapéuticas en otras muchas disciplinas, como puede ser la rehabilitación cognitiva [33], la logopedia [101] o la fisioterapia y la terapia ocupacional en la hemiplejía [86]. Los recientes avances en el campo de la rehabilitación cognitiva ponen en evidencia los beneficios de las **NIBS**, donde las más conocidas son la **estimulación magnética transcraneal (TMS)** y la **estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)** [123] [86].

1.4.1.1 Estimulación magnética transcraneal

La **TMS** es una técnica neurofisiológica que realiza una **estimulación no invasiva** e indolora del cerebro a través del cuero cabelludo intacto. Esta técnica, utilizada desde mediados de los años 80 como técnica de investigación neurofisiológica, induce una corriente eléctrica en el cerebro a través de una bobina aislada para inducir así un **campo magnético local**. La **TMS** se basa en el principio de inducción electromagnética de Faraday, un proceso mediante el cual campos magnéticos generan campos eléctricos. El tratamiento se basa en suministrar una breve corriente eléctrica a través de un condensador a una bobina de cobre (hecha de bucles de alambre de cobre dentro de una caja de plástico) donde se induce un campo magnético focal que penetra en el cuero cabelludo y el cráneo para generar una corriente eléctrica de manera no invasiva. Estas corrientes, si son suficientemente fuertes, pueden desencadenar **potenciales de acción** en las neuronas subyacentes en el área donde se realiza la estimulación [156] [31]. Es decir, si se aplica la **TMS** justo en la corteza visual, puede desencadenar en el paciente una serie de percepciones visuales.

Los efectos de la **TMS** se han caracterizado mejor en las áreas motoras en comparación con las áreas no motoras ya que la respuesta producida por la estimulación en el área motora primaria es fácilmente reconocible en los músculos contralaterales del cuerpo. [91]. A nivel terapéutico, cuando los pulsos de la **TMS** se aplican de manera rápida y sucesiva (**TMS repetitiva (rTMS)**), se obtiene una alteración más sostenida de la excitabilidad de la corteza subyacente donde se aplica la estimulación [90]. La **rTMS** tiene el potencial de alterar de forma focalizada la actividad de una **red específica** durante un período de tiempo **sostenido**. Si se aplica de manera periódica, estos efectos pueden durar desde días hasta meses [68] [12].

1.4.1.2 Estimulación transcraneal por corriente directa

Durante los últimos años, la **tDCS** ha despuntado como una de las **técnicas no invasivas** más económicas y seguras para modular la excitabilidad cortical en humanos, ya sea en personas sanas o personas con alguna enfermedad. La técnica consiste en la aplicación de una **corriente eléctrica constante** y de **baja intensidad** (de 0,5 a 4 **miliamperios (mA)**) sobre determinadas áreas del cerebro a través de unos electrodos conectados en el cuero cabelludo. Esta corriente es capaz de inducir cambios y modular el nivel de excitabilidad neuronal con mecanismos similares a los que se han observado en los procesos de potenciación a largo plazo [102] [142]. La corriente eléctrica fluye desde el cátodo, cargado negativamente, hasta el ánodo, cargado positivamente, y penetra en el cráneo de manera no invasiva, modificando así los potenciales neuronales de la zona estimulada. Así, se consigue modular la excitabilidad de una región determinada y alterar la probabilidad de alcanzar un potencial de acción sin llegar a producir potenciales de acción [50]. Esta modulación de la excitabilidad cortical ha demostrado tener éxito en la mejora de ciertas habilidades motoras y cognitivas tanto en pacientes como en sujetos sanos [52].

1.4.1.3 Estimulación Transcraneal de Ruido Aleatorio

La **estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS)**, una **técnica de estimulación cerebral no invasiva** menos conocida, ha demostrado ser útil para **modular la plasticidad cerebral** e inducir cambios en el comportamiento [150] [100]. Esta técnica ofrecería la oportunidad de optimizar el efecto del entrenamiento cognitivo en la rehabilitación neuropsicológica [88]. Sin embargo, esta modulación también podría tener un efecto negativo en algunas funciones cognitivas y se hace necesario investigar la estrategia óptima para cualquier propósito específico.

La **tRNS** consiste en una **corriente eléctrica oscilante aleatoria** que oscila direccionalmente de un electrodo a otro. Se cree que la entrada de ruido aleatorio

en el sistema neuronal aumenta la relación señal/ruido, disminuyendo el umbral de activación neuronal [126]. Cuando se aplica a la corteza motora, se ha demostrado que la tRNS aumenta la excitabilidad cortical [21], así como también puede conducir a mejoras cognitivas duraderas a través de entrenamiento cognitivo [66]. La tRNS se ha utilizado hasta ahora para aumentar el aprendizaje visuomotor, estimular la corteza auditiva, mejorar el reconocimiento facial, mejorar las dificultades con el cálculo y la aritmética, mejorar el dolor crónico en pacientes con diferentes enfermedades neurodegenerativas, el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y mejorar la memoria de trabajo, entre otros. Así pues, la tRNS promete ser una técnica ideal complementaria a las técnicas de intervención tradicionales en pacientes con lesión cerebral adquirida [81] [88] [124] [46].

1.4.2 La tRNS en el traumatismo craneoencefálico

La **plasticidad** es una propiedad intrínseca del sistema nervioso. Es responsable de cambios en el comportamiento como el aprendizaje o la memoria (entre otros), así como de la recuperación de funciones tras las lesiones. Sin embargo, la plasticidad también está relacionada con la manifestación clínica de los síntomas tras una TCE o lesión cerebral. Dependiendo de las circunstancias, los cambios plásticos pueden conducir a modificaciones en el comportamiento relacionadas con la mejora de las funciones, pero también pueden ser la causa de la pérdida de la capacidad conductual previamente adquirida. Por ello, los enfoques novedosos en neurorehabilitación podrían orientarse a la promoción de dichos **cambios adaptativos** y a la inhibición o desregulación de los **desadaptativos** [109].

Las técnicas cerebrales no invasivas tienen potencial terapéutico para modular la plasticidad potenciando cambios de carácter adaptativo o inhibiendo cambios maladaptativos. Existen varios estudios que demuestran la eficacia de la estimulación magnética transcraneal [61] y la tDCS [128] para el tratamiento de diferentes

trastornos derivados de la plasticidad maladaptativa, como el síndrome de negligencia, la afasia motora, la distonía profesional o el dolor neuropático. Estas técnicas pueden *interrumpir* la **plasticidad maladaptativa** en circuitos reverberantes y modular la actividad cerebral a nivel focal y a nivel de redes distribuidas [98].

Dicho todo lo anterior, parece de relevancia clínica y científica explorar la viabilidad de modular la plasticidad cerebral para modular los cambios que se producen después de un TCE, durante la rehabilitación, y optimizar los resultados de intervenciones específicas como los procedimientos de rehabilitación cognitiva.

Las NIBS han sido utilizadas con éxito en la modulación de actividad de las redes neuronales responsables de funciones cognitivas específicas como la atención, la memoria o algunas funciones ejecutivas concretas como la memoria de trabajo. Sin embargo, en el TCE existe una afectación difusa que añade una complejidad casi insalvable a la hora de identificar las **dianas terapéuticas** cuando diseñamos la estrategia de neuromodulación.

En este sentido, la tRNS podría ofrecer una solución a esta variable, por cuanto permite actuar sobre una red neuronal distribuida, realizando una interferencia **aleatoria e inespecífica** que afecta a más procesos menos significativos, por ejemplo los patrones de afectación resultantes de conexiones maladaptativas, mientras tiene un menor impacto sobre patrones más robustos y que se repiten con mayor frecuencia, aumentando, de este modo, la relación señal/ruido que se genera durante los procesos de entrenamiento/rehabilitación cognitiva.

HIPÓTESIS

Las principales hipótesis son:

- El registro EEG permitirá describir las diferencias neurobiológicas entre los pacientes según la etiología (agudos o crónicos).
- El registro EEG permitirá describir las diferencias neurobiológicas entre el registro PRE y el registro POST tratamiento.
- Las diferencias a nivel de EEG se correlacionarán con las diferencias neuropsicológicas PRE y POST tratamiento.
- Los sujetos con déficit cognitivo asociado a un ictus mejorarán su rendimiento cognitivo al aplicarse un entrenamiento cognitivo computerizado.
- La tRNS permitirá optimizar el procesamiento cognitivo, específicamente en función de la ubicación de los electrodos y de los estímulos cognitivos asociados.
- La optimización de la tRNS del procesamiento cognitivo y del aprendizaje de tareas se podrán atribuir al fenómeno de la resonancia estocástica, que mejora la relación señal-ruido en el procesamiento de los estímulos cognitivos significativos, en comparación con otros patrones de actividad no relevantes.

- La combinación de la TCE real con el entrenamiento cognitivo permitirá optimizar los cambios plásticos asociados al entrenamiento cognitivo, donde la modulación no invasiva de la excitabilidad cortical permitirá acelerar y potenciar el beneficio de las técnicas de rehabilitación cognitiva a los pacientes que sufren una discapacidad cognitiva a causa de una TCE.

OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

El **objetivo principal** del estudio es:

- Caracterizar cuantitativamente los efectos de la rehabilitación y la estimulación cognitiva mediante EEG y potenciar el resultado terapéutico del entrenamiento cognitivo mediante tRNS.

Los **objetivos secundarios** del estudio son:

- Correlacionar los resultados de los tests neuropsicológicos con la actividad eléctrica neuronal y resultados cognitivos post-ictus.
- Caracterizar la mejora cognitiva post-tratamiento en grupos de ictus agudos y crónicos
- Potenciar el resultado terapéutico del entrenamiento cognitivo mediante tRNS en pacientes con TCE.
- Estudiar el efecto global de la tRNS sobre la rehabilitación de las funciones ejecutivas, la atención y la memoria en comparación con la tRNS simulada en pacientes que han sufrido un TCE.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Estudio EEG

4.1.1 Participantes

En el estudio han participado pacientes subagudos y crónicos que han recibido tratamiento neurorehabilitador en el Institut Guttmann, hospital especializado en el tratamiento médico y quirúrgico y a la rehabilitación integral de personas con lesión medular, lesión cerebral adquirida u otras discapacidades neurológicas.

Los **criterios de inclusión** para la selección de pacientes fueron los siguientes:

1. edad superior a 18 años.
2. historia documentada de ictus isquémico o hemorrágico.
3. déficit cognitivo objetivado mediante exploración neuropsicológica.
4. voluntad de dar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

En este estudio se consideró que un paciente se hallaba en fase subaguda post-ictus cuando el tiempo transcurrido tras el ictus estaba comprendido entre los 2 y 6 meses de evolución. Mientras que se definió que un paciente era crónico cuando el tiempo de evolución era igual o superior a 12 meses post-ictus.

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes:

1. deterioro del lenguaje que afecte a la producción/comprensión del habla y a la capacidad de leer y/o escribir.
2. alteración severa del campo visual o problemas de percepción visual que limiten el uso de dispositivos tecnológicos.
3. deterioro motor severo de ambas extremidades superiores que impida el uso de dispositivos tecnológicos.
4. historia previa a la actual de alteraciones psiquiátricas, neurológicas o sistémicas que afecten al sistema nervioso central.
5. historia de abuso de sustancias.
6. enfermedades dermatológicas en el cráneo.
7. presencia de implantes metálicos o agujeros en el cráneo.
8. epilepsia.

La muestra ha quedado formada por 16 pacientes (5 mujeres) con edades comprendidas entre 43 y 66 años (media=55,3; desviación estándar=6,20). Siete de ellos con diagnóstico de ictus hemorrágico y nueve de ictus isquémicos. En función del tiempo de evolución transcurrido entre el momento de la instauración del ictus y el inicio del estudio ocho de los pacientes se hallaban en fase subaguda, mientras que los ocho restantes en fase crónica. Todos los pacientes reclutados presentaban afectación cognitiva, principalmente a nivel de la atención, la memoria y/o las funciones ejecutivas.

Los participantes fueron informados sobre las características del estudio, los objetivos y las implicaciones de su participación, así como la duración del estudio y el tipo de procedimientos que se aplicarían. Se obtuvo el consentimiento informado para incluirlos en nuestra base de datos. Todos los pacientes reclutados hasta la fecha fueron capaces de dar su consentimiento y comprender las

		Grupo Sub-Agudos	Grupo Crónicos
Edad reclutamiento		x =55 (o=6,88)	x=55,63 (o=5,90)
Rangos de edad		44-66	43-62
Género	Hombres	6	5
	Mujeres	2	3
Estudios	Primarios	4	5
	Medios	1	2
	Superiores	3	1
Hemisferio	Izquierdo	2	2
	Derecho	5	5
	Bilateral	1	1
Tipos de ictus	Hemorrágicos	5	2
	Isquémicos	3	6

Tabla 4.1: Distribución de la muestra total.

implicaciones de estudio. Se recibió la aprobación ética del Comité de Ética Asistencial de la Fundació Institut Guttmann y el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Un neuropsicólogo se encargó de explicar el estudio a cada participante por teléfono y en persona. Los participantes eran libres de hacer cualquier pregunta sobre los tratamientos del estudio y en ninguna circunstancia los profesionales del estudio insinuaron que se producirían determinadas mejoras cognitivas como resultado de la participación del estudio. Los participantes eran libres de renunciar al estudio en cualquier momento.

Tras dar su consentimiento informado para poder participar en el estudio, se concertó una cita con los pacientes para poder realizar una exploración neuropsicológica de inicio del estudio. Se aplicó una evaluación de cribado para comprobar los criterios de exclusión (1) y (2) que consiste en una prueba de orientación, lenguaje y visuopercepción (subtests de orientación, repetición de palabras, denominación visual, comprensión de órdenes del Test Barcelona-Revisado). Los pacientes debían responder correctamente a las preguntas de los anteriores tests para poder participar en el proyecto, ya que de lo contrario se evidenciarían problemas de lenguaje, orientación o visuales.

4.1.2 Instrumentos Utilizados

4.1.2.1 Exploración neuropsicológica

Para evaluar a los participantes se utilizó una batería neuropsicológica formada por medidas basadas en el rendimiento que evaluaban la **orientación** (subtests de Orientación del [Test Barcelona Revisado \(TB-R\)](#)), el **lenguaje** (subtests de Repetición de palabras, de Comprensión de órdenes simples y de Denominación visuoverbal del [TB-R](#)), la **atención** (Span de Dígitos Directos de la [Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler III \(WAIS-III\)](#) ; [Trail Making Test \(TMT\)](#) A y B), la **memoria** ([Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey \(RAVLT\)](#)), la **velocidad de procesamiento** (Prueba de Codificación de Símbolos Digitales del [WAIS-III](#)), la **visuopercepción** (subtest de Figuras Superpuestas del [TB-R](#)), la **visuoconstrucción** (Prueba de Diseño de Bloques del [WAIS-III](#)), y **funciones ejecutivas** (Span de Dígitos Inversos y subtest de Letras y Números del [WAIS-III](#); [Test de Fluidez Verbal Fonémica en español \(PMR\)](#)).

Las principales medidas de resultado obtenidas a través de la exploración neuropsicológica son medidas basadas en el rendimiento que valoran la atención, la memoria y las funciones ejecutivas:

El subtest de **Dígitos Directos** integrado dentro de la [WAIS-III](#) [157] basa su ejecución en una repetición de series de dígitos de longitud creciente donde el paciente tiene que repetir la serie inmediatamente después de oírla. Se administran dos ensayos de cada longitud, aumentando el número de dígitos de manera consecutiva. El último ensayo correcto corresponde con el span verbal del sujeto. La prueba evalúa la atención inmediata, la memoria inmediata y el span verbal.

El **TMT** [121] está formado por dos partes, la A y la B. La parte A consiste en conectar mediante una línea continua de forma consecutiva los 25 números que aparecen distribuidos al azar en una hoja de papel. Por otro lado, en la parte B el sujeto debe unir los números y las letras alternativamente siguiendo el orden lógico de la numeración del alfabeto, alternando entre número y letra. La parte A

mide atención selectiva; la parte B mide atención dividida y flexibilidad cognitiva.

El **RAVLT** [131] es una tarea supraspan de recuerdo de lista de palabras. El administrado lee 15 palabras al sujeto y le pide que le diga tantas palabras como recuerde. Este procedimiento se repite hasta 5 veces, donde en cada uno de estos intentos el sujeto debe intentar recordar todas las palabras posibles. Al cabo de 20 minutos, se realiza una tarea de recuerdo diferido de la lista inicial y finalmente un ensayo de reconocimiento oral. Esta prueba mide la memoria auditivo-verbal a corto plazo, las estrategias de aprendizaje, la interferencia retroactiva y proactiva, la retención de información, la memoria verbal auditiva a largo plazo y las diferencias entre aprendizaje y recuperación.

El subtest de **Dígitos Inversos** integrado dentro de la **WAIS-III** [157], es una tarea de repetición de dígitos con inversión de la serie, donde el paciente tiene que repetir la serie inmediatamente después de oírla, pero de manera inversa. Se administran dos ensayos de cada longitud, aumentando el número de dígitos de manera consecutiva. El último ensayo correcto corresponde con el span verbal del sujeto. La prueba mide la memoria de trabajo, la atención inmediata y el span verbal.

El subtest de **Letras y Números** integrado dentro de la **WAIS-III** [157], es una prueba de memoria de trabajo que consiste en ordenar una secuencia de números y letras poniendo en primer lugar todos los números de manera creciente y luego las letras en orden alfabético.

La prueba de **fluidez verbal fonémica** **PMR** [6] es una tarea de fluencia verbal de categoría fonémica que evalúa el acceso al léxico y la fluencia verbal fonémica. El test mide la capacidad de generar palabras según una letra inicial (P, M, R), donde el sujeto debe decir todas las palabras que se le ocurran en un minuto de tiempo por cada letra.

CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS

FUNCIONES	FUNCIONES ESPECÍFICAS	TEST NEUROPSICOLÓGICOS
Orientación	Persona, espacio, tiempo	Subtest de Orientación (TB-R) [112]
Atención	Atención inmediata	Subtest de dígitos directos (WAIS-III) [157]
	Atención selectiva	Trail Making Test (TMT A) [121]
	Atención dividida	Trail Making Test (TMT B) [121]
Memoria	Memoria verbal	Rey Auditori Verbal Learning Test [131]
Lenguaje	Comprensión auditiva	Subtest de comprensión verbal [112]
	Repetición	Subtest de repetición de palabras [112]
	Denominación verbal	Subtest de denominación visuoverbal [112]
Visoespacial Visuoperceptivo Visuoconstrucción	Habilidades visuoespaciales	Subtest de figuras superpuestas [112]
	Habilidades visuoconstructivas	Subtest de cubos (WAIS-III) [157]
Funciones ejecutivas	Flexibilidad cognitiva	Trail Making Test B (TMT-B) [121]
	Memoria de trabajo	Subtest de dígitos inversos (WAIS III) [157]
		Subtest de letras y números (WAIS-III) [157]
	Fluencia verbal	Test de evocación verbal (PMR) [6]

Tabla 4.2: Pruebas administradas durante la exploración neuropsicológica.

4.1.1.2 Instrumentos usados para el registro encefalográfico

La electroencefalografía (EEG) ha sido registrada mediante el dispositivo Enobio (Neuroelectrics, Barcelona), un sistema de sensores electrofisiológicos inalámbricos y portátiles que tiene como finalidad el registro de la actividad eléctrica cerebral. Enobio dispone de 20 canales y está destinado a hacer uso en un entorno clínico, hospitalario, sanitario o en centros de investigación. El uso de Enobio debe ser controlado por personal médico especializado capaz de garantizar el correcto registro y está destinado a adquirir, almacenar, transmitir y visualizar señales electrofisiológicas en modo inalámbrico. El sistema es capaz de digitalizar

las señales analógicas del EEG recogidas mediante unos electrodos dispuestos en un casco de neopreno y amplificar y utilizar la conectividad inalámbrica para transmitir los datos del EEG a un ordenador con software dedicado.

La información es enviada al ordenador central, que dispone del software específico para procesarla, a través del Necbox, que representa el núcleo y la unidad de control del sistema Enobio. El Necbox es un dispositivo que funciona con batería y con unas dimensiones comedidas (89,1mm x 61,1mm x 23,8 mm). Para realizar este montaje, el Necbox se fija al casco de neopreno mediante una zona de velcro. Una vez el dispositivo se encuentra sujeto al casco, la Necbox debe conectarse a los cables de los electrodos que se insertan en las ranuras de los conectores de clavijas del Necbox.

Durante la fase de preparación del montaje, el paciente debe estar sentado en una posición cómoda que facilite la colocación de los electrodos y del dispositivo e insertar los electrodos directamente al cuero cabelludo del sujeto. Una vez realizado el montaje, debe comprobarse la calidad de la grabación e intentar que el sujeto minimice los movimientos bruscos para obtener una señal más limpia y con menos ruido.

La información se envía de manera inalámbrica al ordenador central más cercano y se visualiza a través del software **Neuroelectrics Instrument Controller 2 (NIC2)** (<https://www.neuroelectrics.com/resources/software>), una aplicación de acceso libre disponible para Windows y MacOs que gestiona todos los aspectos necesarios para un correcto control del dispositivo, incluidos el registro de los datos, la visualización de estos, la preparación del montaje, los protocolos de estimulación cerebral y la comunicación inalámbrica entre el dispositivo y el ordenador central. El programa fue diseñado como un controlador de instrumentos genérico de Neuroelectrics, y puede funcionar tanto en dispositivos de estimulación como de registro. A su vez, también ofrece una interactividad con otros softwares distintos, como Matlab y sus complementos.

A continuación, se detallada toda una lista con el material necesario para



Figura 4.1: Ejemplo de registro EEG con el software NIC2.

realizar el montaje del [EEG](#):

1. **NG-Geltrode**: basados en un sistema de montaje de nueva generación, los NG Geltrode son unos electrodos que proporcionan un acceso fácil al cuero cabelludo y permiten un buen control de los valores de impedancia. Pueden utilizarse con gel húmedo o en seco con la tecnología solidgeltrode. Constan de dos piezas: la parte superior (sujetador) y la parte inferior (arandela roscada). , y se montan de la siguiente manera:

- Insertar la arandela roscada (parte inferior) en el casco de neopreno.
- Una vez puesto el casco, hacer uso de un bastoncillo de algodón y sumergirlo en una solución de agua y glicerina (1:1), separar el cabello y limpiar el cuero cabelludo con el bastoncillo a través de la arandela.
- Introducir el gel de electrodo sólido consumible (NG Solidgeltrode) y colocar el sujetador (parte superior) a la arandela. Conectar el cable conector al electrodo.
- Después del uso, desenroscar la parte superior de la arandela y retirar el consumible.

2. **NG-Solidgeltrode consumable:** gel de electrodo altamente conductor presentado en su forma sólida. Se utiliza para la monitorización del EEG. Pastillas de un solo uso.
3. **Glicerina:** la solución de glicerina se utiliza para limpiar la zona del cuero cabelludo antes de introducir el consumible de gel sólido en la arandela roscada del NG-Solidgeltrode. Suele usarse con un bastoncillo de algodón para aplicarlo a la zona en concreto.
4. **Clip de oreja:** este clip de oreja de referencia eléctrica es un electrodo doble que se utiliza para conectar simultáneamente los canales **Common Mode Sense (CMS)** y **Driven Right Leg (DRL)** al mismo lóbulo de la oreja. En comparación con el Sticktrode, este clip de oreja es una alternativa reutilizable que ofrece un montaje más rápido.



Figura 4.2: Ejemplo de montaje del dispositivo Enobio.

5. **Sticktrode:** este electrodo pregelificado desechable es un electrodo adhesivo y muy fácil de usar. Suele colocarse en la piel desnuda del mastoideo y cuando se coloca cerca del ojo puede utilizarse también para **electrocardiogramas (ECG)**, **electromiogramas (EMG)** y **electrooculogramas (EOM)**.

- 6. Gel para los electrodos:** gel altamente conductor y bacteriostático. Este gel es soluble al agua, no mancha y no es granulado. Se utiliza para los electrodos de monitorización del EEG y puede usarse también para los electrodos híbridos, así como el clip de oreja. Muy útil para mejorar el contacto entre el electrodo y el cuero cabelludo, disminuyendo la impedancia.

La colocación de los electrodos sigue el posicionamiento internacional de 10-20 electrodos (FP1, FP1, F3, F4, F7, F8, T3, C3, T4, C4, T5, P3, PZ, P4, T6, CZ, FZ, OZ) tomando los cuatro puntos craneales universales como referencia (nasion,inion y ambos puntos pre-auricular) [79]. Los canales DRL y CMS se conectaron al clip de la oreja derecha de todos los pacientes haciendo uso del gel para electrodos. Estos canales DRL/CMS corresponden a la referencia eléctrica, o tierra, del sistema. El CMS es el canal de referencia con el que se miden todas las señales del EEG. El DRL, en cambio, se encarga de acercar la potencia del sujeto lo más posible al cero del sistema eléctrico. El contacto del DRL/CMS es de vital importancia para realizar mediciones de alta calidad ya que reduce el ruido (principalmente el de 50/60 Hz). Para tener una trazabilidad de los movimientos oculares (EOM), el electrodo EXT se colocó posicionado debajo del ojo izquierdo. Con esta configuración se pretendió cubrir todas las áreas cerebrales que intervienen en el procesamiento cognitivo que se exige a los pacientes cuando ejecutan las tareas cognitivas.

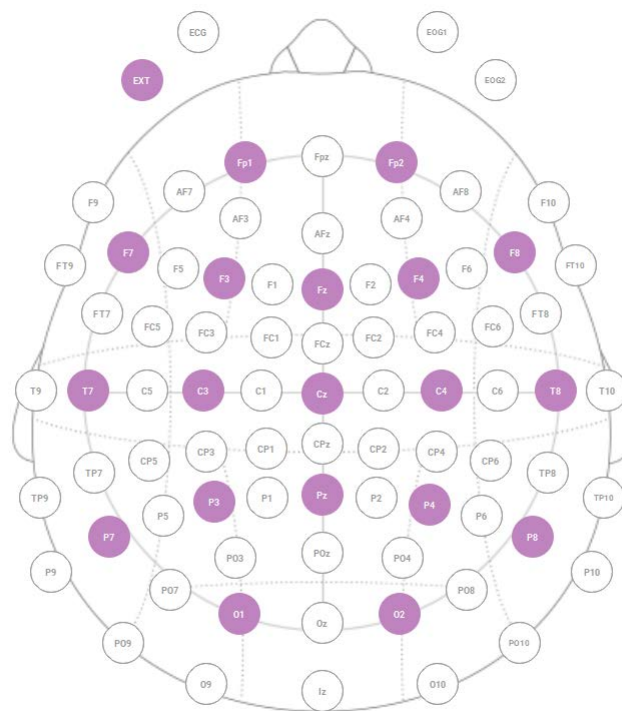


Figura 4.3: Mapa de colocación de los electrodos generado sobre la plantilla del software NIC2.

4.1.2.3 Entrenamiento cognitivo: Guttman, NeuroPersonalTrainer® (GNPT)

Guttman, NeuroPersonalTrainer® (GNPT) es una plataforma de tele-rehabilitación que permite a los terapeutas configurar y programar sesiones de rehabilitación. Cada una de estas sesiones consiste en un conjunto de ejercicios cognitivos personalizados e individualizados tomando como punto de partida el perfil cognitivo del paciente (obtenido a través de la exploración neuropsicológica).

El investigador principal realizará la evaluación neuropsicológica inicial y los resultados de esta evaluación serán almacenados en el sistema **GNPT** por un investigador del estudio. A continuación, el programa calculará un perfil cognitivo utilizando estos resultados, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo del paciente. A partir de este perfil, el programa asignará un conjunto de tareas informáticas a un día determinado, configurando los parámetros de entrada de cada tarea para personalizar los tratamientos.

La evaluación neuropsicológica (Exploración Pre) realizada antes de iniciar el tratamiento se utilizará para establecer el perfil cognitivo. En función de la capacidad cognitiva inicial de cada paciente, los planes terapéuticos se ajustarán al nivel de su ejecución y se adaptarán a la evolución del paciente según los resultados obtenidos. El ajuste es realizado por el GNPT mediante un proceso asistido por un algoritmo que selecciona, configura y programa tareas de rehabilitación. El algoritmo califica cada tarea de rehabilitación, basándose en su estructura cognitiva y en el impacto clínica de las ejecuciones realizadas por pacientes similares y configura el grado de dificultad más adecuado en función del déficit del paciente y su evolución durante el tratamiento. El nivel de dificultad de estas tareas variará y se adaptará en función del rendimiento del participante [140] [139]. Una vez definida la sesión de rehabilitación, el participante ejecuta las tareas asignadas, enviando los resultados al servidor ubicado en el Institut Guttmann, de forma que los terapeutas pueden ver el rendimiento de forma asíncrona. Un investigador del grupo de estudio se dedicará exclusivamente a supervisar este proceso.

4.1.2.4 Selección de tareas específicas durante el registro de EEG

Durante el registro del EEG, el paciente realiza una serie de tareas diseñadas específicamente para que sean ejecutadas mientras se produce la grabación. A continuación, se describen brevemente las tareas administradas durante el registro EEG (ver Figura 4.5):

1. **Go-No-Go:** tarea de inhibición de respuestas automáticas enmarcada dentro de las funciones ejecutivas. Se presenta al participante un número predeterminado de ensayos. En cada ensayo se le muestra al paciente una imagen en una pantalla y se le pide que haga clic en la imagen según una instrucción específica que recibe al inicio del ejercicio. Las imágenes se muestran de manera secuencial una detrás de otra.
2. **Categorización interna/externa:** tarea de categorización enmarcada dentro

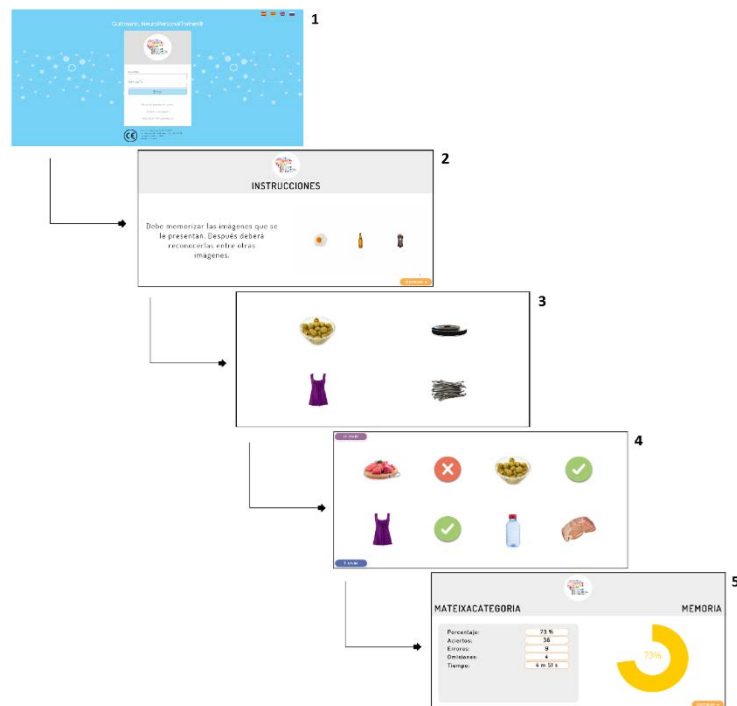


Figura 4.4: Capturas de la Intervención Experimental (GNPT) 1 Para acceder a la plataforma, el usuario debe escribir su usuario y contraseña 2 Cada ejercicio empieza con una imagen de instrucciones. 3,4 Ejemplo de un ejercicio de rehabilitación cognitiva. 5 Al final de cada ejercicio, se muestra la pantalla de resultados.

de las funciones ejecutivas. El paciente tiene que hacer clic en las imágenes según una breve instrucción que se le muestra en la parte superior de la pantalla. Los estímulos estarán dispersos al azar en la pantalla.

3. **Global/Local:** tarea de atención dividida. Se le muestra al paciente un número predefinido de pantallas. Cada pantalla contiene imágenes de letras que a su vez están formadas por letras más pequeñas. El sujeto debe hacer clic en aquellas letras que sean iguales a las letras pequeñas que la forman.
4. **Figuras superpuestas:** tarea de atención selectiva. El paciente observa un número predefinido de pantallas donde en cada una de ellas se le muestran diferentes contornos de figuras geométricas. Algunas de estas figuras se encuentran superpuestas entre ellas y el sujeto debe hacer clic en aquellas zonas donde varias de ellas se superponen.

5. **Diferente dirección:** tarea de atención sostenida. Se le muestra al paciente un número predefinido de pantallas donde en cada pantalla aparecen una serie de círculos unidos por unas líneas que forman un camino. El sujeto debe hacer clic en los círculos siguiendo el camino lo más rápido posible.
6. **Línea recta:** tarea de atención sostenida. Se le presenta al paciente un número predeterminado de estímulos de forma secuencial que se encuentran separados por una línea horizontal a lo largo de la pantalla. El participante debe hacer clic en los estímulos situados fuera de la línea horizontal para recolocarlos en esta.
7. **Recuerdo de imagen-palabra:** tarea de memoria visual. Al paciente se le muestra un número predefinido de pares de imágenes y palabra que deberá memorizar y posteriormente reconocer en una pantalla de respuestas

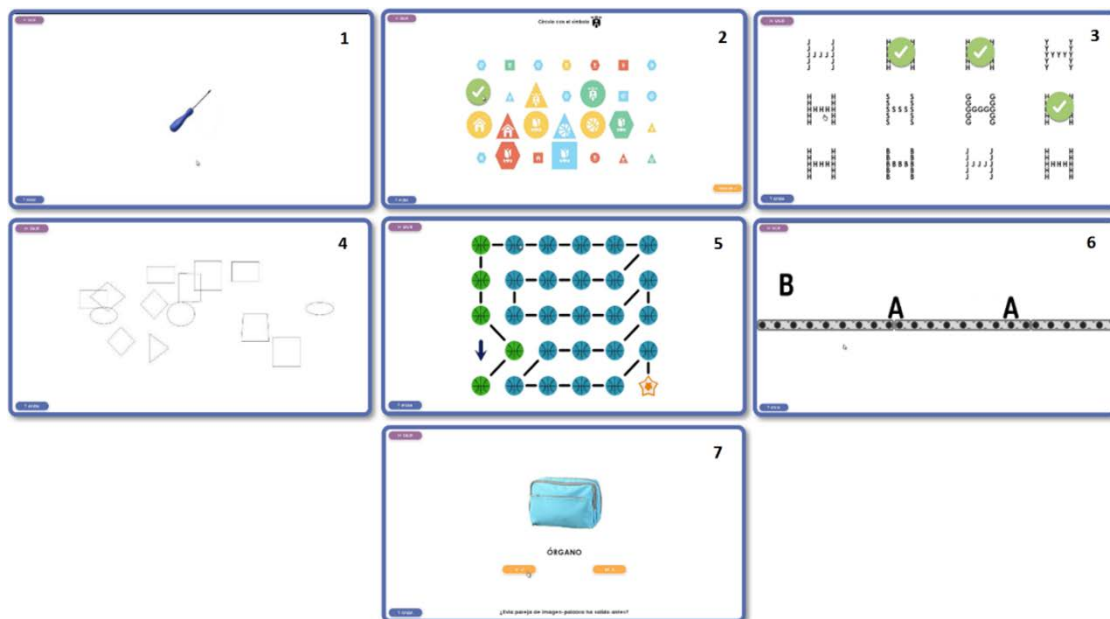


Figura 4.5: Go-No-Go (1); Categorización interna-externa (2); Global/Local (3); Figuras Superpuestas (4); Diferente Dirección (5); Línea Recta (6); Recuerdo de imagen-palabra (7).

4.1.3 Intervención

4.1.3.1 Estructura de la intervención

El presente estudio requería que se realizaran dos exploraciones neuropsicológicas tanto en el grupo de pacientes sub-agudos como en el grupo de pacientes crónicos. Estas evaluaciones se realizaron en el Institut Guttmann. La primera exploración (*Exploración Pre*) se realizó al inicio del estudio y tras 7 semanas de intervención se llevó a cabo una segunda exploración (*Exploración Post*). En cuanto a los participantes crónicos, hay que indicar que se trataba de pacientes que habían estado ingresados en Institut Guttmann y dados de alta del hospital antes de empezar el presente estudio. Por lo que, a diferencia de los pacientes sub-agudos, disponían de una exploración extra previa (*Exploración Alta*) a la exploración de ingreso al estudio (*Exploración Pre*).

Así pues, se usó la exploración realizada cuando el paciente fue dado de alta del hospital (*Exploración Alta*) como punto de referencia para evidenciar si se habían producido cambios significativos durante el tiempo transcurrido entre la *Exploración Alta* y la *Exploración Pre*. Una vez el paciente crónico ingresó en el estudio, se le realizó la primera exploración (*Exploración Pre*) y una vez realizadas las 7 semanas de rehabilitación cognitiva se le realizó la exploración de salida del estudio (*Exploración Post*).

4.1.4 Intervención experimental

Tras realizar la exploración neuropsicológica de ingreso al estudio (*Exploración Pre*), todos los pacientes realizaron el programa de intervención. El tratamiento constaba de 21 sesiones divididas en 7 semanas de entrenamiento intensivo, personalizado y monitorizado proporcionado a través de GNPT. La selección de las tareas que integraban las sesiones se realizó de forma personalizada para cada sujeto dependiendo de su perfil cognitivo y evolución durante el tratamiento. El protocolo de tratamiento propuesto fue el siguiente:

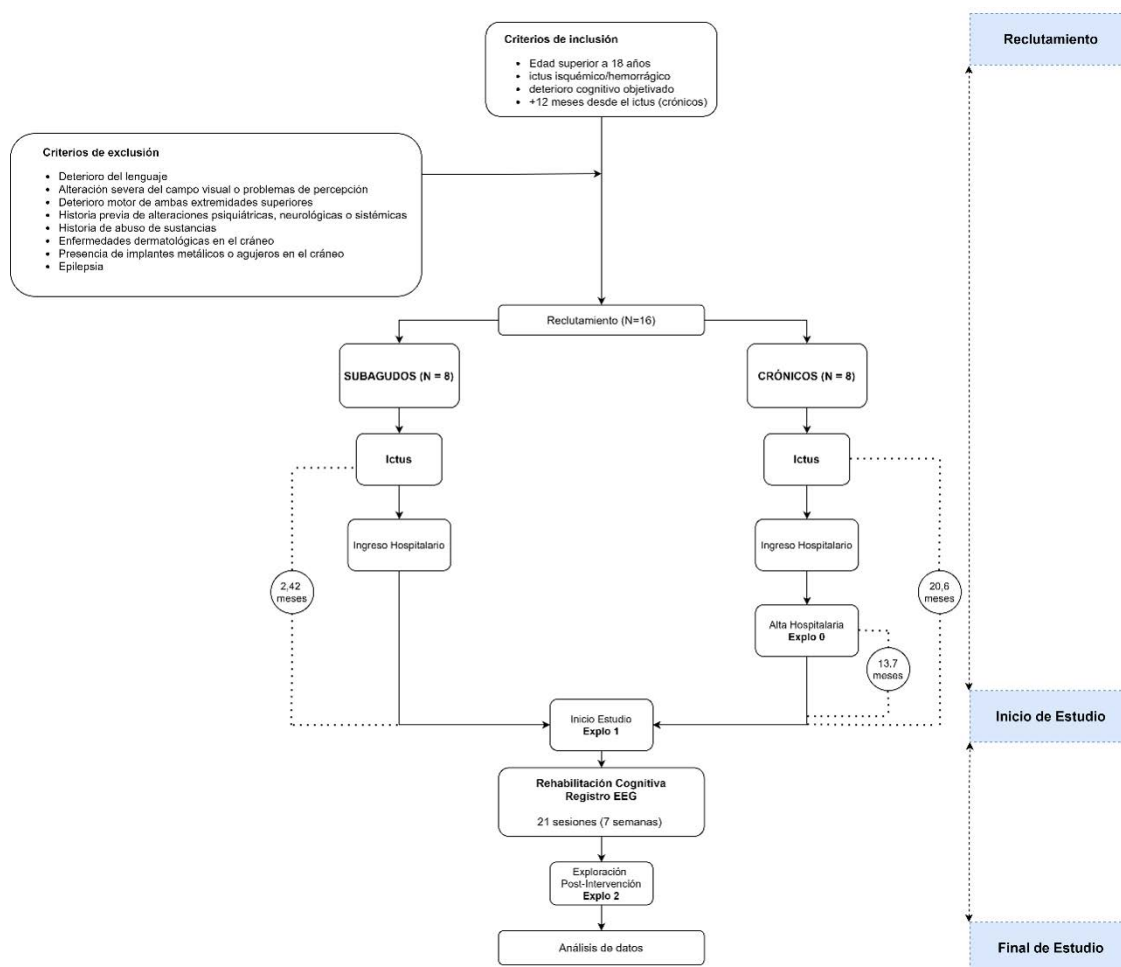


Figura 4.6: Diagrama de la intervención en el estudio de EEG.

1. PRIMERA SEMANA

- Sesión inicial de registro EEG que incluye un grupo seleccionado de tareas. – [DÍA 1]
- Sesión de GNPT sin registro EEG. – [DÍA 2]
- Última sesión de registro EEG que incluye el mismo grupo seleccionado de tareas de la primera sesión inicial. – [DÍA 3]

2. SEGUNDA SEMANA a SEXTA SEMANA

- 15 sesiones de GNPT divididas en 3 sesiones semanales durante 5 semanas. – [DÍAS 4 – 18]

3. SÉPTIMA SEMANA

- Sesión inicial de registro EEG que incluye un grupo seleccionado de tareas. – [DÍA 19]
- Sesión de EEG sin registro EEG. – [DÍA 20]
- Última sesión de registro EEG que incluye el mismo grupo seleccionado de tareas de la primera sesión inicial. – [DÍA 21]

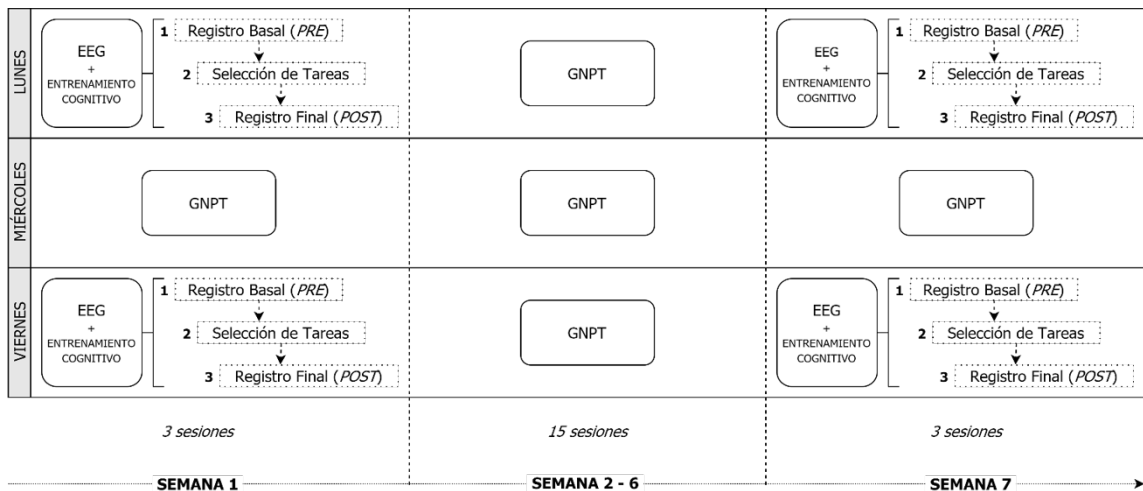


Figura 4.7: Organización semanal.

El paciente debía someterse a un análisis EEG antes y después de la primera sesión de entrenamiento en la primera semana (sesión 1), antes y después de la última sesión de la primera semana (sesión 3), antes y después de la primera sesión de la séptima semana (sesión 19) y antes y después de la última sesión de la séptima semana (sesión 21). Este análisis EEG constaba de dos condiciones distintas: un registro basal sin realizar nada con los ojos abiertos y otro registro basal con los ojos cerrados. En resumen, el registro EEG durante esas sesiones consistía en:

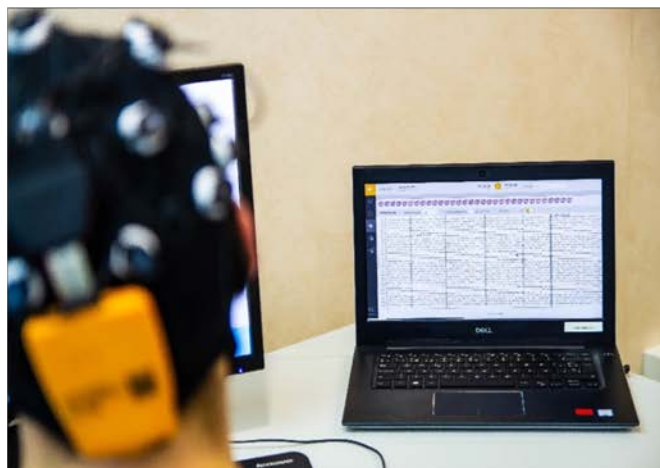


Figura 4.8: Ejemplo sesión de registro EEG.

1. Registro EEG del nivel basal antes de la sesión de entrenamiento cognitivo (no GNPT):

- Ojos abiertos (3 minutos de registro)
- Ojos cerrados (3 minutos de registro)

2. Registro EEG justo después de la sesión de entrenamiento cognitivo (no GNPT):

- Ojos abiertos (3 minutos de registro)
- Ojos cerrados (3 minutos de registro)

4.2 Estudio tRNS

4.2.1 Participantes

En el estudio participaron 11 pacientes con traumatismo craneoencefálico y deterioro cognitivo asociado. Todos ellos recibieron tratamiento neurorehabilitador en el Institut Guttmann, hospital especializado en el tratamiento médico y quirúrgico y a la rehabilitación integral de personas con lesión medular, lesión cerebral adquirida u otras discapacidades neurológicas.

Los participantes fueron informados sobre las características del estudio, los objetivos y las implicaciones de su participación, la duración del estudio y el tipo de procedimientos que se aplicarían. Se obtuvo el consentimiento informado para incluirlos en la base de datos del estudio.

Los **criterios de inclusión** para la selección de pacientes fueron los siguientes:

1. edad superior a 18 años.
2. historia documentada de traumatismo craneoencefálico grave o moderado (TCE grave: GCS 3-8; TCE Moderado: GCS 9-13).
3. estar fuera de amnesia postraumática
4. menos de 6 meses después del TCE
5. déficit cognitivo objetivado mediante exploración neuropsicológica.
6. voluntad de dar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes:

1. deterioro del lenguaje que afecte a la producción/comprensión del habla y a la capacidad de leer y/o escribir.
2. alteración severa del campo visual o problemas de percepción visual que limiten el uso de dispositivos tecnológicos.

3. deterioro motor severo de ambas extremidades superiores que impida el uso de dispositivos tecnológicos.
4. historia previa a la actual de alteraciones psiquiátricas, neurológicas o sistémicas que afecten al sistema nervioso central.
5. historia de abuso de sustancias.
6. enfermedades dermatológicas en el cráneo.
7. presencia de implantes metálicos o agujeros en el cráneo.
8. epilepsia.

La muestra ha quedado conformada por 11 pacientes (2 mujeres) con edades comprendidas entre 21 y 66 años (media=38,40; desviación estándar=15,18). Inicialmente se reclutaron veinte participantes, pero únicamente once completaron todas las sesiones de tratamiento requeridas para ser incluidos en el análisis de datos. Los nuevos pacientes restantes no pudieron finalizar el estudio por los siguientes motivos: 2 por causas médicas; 2 por alta hospitalaria anticipada; 4 por estado de alarma asociado a pandemia mundial causada por COVID-19. Todos los sujetos presentaban un TCE, diez de ellos con un TCE grave (GCS entre 3 y 8) y uno con un TCE moderado (GCS entre 9 y 13). Cinco de ellos realizaron el tratamiento activo de tRNS (grupo experimental), mientras que los seis restantes recibieron tRNS sham (grupo control). Todos los pacientes reclutados presentaban afectación cognitiva, principalmente a nivel de la atención, la memoria y/o las funciones ejecutivas.

Los participantes fueron informados sobre las características del estudio, los objetivos y las implicaciones de su participación, así como la duración del estudio y el tipo de procedimientos que se aplicarían. Se obtuvo el consentimiento informado para incluirlos en nuestra base de datos. Todos los pacientes reclutados hasta la fecha fueron capaces de dar su consentimiento y comprender las

CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS

		Grupo Control	Grupo Experimental
Edad de reclutamiento		x =39,80 (o=18,03)	x=37,16 (o=12,33)
	Rangos de edad	21-66	23-54
Género	Hombres	4	5
	Mujeres	1	1
Estudios	Primarios	0	2
	Medios	3	3
	Superiores	2	1
TCE	Moderado	0	1
	Grave	5	5

Tabla 4.3: Distribución clínico-demográfica de la muestra.

implicaciones de estudio. Se recibió la aprobación ética del Comité de Ética Asistencial de la Fundació Institut Guttmann y el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Un neuropsicólogo se encargó de explicar el estudio a cada participante por teléfono y en persona. Los participantes eran libres de hacer cualquier pregunta sobre los tratamientos del estudio y en ninguna circunstancia los profesionales del estudio insinuaron que se producirían determinadas mejoras cognitivas como resultado de la participación del estudio. Los participantes eran libres de renunciar al estudio en cualquier momento.

Tras dar su consentimiento informado para poder participar en el estudio, se concertó una cita con los pacientes para poder realizar una exploración neuropsicológica de inicio del estudio. Se aplicó una evaluación de cribado para comprobar los criterios de exclusión (1) y (2) que consiste en una prueba de orientación, lenguaje y visuopercepción (subtests de orientación, repetición de palabras, denominación visual, comprensión de órdenes del TB-R). Los pacientes debían responder correctamente a las preguntas de los anteriores tests para poder participar en el proyecto, ya que de lo contrario se evidenciarían problemas de lenguaje, orientación o visuales.

4.2.2 Instrumentos Utilizados

4.2.2.1 Exploración Neuropsicológica

En el presente estudio se usó el mismo protocolo de exploración neuropsicológica que en el diseño del estudio anterior. Para ver una referencia de las pruebas administradas, se puede consultar en la sección 3.1.2.1.

4.2.2.2 Instrumentos usados para la estimulación con tRNS

En la intervención experimental, la tRNS se aplicó mediante el Starstim 20 (Neuroelectronics, Barcelona, España), un dispositivo de estimulación eléctrica transcraneal (tES). Este dispositivo se aplica de manera inalámbrica y permite, además de un modo Sham y otro de doble ciego, una colocación flexible de los electrodos basado en el sistema 10-10 [1] [80] con una interfaz de software que permite seleccionar las ondas de estimulación, ya sea tDCS, estimulación de corriente alterna transcraneal (tACS), o tRNS como en el presente estudio. Permite un total de 20 canales, con un rango de frecuencia de 0 a 500 Hz en la tRNS y una corriente de entrada máxima por canal de 2mA (siendo la corriente total máxima inyectada de 4mA por todos los electrodos, en cualquier momento). El uso de Starstim debe ser controlado por personal médico especializado capaz de garantizar la correcta estimulación.

La información es enviada desde el ordenador central, que dispone del software específico para procesarla, a través del Starstim 20 Necbox, que representa el núcleo y la unidad de control del sistema Starstim. El Necbox funciona con pilas y se empareja de forma inalámbrica con el ordenador mediante el software NIC2. Para realizar este montaje, el Necbox se fija al casco de neopreno mediante una zona de velcro. Una vez el dispositivo se encuentra sujeto al casco, este debe conectarse a los cables de los electrodos que se insertan en las cuatro ranuras de los conectores de clavijas del Necbox.

Durante la fase de preparación del montaje, es importante que el paciente

permanezca sentado en una posición cómoda que facilite la colocación de los electrodos y del dispositivo e insertar los electrodos directamente al cuero cabelludo del sujeto. Una vez finalizado el montaje, debe comprobarse la calidad de la estimulación e intentar que el sujeto minimice los movimientos bruscos para obtener una buena impedancia que facilite la estimulación.

La información se envía de manera inalámbrica desde el ordenador central más cercano y se visualiza a través del software **NIC2** (Neuroelectrics Instrument Controller, <https://www.neuroelectrics.com/resources/software>), una aplicación de acceso libre disponible para Windows y MacOs que gestiona todos los aspectos necesarios para un correcto control del dispositivo, incluidos el registro de los datos, la visualización de estos, la preparación del montaje, los protocolos de estimulación cerebral y la comunicación inalámbrica entre el dispositivo y el ordenador central. El programa fue diseñado como un controlador de instrumentos genérico de Neuroelectrics, y puede funcionar tanto en dispositivos de estimulación como de registro. A su vez, también ofrece una interactividad con otros softwares distintos, como **Matrix Laboratory (MATLAB)** y sus complementos.

A continuación, se detallada toda una lista con el material necesario para realizar el montaje de la estimulación por **tRNS**:

1. **Pistim**: este electrodo tiene dobelo funcionalidad, ya que permite realizar la estimulación por **tRNS** y también la monitorización de **EEG**. Es el electrodo de preferencia cuando se requiere la monitorización del **EEG** en una sesión de estimulación. Además, gracias a su reducido tamaño, es perfecto para los experimentos de estimulación focal con múltiples electrodos. Se montan de la siguiente manera:

- Introducir el electrodo en la posición deseada dentro del gorro de neopreno.
- Utilizar la jeringuilla curva para inyectar el gel conductor en la superficie de contacto del electrodo.

- Colocar el gorro de neopreno en el sujeto.
- Utilizar la jeringuilla curva para inyectar más gel conductor, esta vez a través del orificio del electrodo.
- Conectar los cables a los electrodos y posicionarlos en el Necbox.

2. **Gel para electrodos:** gel altamente conductor y bacteriostático. Este gel es soluble al agua, no mancha y no es granulado. Se utiliza para los electrodos híbridos y de estimulación y puede usarse también para los electrodos de monitorización del EEG, así como el clip de oreja. Muy útil para mejorar el contacto entre el electrodo y el cuero cabelludo, disminuyendo la impedancia.

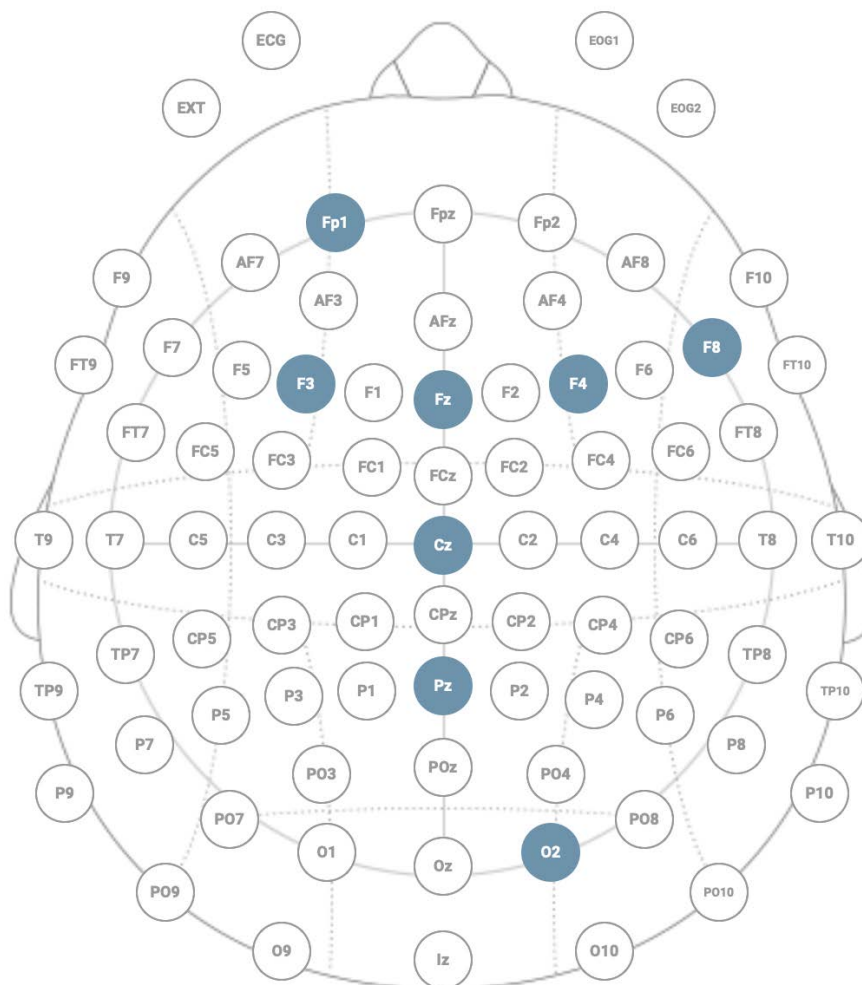


Figura 4.9: Mapa de colocación de los electrodos generado sobre la plantilla del software NIC2.

3. **Jeringuilla curva:** la jeringa curva se utiliza para inyectar gel para electrodos o solución salina en los electrodos.

La colocación de los electrodos sigue el posicionamiento internacional de 10-10 electrodos, usando los siguientes: FP1, F3, FZ, F4, F8, CZ, PZ, O2, tomando los cuatro puntos craneales universales como referencia (nasion, inion y ambos puntos pre-auricular) [79].

La estimulación se centró en la red de funciones ejecutivas siguiendo una

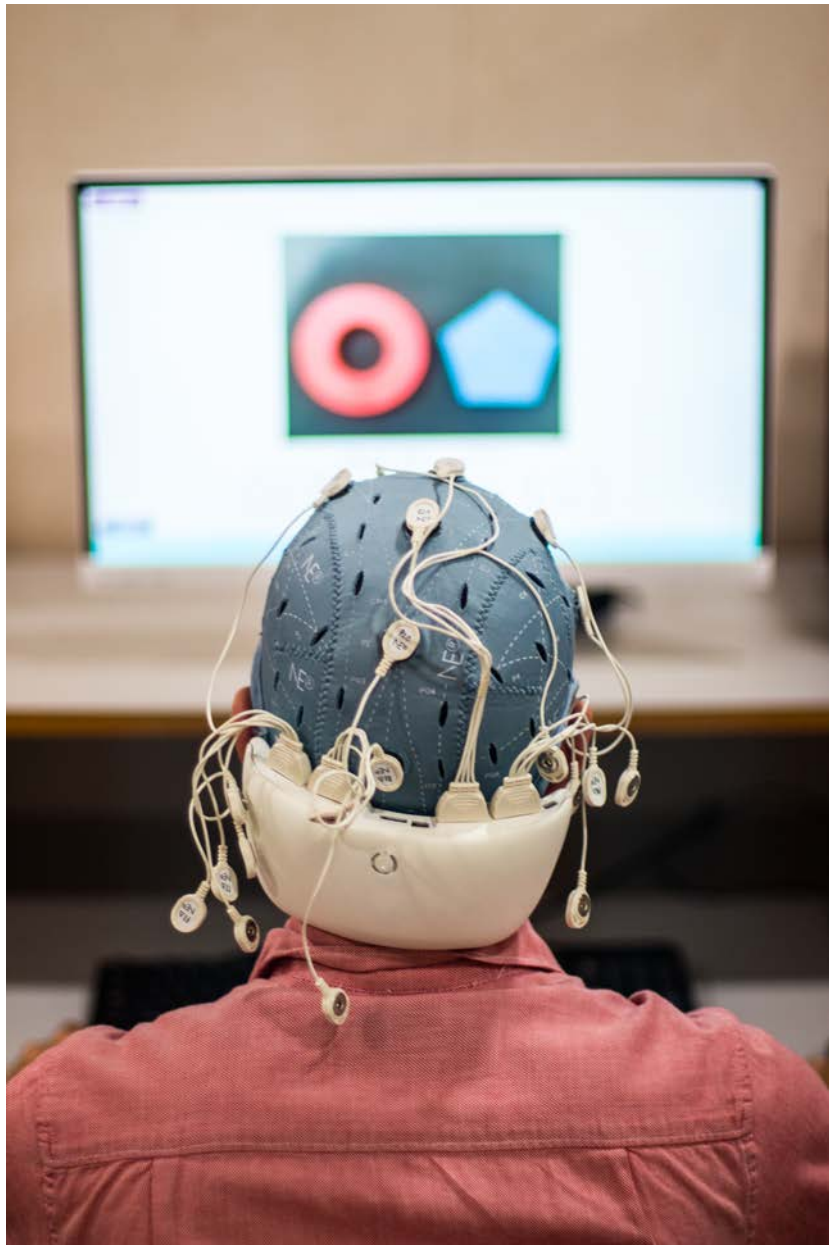


Figura 4.10: Ejemplo de montaje del dispositivo Starstim.

plantilla de estimulación multifocal (MFST). Las MFST fueron desarrolladas recientemente para el presente estudio a través del análisis de [estimación de la probabilidad de activación \(ALE\)](#) [43], [151] y se basan en un meta-análisis de la literatura de imágenes que investiga las tres funciones ejecutivas principales comprometidas durante el [entrenamiento flexible, adaptable y sinérgico \(FAST\)](#) [2] con las siguientes tareas: 1) inhibición (tarea go-nogo, tarea stop-signal), flexibilidad cognitiva (cambio de tarea) y memoria de trabajo (tarea n-back, [CPT](#)). La configuración optimizada se efectuó para proporcionar una corriente total máxima inyectada de 4,0 mA y una corriente máxima por electrodo de 2,0 mA [126]. Utilizaremos un montaje multicanal en el que el número de electrodos se limita a un total de 8. Las regiones con áreas más pequeñas se establecen con valores más altos, por lo que las regiones que intervienen en la red se agrupan en aproximadamente 4 áreas: 1 parietal izquierda, 2 frontal izquierda, 3 frontal derecha y 4 parietal derecha, y se impone una condición de no estimulación con un peso mínimo en el resto de la superficie cortical.

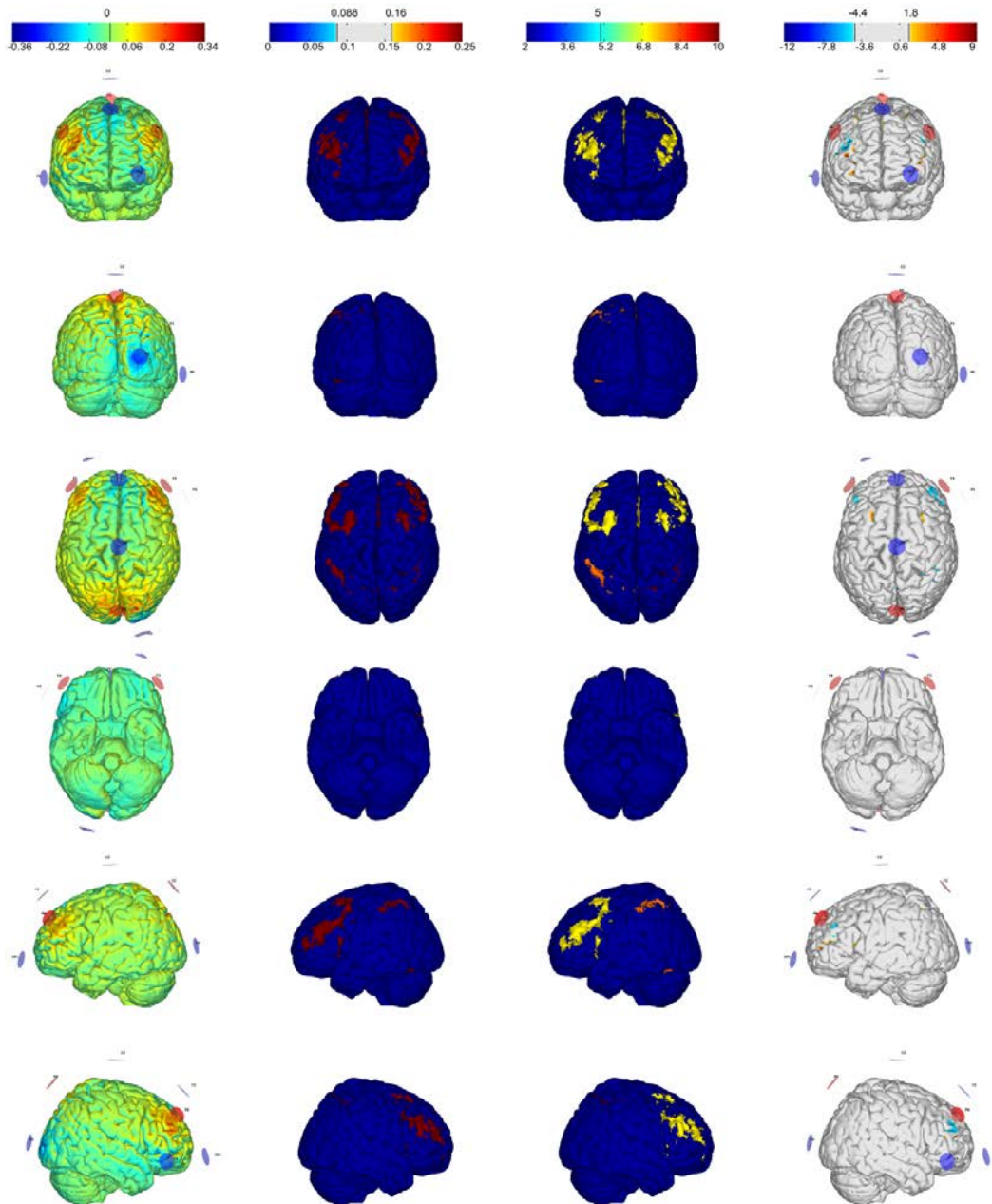


Figura 4.11: Localización de la estimulación experimental en tRNS. Montaje de estimulación multicanal para la estimulación tRNS de la red de funciones ejecutivas. De izquierda a derecha: Componente normal del E-field E_n ($V=m$), componente objetivo E-field ($V=m$), target weight and $ERNI^*$ ($mV \ 2=m2$) para la sustancia gris.

4.2.3 Intervención

4.2.3.1 Estructura de la intervención

El presente estudio piloto es un ensayo clínico aleatorio doble ciego con dos grupos. Los pacientes fueron asignados de forma pseudoaleatoria a la intervención experimental (rehabilitación cognitiva + tRNS real) o a la intervención simulada (rehabilitación cognitiva + tRNS simulada). Para minimizar la heterogeneidad entre los grupos, se estratificó a los pacientes teniendo en cuenta el sexo, el nivel educativo y el nivel de deterioro cognitivo (gravedad del deterioro de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas). Una vez introducido en el estudio, todos los pacientes fueron asignados a una categoría. El primer paciente de cada categoría se asignó aleatoriamente a la condición real o de control y los siguientes pacientes fueron asignados alternativamente a la opuesta. El grupo experimental comenzó con la intervención experimental durante un período de 8 semanas; el grupo de control empezó durante el mismo período de 8 semanas. Los participantes realizaron la intervención a través de los ordenadores ubicados en el hospital, tanto si eran estimulados con tRNS real como con estimulación simulada. Ambos grupos realizaron 24 sesiones, tres sesiones por semana, de lunes a viernes.

Un investigador, no involucrado en el estudio de campo, llevó a cabo la pseudoaleatorización a tRNS real (grupo experimental) y tRNS simulado (grupo de control). Otro investigador evaluó el perfil cognitivo antes y después del tratamiento y un tercer investigador independiente administró el tratamiento. Por último, un cuarto investigador diseñó y supervisó el programa de rehabilitación cognitiva.

Se realizaron dos exploraciones neuropsicológicas tanto en el grupo de pacientes con tRNS activo como en el grupo de pacientes con Sham. Estas evaluaciones se realizaron en el Institut Guttmann. La primera exploración (Exploración Pre) se realizó al inicio del estudio y tras 8 semanas de intervención se llevó a cabo la segunda exploración (Exploración Post).

CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS

	SEMANA 1	SEMANA 2-7	SEMANA 8
LUNES	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Exploración Neuropsicológica Pre</div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>
MIÉRCOLES	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>
VIERNES	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;">ENTRENAMIENTO COGNITIVO</div> <div style="margin-left: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1 tRNS (20min.) + GNPT 2 GNPT </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px; width: 100%;">Exploración Neuropsicológica Post</div>

Figura 4.12: Organización semanal.

La evaluación neuropsicológica realizada antes de iniciar el tratamiento sirvió para establecer el perfil cognitivo de los sujetos. Partiendo de la capacidad cognitiva inicial de cada paciente, los planes terapéuticos se ajustaron al nivel de ejecución y se adaptaron a la evolución del paciente según los resultados obtenidos. El ajuste se realizó por el GNPT mediante un proceso automatizado. El nivel de dificultad de las tareas variaba y se adaptaba en función del rendimiento del participante. Una vez definida la sesión de rehabilitación, el participante ejecutaba las tareas asignadas, enviando los resultados al servidor ubicado en el Institut Guttmann, de forma que los terapeutas podían ver el rendimiento de forma asíncrona. Un investigador del grupo de estudio se dedicó exclusivamente a supervisar este proceso.

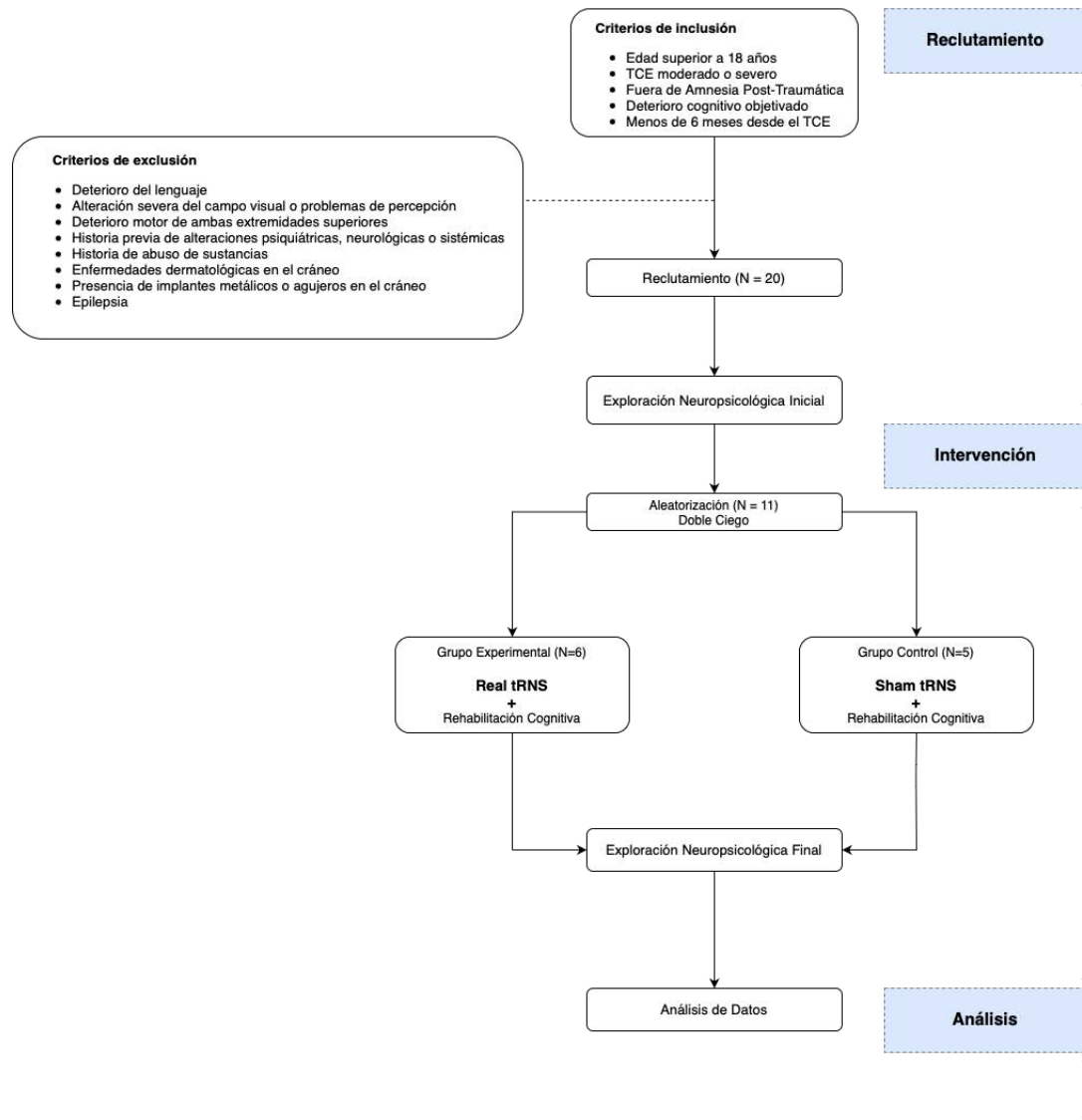


Figura 4.13: Diagrama de la intervención en el estudio de tRNS.

4.2.3.2 Optimización del montaje

El mecanismo básico de interacción de las principales técnicas de estimulación con corriente transcraneal (como la tRNS) se produce a través de un enlace con los campos eléctricos de las neuronas más alargadas, como en el caso de las neuronas piramidales. El campo eléctrico externo fuerza el desplazamiento de los iones intracelulares, alterando la distribución de la carga interna de las neuronas y modificando la diferencia del potencial de membrana. Para una fibra con una constante de longitud (λ) homogénea en un campo eléctrico, la diferencia de

potencial transmembrana es mayor en la terminación de la fibra. La constante de longitud (λ) es una forma de medir la distancia que recorre el voltaje por el axón antes de que este decaiga a cero. Podemos definir la constante de longitud como $\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_o}}$, donde r_m es la resistencia de la membrana (la fuerza que impide el flujo de corriente eléctrica desde el exterior de la membrana hacia el interior), r_i es la resistencia axial (la fuerza que impide el flujo de corriente a través del axoplasma), y r_o es la resistencia extracelular (la fuerza que impide el flujo de corriente a través del líquido extracelular).

Cuanto mayor sea el valor de la constante de longitud, más lejos viajará el potencial. La constante de longitud corresponde a la distancia en la que un potencial graduado ha disminuido hasta el 37% de su amplitud original. Si se tiene una constante longitud de 1mm, eso significa que a 1mm de distancia del cuerpo celular de un axón, permanece el 37% de la magnitud de voltaje. A 2mm del cuerpo, queda el 14% y a 3mm, el 5% [126]. Es por eso que se hace tan necesario un primer paso para comprender los efectos de la tRNS y así determinar la distribución espacial del campo vectorial eléctrico generado en el cerebro.

Cada neurona (e incluso diferentes zonas de la membrana de la misma neurona) tienen diferentes constantes de longitud ya que ésta depende de la resistencia de la membrana y de la resistencia axial. Cuando los iones que causan el cambio de voltaje se alejan de la fuente original, pueden volver a moverse a través de la membrana mediante otros canales iónicos abiertos (la resistencia de la membrana puede considerarse como una fuga). Los axones y dendritas más gruesos tendrán una constante de longitud mayor que los más estrechos, transmitiendo señales eléctricas a mayores distancias. Por lo tanto, las neuronas con mayor resistencia de membrana, y por lo tanto, con menores canales abiertos, tendrán constantes de longitud más grandes, así como también aquellas neuronas con menor resistencia axial.

Tal y como hemos visto anteriormente, el cerebro tiene actividad oscilatoria orquestada que proviene de diferentes regiones cerebrales. La sincronización de

fase o amplitud puede sincronizar diferentes regiones funcionales que operan a la misma o distintas frecuencias de manera cruzada. Gracias al sistema de estimulación multicanal StarStim y al software asociado [NIC2](#), podemos modelar los campos eléctricos y construir un sistema de optimización para poder definir y encontrar el montaje más óptimo, así como estimular de manera simultánea diferentes regiones corticales con frecuencias específicas y con fases relativas.

Para poder llevar a cabo la estimulación cerebral no invasiva mediante [tRNS](#), previamente se realizó un análisis exhaustivo del montaje de estimulación multicanal, el cual estaba focalizado principalmente en la red de funciones ejecutivas. Gracias a este análisis, se creó un mapa cerebral mediante imágenes obtenidas con [resonancia magnética funcional \(fMRI\)](#) y [tomografía por emisión de positrones \(PET\)](#) de un sujeto estándar utilizado ya previamente en circunstancias parecidas [\[67\]](#) [\[96\]](#).

Durante el montaje se utilizaron 8 electrodos con una corriente máxima total inyectada de 4,0 mA y una corriente máxima por electrodo de 2,0 mA. En el montaje se tuvieron en cuenta los valores de bondad de ajuste, la [Weighted Correlation Coefficient \(WCC\)](#) y el [Error Relative to No Intervention \(ERNI\)](#), así como también los valores medios del E_n -field [\[125\]](#). La finalidad de la optimización de la estimulación multicanal es excitar las zonas objetivo a través del campo eléctrico ortogonal de la superficie cortical E_n , proporcionando en otras localizaciones una E_n inferior a 0,25 V/m.

Se dividieron las regiones implicadas en cuatro áreas: parietal izquierdo (1), frontal izquierdo (2), frontal derecho (3) y parietal derecho (4). En la zona 1 se asignó un peso de 8, en las zonas 2 y 3 un peso de 7 y en la zona 4 un peso de 10. En cuanto al resto de la superficie cortical, se impuso una condición de no estimulación (E_n Target = 0 v/m), con un peso mínimo. Aunque se intentaron otras optimizaciones con distintos canales, con la solución de los 8 canales, tal y como era de esperar, se obtuvo un promedio de E_n relativamente alto sobre los objetivos (0,0018 v/m) y valores de [ERNI/WCC](#).

Una vez preparado el montaje de optimización para la condición experimental, se utilizó el mismo enfoque para obtener la optimización del sham. Tradicionalmente, el sham se implementa subiendo y bajando las corrientes durante un período corto de tiempo (normalmente al principio y al final de la sesión, con una duración de 15-30s cada rampa) para hacer que la mayoría de los sujetos no activos experimenten las sensaciones más fuertes asociadas a las corrientes durante la estimulación. Este método presenta algunos problemas ya que no simulan los efectos secundarios derivados de la estimulación, como puede ser el enrojecimiento inducido de la piel bajo el electrodo. Para evitar posibles diferencias entre las dos condiciones, se utilizaron los mismos montajes de electrodos en todos los grupos para garantizar el doble ciego, donde solo cambiaron las corrientes individuales de cada electrodo. En la condición sham, se creó un campo eléctrico nulo pero con la condición de que algunos electrodos daban corrientes considerables de vez en cuando. De esta forma se garantizó el doble ciego y proporcionó unos efectos secundarios similares en todas las condiciones, tal y como se ha visto en otros trabajos similares [30].

Corriente (μA) por electrodo:

F3	1044 μA
F4	1610 μA
F8	-730 μA
FP1	-528 μA
Fz	-1330 μA
Oz	-1025 μA
Pz	1345 μA
Cz	-386 μA
Corriente total (μA):	4000
Corriente máxima por electrodo (μA):	1610
Solución de calidad (WCC):	0.29
Solución de ERNI (mV^2/m^2):	-3242

Tabla 4.4: Detalles de la optimización del montaje de 8 canales.

4.2.3.3 Intervención tRNS activa (grupo experimental)

El tratamiento consistía en un conjunto de sesiones de 1 hora, tres sesiones por semana durante 8 semanas. En cada sesión se realizaron una serie de ejercicios cognitivos de atención, memoria y funciones ejecutivas. Durante los primeros 20 minutos de cada sesión de entrenamiento cognitivo, los pacientes recibieron la estimulación mediante tRNS. La rampa de inicio y finalización fue de 30 segundos en cada caso para evitar la ligera sensación desagradable que se produce en los primeros momentos de la introducción de la corriente continua. Al final de cada sesión se entregó una lista de preguntas sobre posibles efectos adversos o sensaciones extrañas en la piel.

4.2.3.4 Intervención tRNS Sham (grupo control)

Para la intervención Sham, se realizó el mismo montaje que con la intervención experimental, aplicando un tRNS simulado durante los primeros 20 minutos de cada sesión de entrenamiento cognitivo. Los sujetos recibieron la estimulación tRNS simulada y realizaron el mismo tipo de entrenamiento cognitivo que el resto de pacientes y recibieron el mismo tipo de cuestionario de reacciones adversas. Los sujetos que recibían la estimulación simulada recibieron también el mismo tipo de rampas al principio y al final de la sesión para asegurar el mantenimiento del triple ciego.



Figura 4.14: Ejemplos sesión de estimulación.

RESULTADOS

5.1 Estudio EEG

5.1.1 Análisis Resultados Cognitivos

El análisis estadístico de los resultados derivados de la administración de los tests cognitivos se llevó a cabo mediante el programa informático **IBM SPSS Statistics (SPSS)** (IBM, Corp., Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY, Estados Unidos: IBM, Corp.).

Los datos obtenidos durante la investigación corresponden a dos muestras relacionadas tanto en el grupo de los pacientes sub-agudos como en el grupo de los crónicos. En cada grupo, al ser dos series de puntuaciones de los mismos sujetos en dos momentos temporales distintos, se realizó un contraste de medias para grupos relacionados para comprobar las diferencias entre las medias de ambas series. El procedimiento matemático consistió en trabajar con la variable diferencia entre ambos momentos y así comprobar si la media de la diferencia era diferente al valor de la hipótesis nula.

Una vez obtenida la variable diferencia, se realizó la prueba de normalidad. Tanto **Kolmogorov Smirnov** como **Shapiro-Wilk** indicaron que la distribución no sigue una ley normal (ver tabla 5.1). Para evaluar las diferencias del rendimiento cognitivo, se aplicó la **prueba de Wilcoxon** (no paramétrica) para dos

muestras relacionadas. Se utilizó un nivel de significación del 95% (corte de $p < 0,05$). Finalmente, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson ($r = \frac{z}{\sqrt{n}}$) para calcular el tamaño del efecto, estableciendo los siguientes valores de referencia: $d = 0.1$ (*efecto pequeño*); $d = 0.3$ (*efecto medio*); $d = 0.5$ (*efecto grande*) [40].

Las características demográficas (edad, el género, el nivel de estudios) y etiológicas (ictus hemorrágico o isquémico, localización del ictus) se describieron mediante los estadísticos descriptivos para cada grupo (ictus sub-agudo e ictus crónico).

5.1.2 Análisis Resultados EEG

El conjunto de datos incluye un total de 16 sujetos con un montaje completo de EEG (20 electrodos dispuestos en el cuero cabelludo) a los que se les realizó un registro EEG en estado de reposo al inicio y al final del estudio. El protocolo de registro consistió en dos condiciones: un registro con la condición de ojos abiertos durante 3 minutos y otro con los ojos cerrados. Se pidió a los pacientes que durante el registro dejaran la mente en blanco.

5.1.2.1 EEG Data y Preprocesamiento

Los datos obtenidos mediante el registro EEG se trataron de manera distinta a los datos neuropsicológicos. Para realizar el análisis de los resultados electrofisiológicos, y por justificación estadística, los datos de los 16 pacientes se procesaron en conjunto como un único grupo con un tiempo de evolución de entre 2 y 24 meses tras sufrir el ictus, sin hacer distinción entre pacientes subagudos y crónicos. Esto permitió realizar un análisis de los datos más robusto.

Los datos del registro EEG se exportaron a un formato compatible con **MATLAB** (Versión R2020a, The MathWorks Inc., Natick, MA, Estados Unidos) y se procesaron utilizando el entorno de procesamiento de señales **EEGLAB v2020** [34].

Primero, los datos se filtraron con un **filtro de paso alto (HPF)** y se redujo el ruido de fondo utilizando el algoritmo CleanLine [99]. A continuación se inspeccionaron visualmente los datos y se detectaron los canales defectuosos, los cuales se intervinieron mediante *splines*. Los datos se volvieron a referenciar a la media de todos los canales. Por último, se seleccionó el segmento de datos de un minuto más limpio de cada sujeto para su posterior procesamiento. A partir de ahí se crearon 59 epochs de 2 segundos cada una con un solapamiento del 50%.

Para el estado de reposo se calculó la **densidad espectral de potencia (DEP)** calculada mediante el método de Welch [158], el cual calcula el espectro de Fourier

de cada segmento superpuesto de dos segundos y luego realiza un promedio de todos los espectros juntos. Según la fórmula, se calculó la potencia relativa de las bandas delta (1-3.75Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-12Hz), beta (13-30Hz), gamma1(30-60Hz).

Una vez obtenidos los datos de los registros, se llevaron a cabo los análisis estadísticos de los resultados mediante **MATLAB**. Se realizó un coeficiente de correlación de Pearson de los datos de los tests neuropsicológicos (TMT-A, RAVLT y PMR) con los resultados del EEG. Se llevó a cabo una 'stepwise regression' con los datos obtenidos anteriormente con los resultados de los test neuropsicológicos, así como también variables como la edad, el género o la educación. Finalmente se corrigieron los resultados mediante una corrección de Bonferroni, rechazando la hipótesis nula si el valor p es menor a 0.01.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dígitos Directos	0,257	9	0,088	0,903	9	0,273
Dígitos Inversos	0,414	9	<0,001	0,617	9	<0,001
TMT_A	0,229	9	0,191	0,766	9	0,008
TMT_B	0,178	9	0,200*	0,944	9	0,623
Letras y Números	0,223	9	0,200*	0,838	9	0,055
RAVLT Inmediato	0,184	9	0,200*	0,921	9	0,402
RAVLT Diferido	0,175	9	,200*	0,929	9	0,476
RAVLT Reconocimiento	0,205	9	0,200*	0,912	9	0,327
PMR	0,146	9	0,200*	0,966	9	0,862

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 5.1: Pruebas de normalidad para la muestra total.

5.1.3 Características de la muestra

En el siguiente apartado se muestran los resultados obtenidos mediante los análisis descriptivos de las variables incluidas en el estudio (media y desviación estándar) así como también los resultados de las pruebas de normalidad. Los datos obtenidos durante la investigación pertenecen a dos grupos distintos de

		Sub-Agudos	Crónicos	Sig.
Edad		x =55 (o=6,88)	x=55,63 (o=5,90)	0,72
	Rangos edad	44-66	43-62	
Género				0,60
	Hombre	6	5	
	Mujer	2	3	
Nivel de estudios				0,44
	Estudios Primarios	4	5	
	Estudios Medios	1	2	
	Estudios Superiores	3	1	
Localización lesional				1,0
	Hemisferio Izquierdo	2	2	
	Hemisferio Derecho	5	5	
	Hemisferio Bilateral	1	1	
Tipo de ictus				0,14
	Hemorrágico	5	2	
	Isquémico	3	6	

Tabla 5.2: Distribución clínico-demográfica de la muestra.

sujetos distribuidos por su tiempo de evolución tras haber sufrido un ictus. Tanto en el grupo de pacientes sub-agudos (de 2 a 6 meses de evolución tras el ictus) como en el grupo de crónicos (más de 12 meses de evolución), se administraron dos exploraciones (una antes de la intervención y otra después de la intervención). El tiempo transcurrido entre exploraciones fue de siete semanas.

Una vez administrada la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la naturaleza de la distribución de las ejecuciones en los tests neuropsicológicos [111], se objetivó que únicamente Dígitos Inversos ($p < 0,001$), el TMT-A ($p = 0,008$), como Letras y Números ($p = 0,055$) seguían una distribución normal. Los resultados de Cubos y Clave de Números fueron obviados por falta de datos (ver tabla 5.1).

Se analizaron las variables demográficas de los pacientes sub-agudos y los pacientes crónicos y no se encontraron diferencias significativas (a parte del tiempo de evolución) en cuanto a edad, género, escolaridad o lateralización de la lesión se refiere (ver tabla 5.2).

5.1.4 Resultados del Análisis de los datos Cognitivos

Los análisis intragrupales revelaron que existían diferencias significativas entre la *Exploración Pre* y la *Exploración Post* tanto en el grupo de los subagudos como en el grupo de los crónicos.

En el grupo de los **subagudos**, la prueba de los signos de Wilcoxon mostró que existían diferencias significativas en el TMT-A ($p=0.025$; $d=0.350$), Cubos ($p=0,042$; $d=0,550$), RAVLT Diferido ($p=0,027$; $d=0.592$) y PMR ($p=0,043$; $d=0,510$) (ver tabla 5.3).

	Expl.Pre	Expl.Post	Z	Sig.	r
Dígitos Directos	6,25 (1,28)	6,13 (0,99)	-0,577 ^b	0,564	0,567
Dígitos Inversos	4,3 (0,74)	4,50 (0,53)	-1,000 ^a	0,317	0,432
TMT A	77,12 (46,42)	50,38 (19,87)	-2,240 ^b	0,025	0,350
TMT B	114 (43,29)	145,88 (84,08)	-0,674 ^b	0,500	0,630
Cubos	27,13 (11,99)	33 (15,64)	-2,032 ^a	0,042	0,550
Clave de Números	38 (18,38)	56 (27,86)	-1,632 ^a	0,022	0,550
Letras y Números	7,50 (2,12)	8,83 (0,75)	-1,000 ^a	0,317	0,112
RAVLT Inmediato	38,25 (11,90)	41 (12,67)	-0,681 ^a	0,496	0,590
RAVLT Diferido	5,38 (3,50)	7,63 (4,95)	-2,217 ^a	0,027	0,592
RAVLT Reconocimiento	9,25 (5,41)	10,75 (3,41)	-0,171 ^a	0,865	0,515
PMR	20,86 (8,13)	30,71 (14,84)	-2,028 ^a	0,043	0,510

a. Se basa en rangos negativos.

b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 5.3: Comparaciones pre-tratamiento vs post-tratamiento del grupo *Subagudos*.

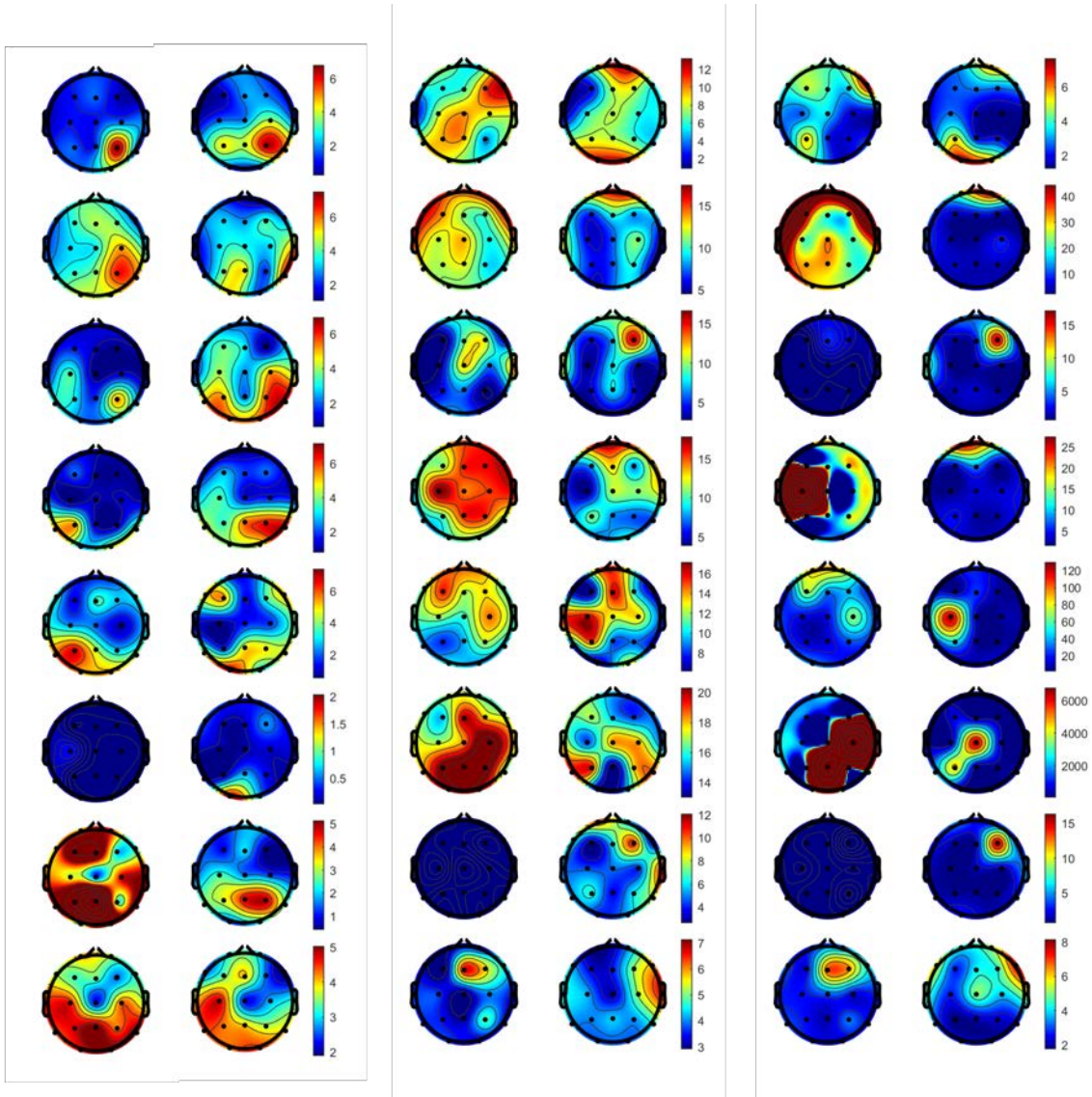


Figura 5.1: Topografía de las exploraciones pre y post en pacientes subagudos. De izquierda a derecha. Primera columna: Relative Alpha (ratio alpha/total power). Segunda columna: Relative delta (ratio delta/total power). Tercera columna: Absolute delta (microvolts).

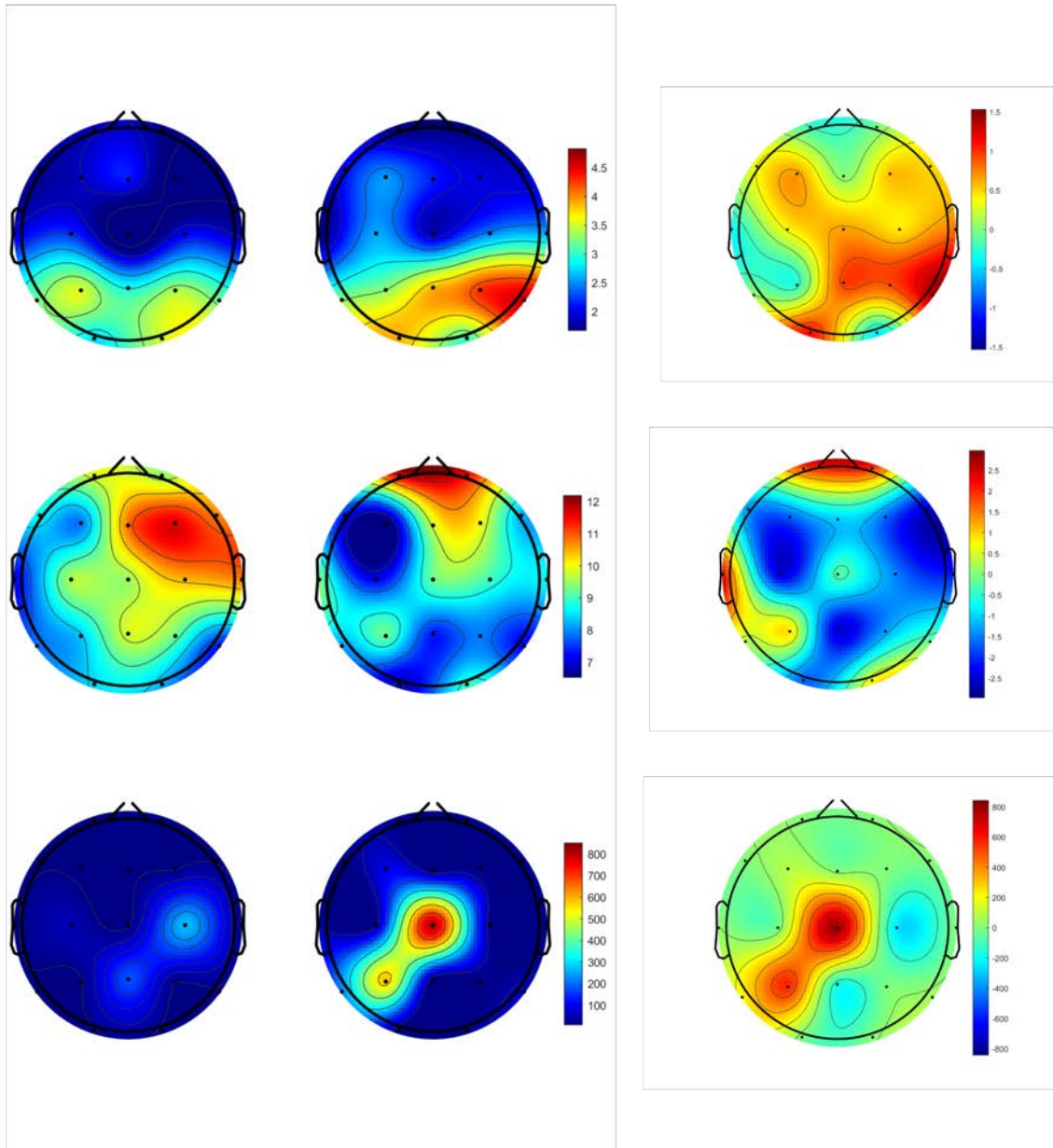


Figura 5.2: Topografía de las medias de las exploraciones pre y post en pacientes subagudos. De arriba a abajo y de izquierda a derecha. Primera fila: Media de Relative Alpha (ratio alpha/total power) pre, post, y diferencia de las medias. Segunda columna: Media de Relative delta (ratio delta/total power) pre, post y diferencia de las medias. Tercera columna: Media de Absolute delta (microvolts) pre, post y diferencia de las medias.

	Expl. Pre	Expl. Post	Z	Sig	r
Dígitos Directos	5,35 (0,70)	6,25 (0,70)	-2,271 ^a	,023	0,567
Dígitos Inversos	4,35 (0,46)	4,63 (0,51)	-1,732 ^a	,083	0,432
TMT A	67 (32,68)	57 (19,92)	-1,402 ^b	,161	0,350
TMT B	167,13 (72,23)	124,38 (46,34)	-2,521 ^b	,012	0,630
Cubos	28,75 (12,74)	33,25 (12,33)	-2,201 ^a	,028	0,550
Clave de Números	44,60 (18,07)	44,29 (18,36)	-1,761 ^a	,078	0,550
Letras y Números	8,88 (1,45)	9 (1,30)	-0,447 ^a	,655	0,112
RAVLT Inmediato	45,12 (9,28)	55 (7,98)	-2,386 ^a	,017	0,595
RAVLT Diferido	9,25 (4,33)	11,75 (3,45)	-2,375 ^a	,018	0,597
RAVLT Reconocimiento	11,50 (2,26)	12,75 (2,18)	-2,058 ^a	,040	0,592
PMR	33 (11,35)	36,38 (13,03)	-2,035 ^a	,042	0,630

a. Se basa en rangos negativos.
b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 5.4: Comparaciones pre-tratamiento vs post-tratamiento del grupo *Crónicos*.

En cuanto al grupo de **pacientes crónicos**, se constataron diferencias significativas en las pruebas de Dígitos Directos ($p=0,023$; $d=0,567$), **TMT-B** ($p=0,012$; $d=0,630$), **Cubos** ($p=0,028$; $d=0,550$), **RAVLT Diferido** ($p=0,18$; $d=0,597$), **RAVLT Reconocimiento** ($p=0,040$; $d=0,592$), **RAVLT Inmediato** ($p=0,017$; $d=0,595$) y **PMR** ($p=0,042$; $d=0,630$) (ver tabla 5.4).

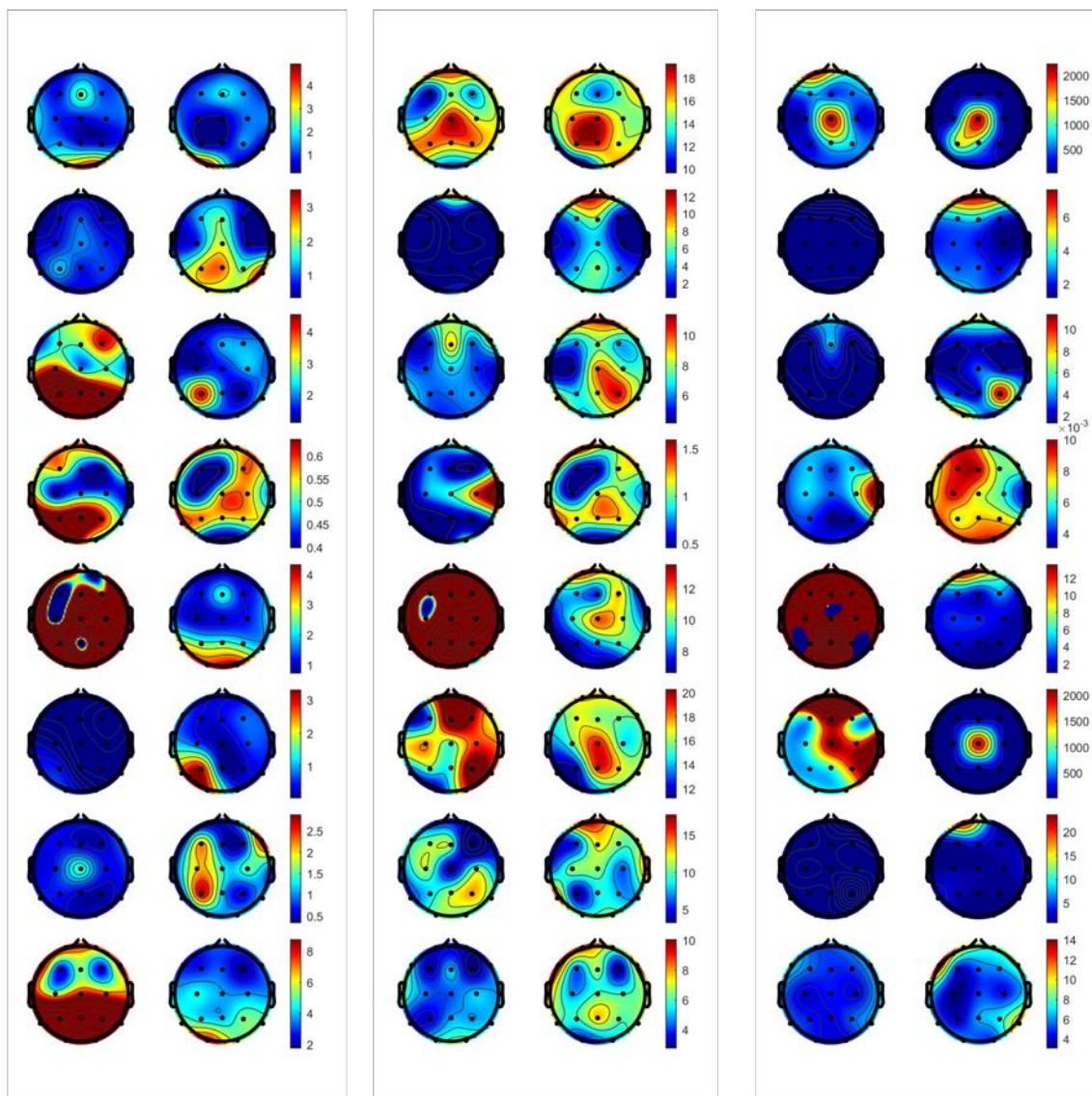


Figura 5.3: Topografía de las exploraciones pre y post en pacientes crónicos. De izquierda a derecha. Primera columna: Relative Alpha (ratio alpha/total power). Segunda columna: Relative delta (ratio delta/total power). Tercera columna: Absolute delta (microvolts).

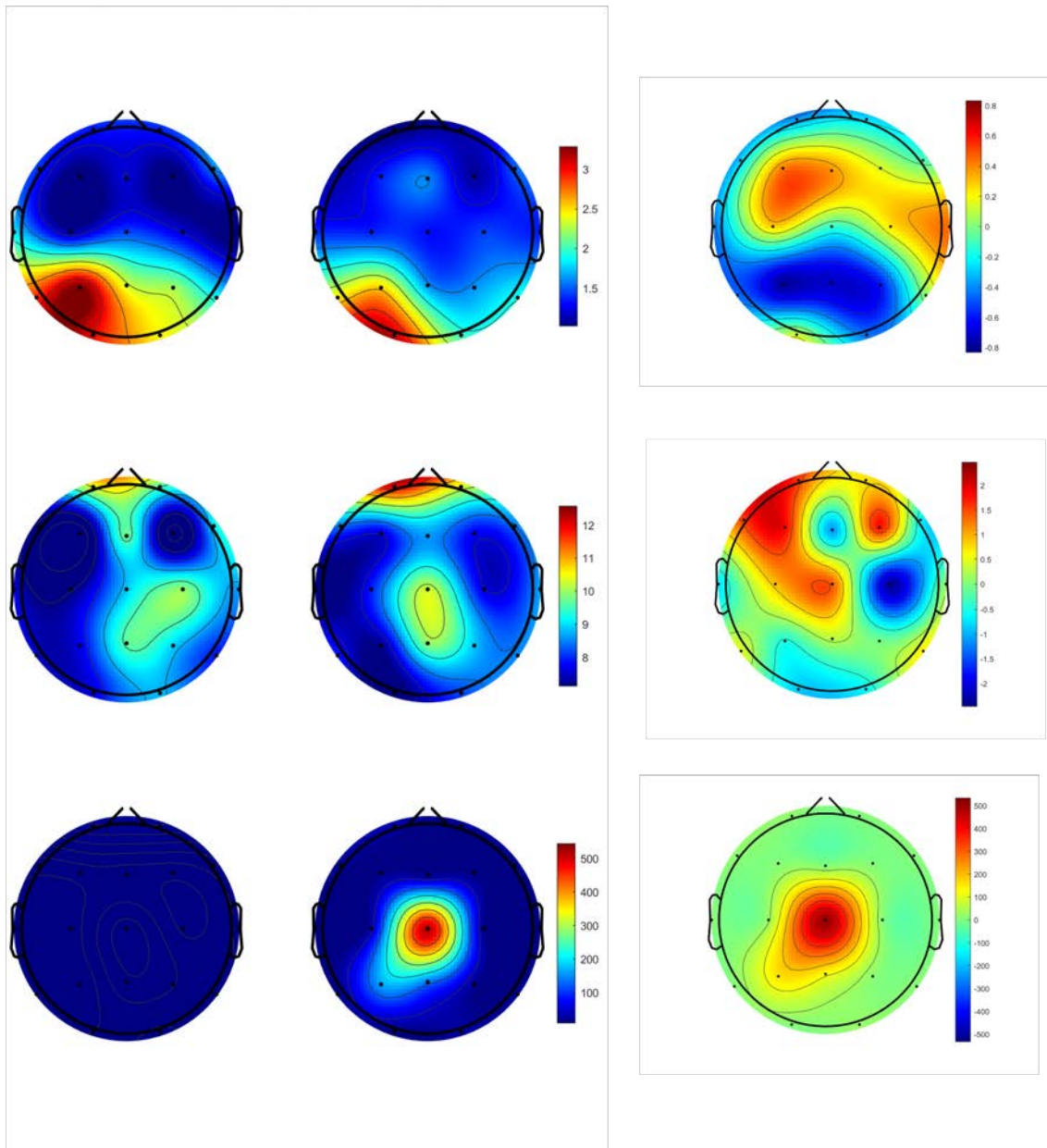


Figura 5.4: Topografía de las medias de las exploraciones pre y post en pacientes crónicos. De arriba a abajo y de izquierda a derecha. Primera fila: Media de Relative Alpha (ratio alpha/total power) pre, post, y diferencia de las medias. Segunda columna: Media de Relative delta (ratio delta/total power) pre, post y diferencia de las medias. Tercera columna: Media de Absolute delta (microvolts) pre, post y diferencia de las medias.

	Expl. Pre		Expl. Post	
	Z	Sig.	Z	Sig.
Dígitos Directos	-1,793	0,073	-0,511	0,609
Dígitos Inversos	-0,598	0,550	-0,488	0,626
TMT A	-0,210	0,834	-0,736	0,462
TMT B	-1,178	0,239	-0,630	0,529
Clave de Números	-0,775	0,439	-0,567	0,571
Cubos	-0,318	0,751	-0,580	0,562
Letras y Números	-0,978	0,328	-0,268	0,788
RAVLT Inmediato	-1,104	0,270	-2,009	0,045
RAVLT Diferido	-1,791	0,073	-1,747	0,081
RAVLT Reconocimiento	-0,588	0,557	-1,326	0,185
PMR	-1,915	0,056	-0,754	0,451

Tabla 5.5: Comparaciones intergrupales de las exploraciones pre-tratamiento y post-tratamiento.

Dentro del grupo de los crónicos, se realizó un análisis estadístico previo para valorar si se habían producido cambios entre la exploración realizada al alta hospitalaria y la administrada al inicio del estudio (entre ambas exploraciones había transcurrido una media de trece meses). No se constataron diferencias entre la *Exploración Alta* (alta hospitalaria) y la *Exploración Pre* (inicio del estudio).

Una vez valorados los datos de cada grupo por separado tratados de manera intragrupal, se hizo un análisis estadístico con los datos de los dos grupos para compararlos entre ellos y ver si existían diferencias intergrupales significativas entre la exploración antes del tratamiento y también la exploración al finalizar el tratamiento. Los análisis constataron que no existían diferencias significativas entre los resultados de la exploración pre-tratamiento del grupo de subagudos con los resultados de la exploración pre-tratamiento del grupo de crónicos. No obstante, si se vieron cambios en la exploración post-tratamiento, donde habían diferencias significativas en la prueba de **RAVLT Inmediato** ($p=0,045$) (ver tabla 5.5).

	Expl.Alta	Expl.Pre	Z	Sig.	r
Dígitos Directos	6,13 (0,83)	5,25 (0,70)	-2,333 ^a	,020	0,583
Dígitos Inversos	4,25 (0,70)	4,25 (0,46)	0,000 ^c	1,000	0,100
TMT A	58,63 (24,18)	67 (32,68)	-0,980 ^b	0,327	0,245
TMT B	133,67 (50,98)	167,12 (72,23)	-0,314 ^b	0,753	0,315
Cubos	27,87 (12,11)	28,75 (12,74)	-0,702 ^b	0,483	0,175
Clave de Números	44,33 (17,73)	44,60 (18,07)	-0,184 ^a	0,854	0,148
Letras y Números	9,62 (2,38)	8,87 (1,45)	-1,027 ^a	0,305	0,256
RAVLT Inmediato	49 (10,83)	45,12 (9,28)	-1,472 ^a	0,141	0,368
RAVLT Diferido	9,88 (3,52)	9,25 (4,33)	-0,707 ^a	0,480	0,176
RAVLT Reconocimiento	12,50 (2,72)	11,50 (2,26)	-1,786 ^a	0,074	0,446
PMR	32,25 (12,90)	33 (11,35)	-0,564 ^b	0,573	0,141

a. Se basa en rangos negativos.

b. Se basa en rangos positivos.

c. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.

Tabla 5.6: Comparaciones alta hospitalaria (Exploración Alta) vs reclutamiento del estudio (Exploración Pre) del grupo de *Crónicos*.

5.1.5 Resultados del Análisis del registro EEG

A raíz de las propias limitaciones del estudio no fue posible realizar un análisis EEG del grupo subagudo y crónico por separado. De tal forma, y por justificación estadística, se llevó a cabo un análisis de las ondas cerebrales tratando a los pacientes de los dos grupos como un solo. Los resultados obtenidos correlacionan significativamente con los resultados de los análisis de las evaluaciones neuropsicológicas, evidenciando que el entrenamiento cognitivo produce un cambio del patrón cerebral que es capaz de predecir una mejora cognitiva. Siguiendo los pasos de otros estudios [54], se usaron tres pruebas neuropsicológicas para representar los dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas. Para la atención se tomó como referencia el rendimiento en el TMT (parte A); en memoria en el RAVLT Diferido; y de funciones ejecutivas el PMR.

	Exploración Pre		Exploración Post		Sig.	<i>r</i>
	Media	Desv Std	Media	Desv Std		
Dígitos Directos	5,75	1,13	6,19	0,83	0,70	0,4525
Dígitos Inversos	4,31	0,60	4,56	0,51	0,046	0,5
TMT A	72,06	39,14	53,88	19,60	0,008	0,66
TMT B	119,19	83,73	135,13	66,52	0,469	0,18
Stroop P	34,50	38,17	47,50	40,86	0,173	0,34
Stroop C	26,31	28,03	34,13	29,41	0,362	0,2275
Stroop PC	15,50	16,34	19,31	15,98	0,496	0,17
Stroop PCC	14,86	16,03	19,72	16,87	0,214	0,31
Stroop Interf	0,64	4,43	-0,41	5,52	0,173	0,34
Clave Números	18,69	24,35	33,38	29,22	0,019	0,5875
Cubos	27,94	11,99	33,13	13,61	0,003	0,735
Letras y Núm	5,38	4,47	7,81	3,21	0,026	0,555
RAVLT Rec Inm	41,69	10,90	48,00	12,53	0,008	0,66
RAVLT Rec Dif	7,31	4,30	9,69	4,64	0,001	0,7975
RAVLT Recon	10,38	4,18	11,75	2,96	0,127	0,3825
PMR	25,63	13,04	31,63	15,70	0,006	0,69

Tabla 5.7: Comparación de las exploraciones pre y post de los pacientes (sin diferenciar en función del tiempo de evolución).

A nivel de memoria verbal, se encontró una correlación positiva del RAVLT con FrontoPolar FastSlow ($p=0,02$; ver figura 5.6), Frontopolar Delta ($p=0,03$; ver figura 5.7), Frontal Theta ($p=0,01$; ver figura 5.8), Temporal Alpha ($p=0,001$;

ver figura 5.9), P3P4 Alpha Asymmetry ($p=0,04$; ver figura 5.10), O1O2 Alpha Asymmetry ($p=0,01$; ver figura 5.11), O1O2 Beta Asymmetry ($p=0,04$; ver figura 5.12), O1O2 Gamma Asymmetry ($p=0,03$; ver figura 5.13) (ver figura 5.5.

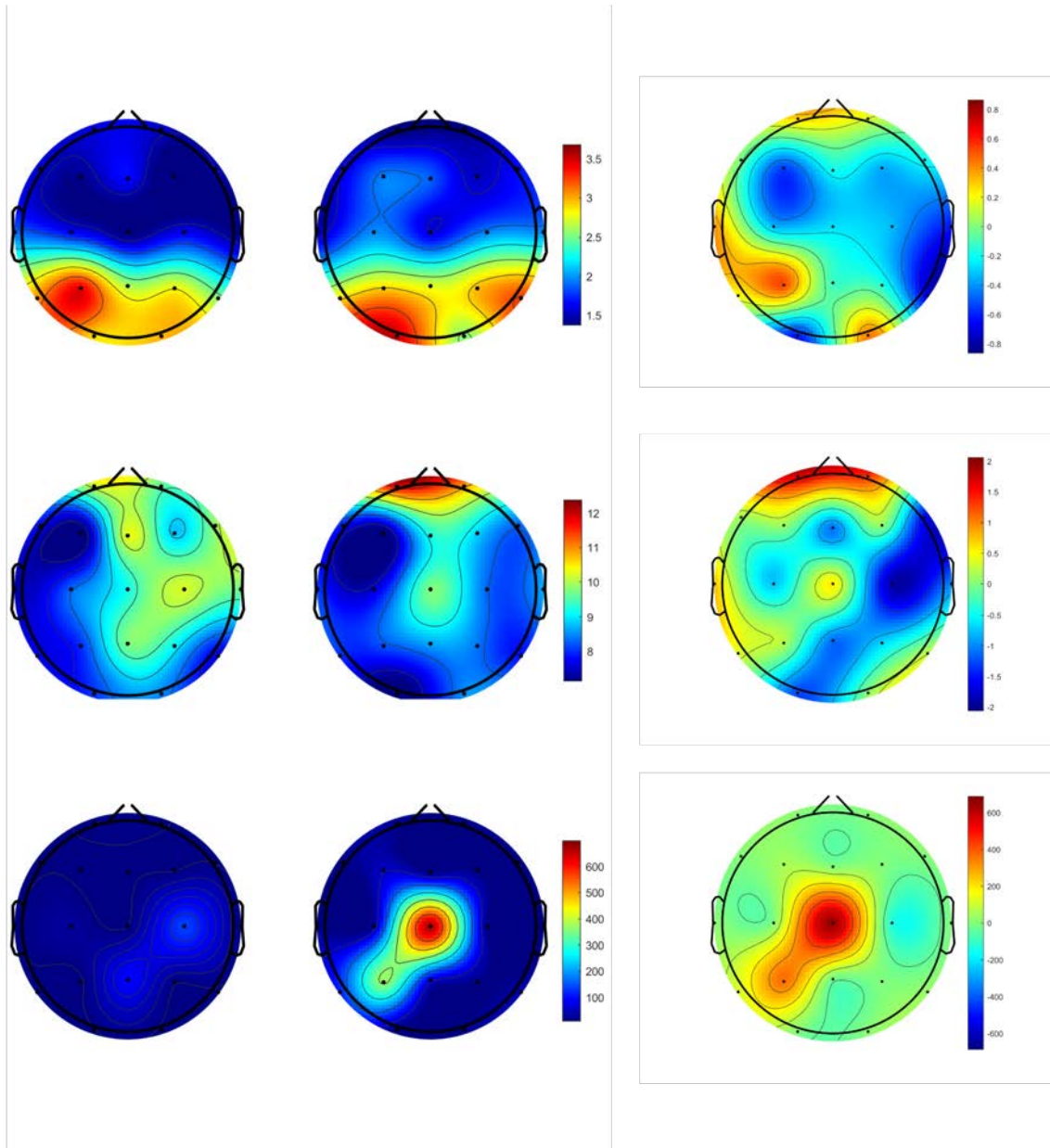


Figura 5.5: Topografía de las medias de las exploraciones pre y post en pacientes subagudos y crónicos. De arriba a abajo y de izquierda a derecha. Primera fila: Media de Relative Alpha (ratio alpha/total power) pre, post, y diferencia de las medias. Segunda columna: Media de Relative delta (ratio delta/total power) pre, post y diferencia de las medias. Tercera columna: Media de Absolute delta (microvolts) pre, post y diferencia de las medias.

El modelo estadístico de regresión aplicado una vez realizados estos análisis especificó a Temporal Alpha como el mejor predictor de mejora de los resultados del test neuropsicológico RAVLT, con una significancia de $p=0.001$ (ver tabla 5.8).

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	1,6117	0,4865	3,3123	0,005
Temporal Alpha	22,431	4,4967	4,9882	0,001
Education	1,0817	0,4615	2,3437	0,035

Tabla 5.8: Regresión paso a paso RAVLT (Modelo generalizado lineal).

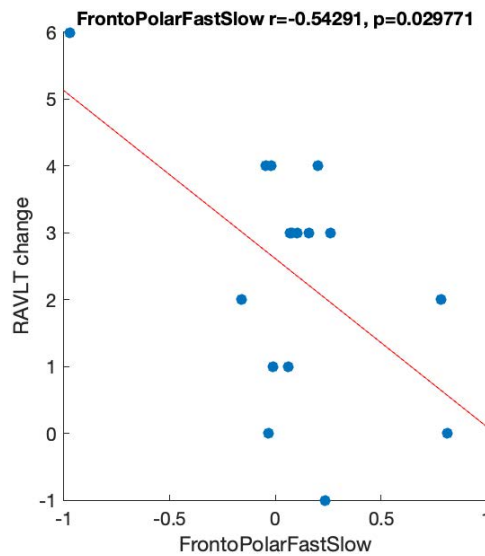


Figura 5.6: En el siguiente gráfico se observa una correlación negativa inversamente proporcional, donde un aumento de las ondas FrontoPolarFastSlow correlaciona con un peor rendimiento de la prueba RAVLT.

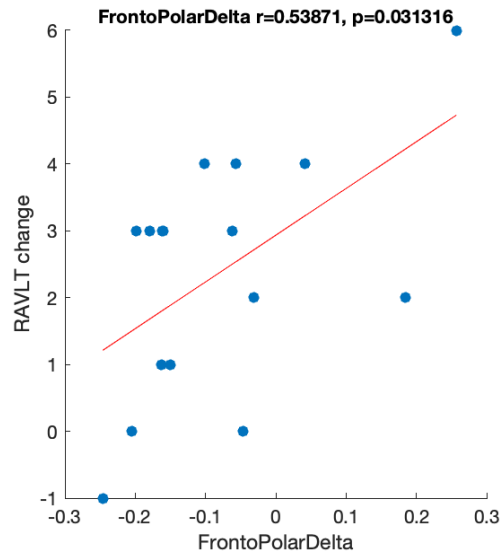


Figura 5.7: En el siguiente gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas FrontoPolarDelta correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

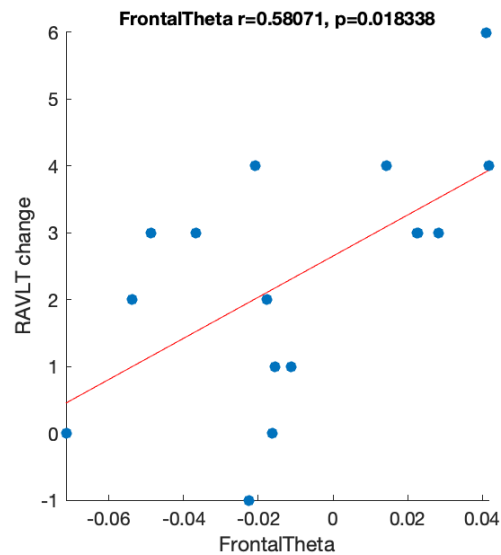


Figura 5.8: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas Frontal Theta correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

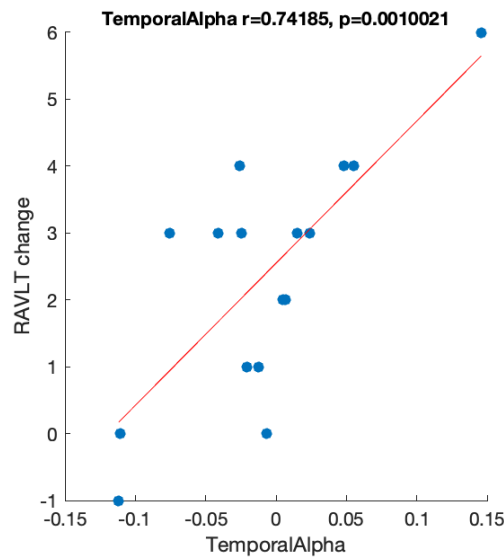


Figura 5.9: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas Temporal Alpha correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

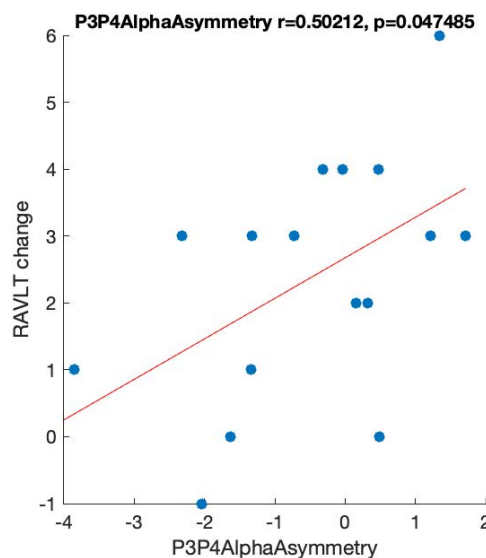


Figura 5.10: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas P3P4AlphaAsymmetry correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

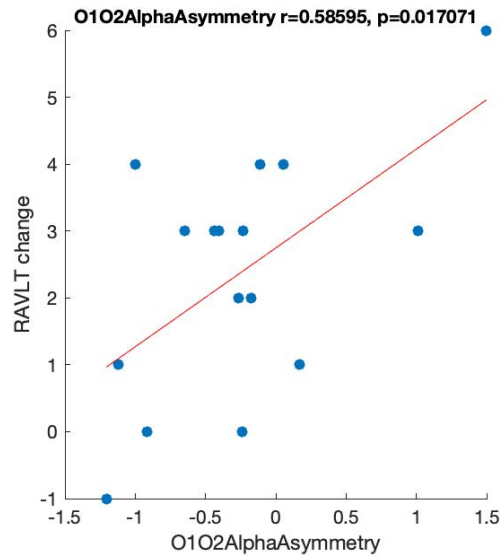


Figura 5.11: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas O1O2AlphaAsymmetry correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

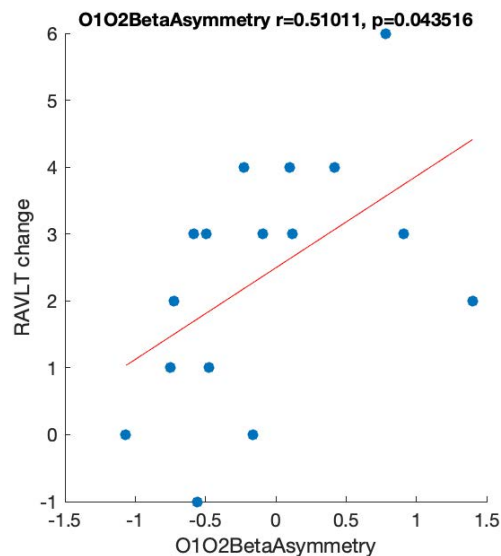


Figura 5.12: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas O1O2BetaAsymmetry correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

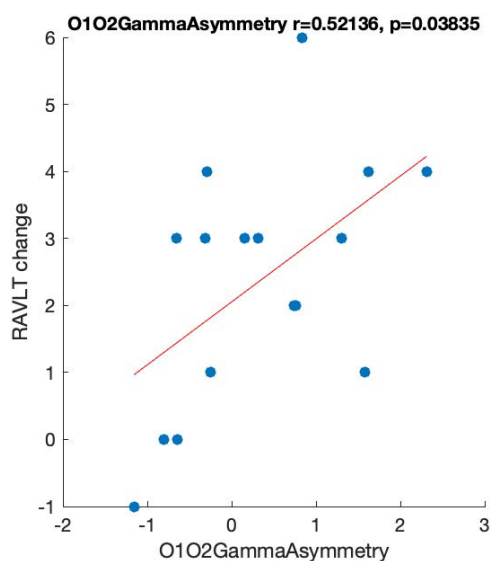


Figura 5.13: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas O1O2GammaAsymmetry correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba RAVLT.

En cuanto a la atención, se observa una correlación positiva de la prueba neuropsicológica del TMT-A con las ondas de Frontopolar Absolute Delta (ver figura 5.14), objetivándose una significancia de $p=0.014$ (ver tabla 5.9) (ver figura 5.5).

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	-12,019	6,195	-1,94	0,072
FrontoPolarAbsDelta	0,080	0,029	2,789	0,014

Tabla 5.9: Regresión paso a paso TMT-A (Modelo generalizado lineal).

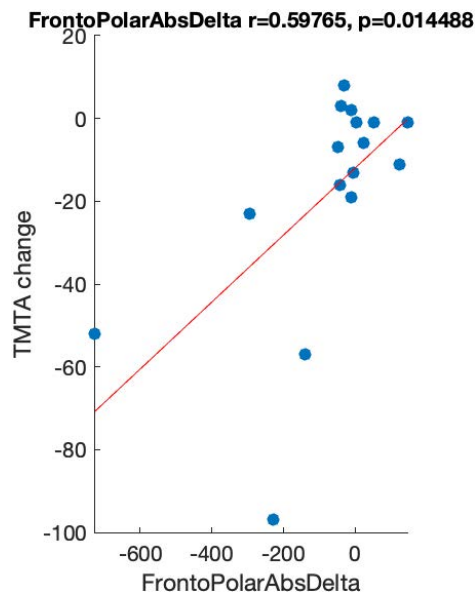


Figura 5.14: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas Frontal polar Absolute Delta correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba TMT-A.

Finalmente, las funciones ejecutivas valoradas mediante la prueba **PMR** se encuentran estrechamente correlacionadas con Frontal Gamma ($p=0,03$; ver figura 5.15), con Frontal Delta ($p=0,02$; ver figura 5.16) y con F3F4 Delta Asymmetry ($p=0,03$; 5.17). El modelo estadístico de regresión aplicado una vez realizados los análisis anteriores especificó a Frontal Delta como el mejor predictor de mejora de los resultados del test neuropsicológico **PMR**, con una significancia de $p<0.001$ (ver tabla 5.10) (ver figura 5.5).

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	5,977	0,770	7,782	<0,001
FrontalDelta	27,417	4,614	5,941	<0,001
F3F4DeltaAsymmetry	4,188	0,646	6,475	<0,001
FrontalDelta:F3F4DeltaAsymmetry	24,457	4,215	5,803	0,001

Tabla 5.10: Regresión paso a paso PMR (Modelo generalizado lineal).

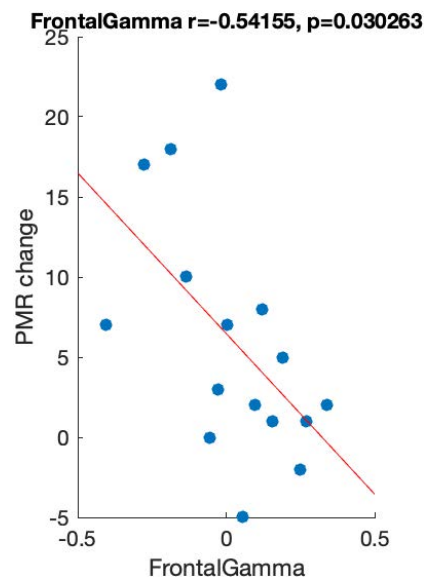


Figura 5.15: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas Frontal Gamma correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba PMR.

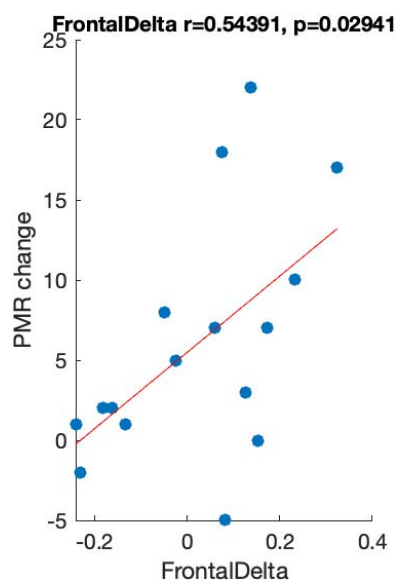


Figura 5.16: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas Frontal Delta correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba PMR.

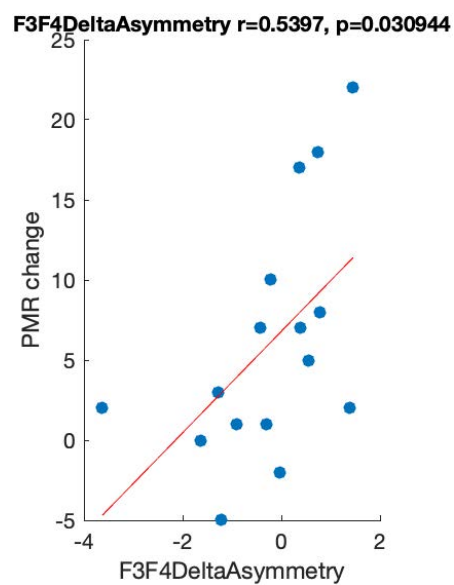


Figura 5.17: En el gráfico se observa una correlación positiva directamente proporcional, donde un aumento de las ondas F3F4DeltaAsymmetry correlaciona con un mejor rendimiento de la prueba PMR.

5.2 Estudio tRNS

5.2.1 Análisis Resultados Cognitivos

El análisis estadístico de los resultados derivados de la administración de los test cognitivos se llevó a cabo mediante el programa informático **SPSS** (IBM, Corp., Released 2016. IBM SPSS Statics for Windos, Version 24.0 Armonk, NY, Estados Unidos: IBM, Corp.).

Los datos obtenidos durante la investigación corresponden a dos muestras relacionadas e independientes, tanto el grupo experimental como en el grupo control. Se compararon los resultados de los dos grupos para ver si existían diferencias significativas entre ellos. Además, se realizó una exploración neuropsicológica en cada grupo para ver si habían aparecido cambios significativos post-tratamiento después de la intervención con **tRNS**. En cada grupo, al ser dos series de puntuaciones de los mismos sujetos en dos momentos temporales distintos, se realizó un contraste de medias para grupos relacionados para comprobar las diferencias entre las medias de ambas series. El procedimiento matemático consistió en trabajar con la variable diferencia entre ambos momentos y así comprobar si la media de la diferencia era diferente al valor de la hipótesis nula.

Además, se llevó a cabo una prueba de normalidad para todas las variables obtenidas durante las distintas exploraciones realizadas. Al ser una muestra menor de cincuenta sujetos, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para confirmar la distribución normal de las variables. Los resultados indicaron que, en la Exploración Pre, las pruebas de Dígitos Inversos, **TMT-A**, Cubos, Letras y Números, **RAVLT** Recuerdo Inmediato, **RAVLT** Reconocimiento y **PMR** tenían una distribución normal (ver tabla 5.11). Por otro lado, Dígitos Directos, **TMT-B**, Clave de Números y **RAVLT** Recuerdo Diferido no seguían una distribución normal (ver tabla). En cuanto a la Exploración Post, los resultados obtenidos indicaron que las siguientes pruebas tenían una distribución normal: Dígitos Inversos, Clave de

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dígitos Directos	0,346	11	0,001	0,774	11	0,004
Dígitos Inversos	0,266	11	0,029	0,877	11	0,095
TMT_A	0,120	11	0,200*	0,976	11	0,941
TMT_B	0,286	5	0,200*	0,776	5	0,051
Clave de Números	0,205	9	0,200*	0,808	9	0,025
Cubos	0,299	9	0,200	0,867	9	0,115
Letras y Números	0,237	7	0,200*	0,933	7	0,573
RAVLT Inmediato	0,276	11	0,200*	0,950	11	0,641
RAVLT Diferido	0,290	11	0,010	0,833	11	0,026
RAVLT Reconocimiento	0,157	11	0,200*	0,906	11	0,221
PMR	0,167	10	0,200*	0,894	10	0,190

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 5.11: Pruebas de normalidad de la Exploración Pre para la muestra total.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dígitos Directos	0,432	11	0,000	0,619	11	0,000
Dígitos Inversos	0,275	11	0,020	0,879	11	0,100
TMT_A	0,277	11	0,018	0,810	11	0,013
TMT_B	0,258	9	0,086	0,758	9	0,007
Clave de Números	0,207	10	0,200*	0,900	10	0,219
Cubos	0,137	10	0,200*	0,975	10	0,932
Letras y Números	0,139	10	0,200*	0,952	10	0,695
RAVLT Inmediato	0,143	11	0,200*	0,940	11	0,519
RAVLT Diferido	0,245	11	0,064	0,823	11	0,019
RAVLT Reconocimiento	0,221	11	0,141	0,870	11	0,077
PMR	0,122	11	0,200*	0,968	11	0,863

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 5.12: Pruebas de normalidad de la Exploración Post para la muestra total.

Números, Cubos, Letras y Números, RAVLT Recuerdo Inmediato, RAVLT Reconocimiento y PMR (ver tabla). Tanto Dígitos Directos, TMT-A, TMT-B y RAVLT Recuerdo Diferido seguían una distribución no normal (ver tabla 5.12).

Para evaluar las diferencias del rendimiento, se aplicó la prueba de Wilcoxon (prueba no paramétrica) para dos muestras relacionadas. Además, se aplicó también la prueba de Mann-Whitney (prueba no paramétrica) para dos muestras

independientes para constatar si existían diferencias significativas entre los dos grupos. Se utilizó un nivel de significancia del 95% (corte de $p < 0,05$). Finalmente, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson ($r = \frac{z}{\sqrt{n}}$) para calcular el tamaño del efecto, estableciendo los siguientes valores de referencia: $d = 0.1$ (efecto pequeño); $d = 0.3$ (efecto medio); $d = 0.5$ (efecto grande) [40].

Las características demográficas (edad, género o nivel de estudios) y las etiológicas (GCS, gravedad TCE) se describieron mediante estadísticos descriptivos para cada grupo.

5.2.2 Características de la muestra

En el siguiente apartado se muestran los resultados obtenidos mediante los análisis descriptivos de las variables incluidas en el estudio (media y desviación estándar).

		Grupo Control	Grupo experimental	Sig.
Edad		x =39,80 (o=18,03)	x=37,16 (o=12,33)	0,80
	Rangos de edad	21-66	23-54	
Género				0,89
	Hombres	4	5	
	Mujeres	1	1	
Estudios				0,19
	Primarios	0	2	
	Medios	3	3	
	Superiores	2	1	
Glasgow				0,56
	Moderado	0	1	
	Grave	5	5	

Tabla 5.13: Distribución clínico-demográfica de la muestra.

Los datos obtenidos durante la investigación pertenecen a dos grupos distintos de sujetos distribuidos en tratamiento activo y tratamiento sham. Tanto en el grupo de pacientes activos como el grupo sham, se administraron dos exploraciones (un antes de la intervención y otra después de la intervención). El tiempo transcurrido entre exploraciones fue de ocho semanas.

Se analizaron las variables demográficas de los dos grupos y no se encontraron

diferencias significativas en cuanto a edad, género, escolaridad o gravedad de la lesión (ver tabla 5.13).

5.2.3 Resultados Análisis Cognitivos

5.2.3.1 Comparación Intragrupal

Los análisis intragrupal revelaron que existían diferencias significativas entre la *Exploración Pre* y la *Exploración Post* tratamiento en el grupo de tRNS activo.

En el grupo de tRNS activo, la prueba de signos de Wilcoxon mostró que existían diferencias significativas en la prueba de RAVLT Diferido ($p=0,041$; $r=0,583$) y la prueba de Cubos ($p=0,043$; $r=0,583$) (ver tabla 5.14).

	Z	Sig.	r
Dígitos Directos	-0,577 ^c	0,564	0,166
Dígitos Inversos	-1,414 ^c	0,157	0,408
TMT A	-1,483 ^d	0,138	0,428
TMT B	-1,604 ^d	0,109	0,463
Clave de Números	-0,365 ^c	0,715	0,105
Cubos	-2,023 ^c	0,043	0,583
Letras y Números	-0,447 ^d	0,655	0,129
RAVLT Inmediato	1,572 ^d	0,116	0,453
RAVLT Diferido	-2,041 ^c	0,041	0,583
RAVLT Reconocimiento	-0,184 ^c	0,854	0,051
PMR	-1,826 ^c	0,068	0,527

c. Se basa en rangos negativos.
d. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.
e. Se basa en rangos positivos.

Tabla 5.14: Comparaciones reclutamiento del estudio (Exploración Pre) vs final del estudio (Exploración Post) en grupo *experimental*.

En cuanto al grupo control de pacientes de tRNS Sham, no se observaron diferencias significativas comparando las dos exploraciones una vez finalizado el tratamiento (ver tabla 5.15).

	Z	Sig.	r
Dígitos Directos	-1,000 ^c	0,317	0,316
Dígitos Inversos	0,000 ^d	1,000	0
TMT A	-1,461 ^e	0,144	0,462
TMT B	-0,447 ^e	0,655	0,141
Clave de Números	-1,095 ^c	0,273	0,346
Cubos	-1,342 ^c	0,180	0,424
Letras y Números	-0,365 ^c	0,715	0,115
RAVLT Inmediato	0,000 ^d	1,000	0
RAVLT Diferido	-1,289 ^c	0,197	0,407
RAVLT Reconocimiento	-0,577 ^e	0,564	0,182
PMR	-1,826 ^c	0,068	0,577

c. Se basa en rangos negativos.

d. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.

e. Se basa en rangos positivos.

Tabla 5.15: Comparaciones reclutamiento del estudio (Exploración Pre) vs final del estudio (Exploración Post) en grupo *control*.

5.2.3.2 Comparación Intergrupala

Los análisis intergrupales revelaron que no existían diferencias significativas entre los dos grupos, ni al principio del tratamiento ni al final de este (ver tablas 5.16 y 5.17).

	U de Mann-Whitney	Z	Sig.	r
Dígitos Directos	11.000	-0.856	0.392	0,258
Dígitos Inversos	10.500	-0.873	0.383	0.263
TMT A	7.000	-1.461	0.144	0.440
TMT B	1.000	-1.155	0.248	0.348
Clave de Números	7.000	-0.747	0.455	0.225
Cubos	6.000	-0.813	0.416	0.245
Letras y Números	2.000	-1.172	0.241	0.353
RAVLT Inmediato	10.000	-0.919	0.358	0.277
RAVLT Diferido	15.000	0.000	1.000	0
RAVLT Reconocimiento	7.000	-1.477	0.140	0.445
PMR	10.500	-0.419	0.675	0.126

a. Variable de agrupación: Condición

b. No corregido para empates.

Tabla 5.16: Comparación intergrupala de la Exploración Pre.

	U de Mann-Whitney	Z	Sig.	r
TMT A	8.000	-1.278	0.201	0.385
TMT B	6.000	-0.980	0.327	0.295
Dígitos Directes	12.500	-0.583	0.560	0.175
Dígitos Inversos	8.500	-1.254	0.210	0.378
Clave de Números	12.000	0.000	1.000	0
Cubos	11.000	-0.214	0.831	0.06
Letras y Números	7.500	-1.054	0.292	0.317
RAVLT Inmediato	8.500	-1.189	0.234	0.358
RAVLT Diferido	11.000	-0.751	0.453	0.226
RAVLT Reconocimiento	3.500	-2.109	0.035	0.635
PMR	12.500	-0.457	0.647	0.137

a. Variable de agrupación: Condición

b. No corregido para empates.

Tabla 5.17: Comparación intergrupala de la Exploración Post.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se han investigado las estrategias de monitorización, mediante técnicas de EEG, de la rehabilitación cognitiva computerizada en pacientes con déficits cognitivos secundarios a un ictus, así como también el efecto global de la tRNS como técnica de estimulación cerebral no invasiva en conjunto con rehabilitación cognitiva computerizada.

Para realizar el primer estudio propuesto relacionado con las estrategias de monitorización mediante EEG, se reclutaron un total de 16 sujetos, ocho de ellos en fase subaguda de la enfermedad (entre 2 y 6 meses de evolución tras el ictus) y los otros ocho en fase crónica (tiempo de evolución igual o superior a 12 meses post-ictus). Los sujetos que pertenecían al grupo de los subagudos se encontraban en ese momento ingresados en el hospital, con un tiempo de evolución medio de 4 meses tras el ictus. Es importante destacar que ninguno de ellos había iniciado tratamiento neurorehabilitador en nuestro centro antes de empezar la intervención, ya sea a nivel físico o cognitivo. Las características del grupo crónico eran ligeramente distintas a los del grupo agudo. Los pacientes crónicos ya habían sido dados de alta del hospital, por lo que ya habían recibido previamente un tratamiento neurorehabilitador y, por lo tanto, ya habían realizado tratamiento cognitivo informatizado. Para poder controlar si estos sujetos habían cambiado en el tiempo, se llevó a cabo un estudio retrospectivo para evidenciar si existían diferencias entre las puntuaciones obtenidas cuando el paciente fue dado de alta del

hospital de neurorehabilitación (*Exploración 0*) con las puntuaciones obtenidas en el reclutamiento, es decir, al inicio del estudio (*Exploración 1*). Los resultados mostraron que no habían diferencias significativas entre las dos evaluaciones, evidenciándose así que el rendimiento cognitivo no había cambiado entre estos dos momentos temporales, siendo pues estable. A continuación, se realizó el estudio prospectivo con los dos grupos de pacientes (subagudos y crónicos). Este consistía en realizar un tratamiento cognitivo informatizado de veintiuna sesiones durante siete semanas, tres sesiones por semana. Durante la primera, tercera, decimonovena y vigesimoprimera sesión se llevó a cabo una monitorización de las ondas cerebrales a través del EEG para caracterizar los efectos de la estimulación cognitiva.

La comparación del rendimiento de los pacientes en los tests neuropsicológicos administrados sugieren que existen cambios cognitivos significativos generales en todos los participantes. A nivel atencional, se objetivan mejoras en atención selectiva (valorada mediante el TMT-A). En cuanto a memoria, aparecen mejoras en memoria a corto y a largo plazo (valorada mediante el RAVLT Inmediato y Diferido). Finalmente, respecto a las funciones ejecutivas, se observan cambios positivos en planificación (valorada mediante Cubos) y fluencia verbal de tipo fonémica (valorada mediante PMR). Si se tiene en cuenta el tiempo de evolución del ictus y se separa la muestra general en dos condiciones (subagudos y crónicos), los resultados parecen inspirar que existen cambios significativos a nivel cognitivo en los dos grupos. En la condición de los pacientes subagudos, se observa una mejora en las pruebas atencionales (TMT-A), las pruebas de memoria (RAVLT Diferido) y las pruebas de funciones ejecutivas (PMR y Cubos). Estos resultados muestran que existe una mejora de la atención, memoria y funciones ejecutivas en pacientes con una evolución de la enfermedad de entre 2 y 6 meses, algo que ya ha sido extensamente estudiado en la literatura [95] [9] [120] [25]. Por otro lado, teniendo en cuenta la condición de sujetos crónicos, se observan cambios positivos en las pruebas de atención inmediata (Dígitos Directos), atención alternante (TMT-B);

en memoria a corto plazo ([RAVLT Inmediato](#)) y a largo plazo ([RAVLT Diferido](#) y [RAVLT Reconocimiento](#)); y en funciones ejecutivas como planificación (Cubos), flexibilidad cognitiva ([TMT-B](#)) y fluencia verbal de tipo fonémica ([PMR](#)).

El entrenamiento cognitivo computerizado es usado también en otras patologías como puede ser el [TCE](#) [23], con resultados similares a los que podemos encontrar en pacientes con ictus. Lundqvist et al. [89] encontraron mejoras en la memoria a largo plazo tras realizar varias sesiones de [ECC](#), y Yoo et al. [164] en span de dígitos, span y aprendizaje visual y rendimiento auditivo.

Por otro lado, la literatura es más limitada en el caso de los pacientes crónicos. Si bien es cierto que existen algunos estudios centrados en esta condición, parece ser que hay una creencia general de que los sujetos con daño cerebral crónico (superior a 6 meses de evolución) no mejoran o su margen de mejora es muy escaso (sobretudo si se comparan con la condición de agudos o subagudos). Algunas revisiones parecen demostrar que el entrenamiento cognitivo computerizado mejora la independencia de estos pacientes en las actividades personales de la vida diaria [107] [8]. Hellgren et al. [62] hallaron mejoras cognitivas mnésicas, sobretudo en la memoria de trabajo, mientras que en el presente estudio parece ser que la mejoría se centra más en los test de memoria verbal. Otros estudios, como los de Buitenweg, Murre e Ridderinkhof [18], concluyen que el hecho de participar en una investigación favorece a los sujetos a conocer sus propias limitaciones y mejorar su conciencia de déficit, asociado a una mejora cognitiva y clínica general. Esta línea de investigación confluye con otras de varios autores donde afirman que el hecho de realizar ejercicios de entrenamiento cognitivo computerizado genera per se un beneficio inmediato gracias al feedback que proporcionan los programas de entrenamiento, causando sensación de autoeficacia y una elevada mejora del tratamiento aplicado [155] [141]. Según Cicerone et al. [25], el hecho de que el entrenamiento cognitivo computerizado sea domiciliario y a la vez supervisado por un neuropsicólogo, puede generar ciertos beneficios para el paciente y mejorar su cognición, así como mejorar la adherencia al tratamiento.

Esto proporciona al presente estudio una mejor robustez y justifica a la vez el método aplicado durante la intervención, el cual se basa en una serie de tareas programadas de manera específica, personal, e individualizada centradas en cada uno de los sujetos a intervenir.

Por otro lado, al parecer, estos cambios neuropsicológicos correlacionan significativamente con los cambios aparecidos a nivel anatómico de las ondas cerebrales registradas mediante electroencefalograma. Según los resultados obtenidos mediante el registro EEG, se observa una correlación de las distintas funciones cognitivas estudiadas, véase atención, memoria y funciones ejecutivas. Para poder correlacionar los datos obtenidos en los test neuropsicológicos con las ondas cerebrales generadas durante la intervención, se escogieron tres pruebas representativas de cada una de las funciones cognitivas a estudiar: TMT-A para atención; RAVLT Diferido para memoria; y PMR para las funciones ejecutivas. Al elegir tres pruebas representativas, se correlacionó cada una de ellas con todos los datos obtenidos mediante el registro EEG. Esto dio como resultado varias correlaciones de las ondas cerebrales con sus respectivos test. Mediante un análisis de regresión se objetivaron los distintos predictores para cada una de las funciones cognitivas.

En el caso de atención, las ondas Frontopolar Abs Delta aparecen como predictores de mejora del test TMT-A, lo que significa que un aumento de estas ondas lleva a un mejor resultado de TMT-A, y por lo tanto, a una mejora atencional. Algunos autores como Taya et al. [146] afirman que los cambios relacionados con la atención pueden verse reflejados en un aumento de las bandas delta y alfa frontales, produciendo cambios en las cortezas prefrontales.

Se observa que un aumento de Temporal Alpha se correlaciona con una mejora en los test neuropsicológicos encargados de evaluar componentes mnésicos de categoría verbal. En este caso, se concluye que un aumento de Temporal Alpha sería indicativo de una mejora de los resultados del RAVLT Diferido, lo que evidencia una mejora a nivel de la memoria a largo plazo. Aunque no existen muchas evidencias que apoyen los cambios alfa a nivel temporal, si se ha observado una

correlación entre la desincronización de la banda alfa con mejoras mnésicas y con un incremento de la eficacia a la hora de codificar nueva información [130]. Es interesante destacar que el presente estudio pone de manifiesto la importancia de la educación como variable predictora de mejora del test RAVLT, lo que podría decir que a cuanta más educación, más capacidad de mejora mnésica tras una lesión cerebral.

Los siguientes párrafos hacen referencia al segundo estudio llevado a cabo en esta tesis relacionado con el efecto global de la tRNS como técnica de estimulación cerebral no invasiva en conjunto con rehabilitación cognitiva computerizada. Sabemos que la estimulación eléctrica transcraneal es una herramienta eficaz para facilitar la plasticidad cortical, ya sea combinándola con entrenamiento cognitivo [42], o por ejemplo, aplicando la tRNS para modular la excitabilidad de la corteza visual y promover la recuperación de alteraciones visoperceptivas [64]. Dado que muchas manifestaciones cognitivas y conductuales de trastornos neurológicos o psiquiátricos son consecuencia de una alteración de la conectividad cerebral, el impacto de la tRNS en la red neuronal podría tener amplias aplicaciones clínicas.

Aunque en los últimos años se ha visto un incremento de las investigaciones publicadas donde se hace uso de la estimulación eléctrica transcraneal, aún hoy en día no están claros los mecanismos facilitadores ni los efectos fisiológicos de la tRNS en la dinámica cerebral. Distintos estudios sostienen la hipótesis de que la tRNS tiene un efecto de resonancia estocástica en las neuronas, de manera que la estimulación inyectada en el cerebro resuena con la actividad oscilatoria cerebral relacionada con la tarea que se está llevando a cabo y reduce el ruido endógeno. Por ende, cuando se aplica la tRNS a niveles óptimos, ésta mejora la relación señal-ruido de los disparos neuronales relacionados con la tarea, causando una cascada de cambios funcionales que se extienden selectivamente dentro de esa red [87] [4] [115]. Estos cambios no solamente aparecen en el área directamente estimulada sino también en áreas corticales alejadas pero conectadas [83] [133].

En el presente trabajo, se ha investigado el efecto global de la tRNS como técnica de estimulación cerebral no invasiva en conjunto con rehabilitación cognitiva computerizada. Todos los participantes del estudio presentaban las mismas características: habían sufrido anteriormente un TCE y tenían algún tipo de afectación cognitiva, ya fuera atencional, mnésica y/o ejecutiva. Para realizar el estudio se reclutaron un total de 11 sujetos: 6 de ellos recibieron tRNS experimental, es decir, estimulación activa, y los 5 restantes formaron un grupo control no activo (o Sham). Todos ellos recibieron rehabilitación cognitiva computerizada mientras estaban realizando el tratamiento con tRNS, ya fuera experimental o control. Es importante destacar que todos los sujetos se encontraban en ese momento ingresados en el hospital, con un diagnóstico de TCE grave o moderado y fuera del período de amnesia post traumática (APT). Además, ninguno de ellos había iniciado tratamiento neurorehabilitador en nuestro centro antes de empezar el estudio, ni a nivel físico ni cognitivo.

La comparación del rendimiento de los pacientes de los dos grupos en los tests neuropsicológicos administrados sugieren que existen cambios significativos generales en los participantes que recibieron tRNS activa. Si comparamos los resultados previos a la intervención (Exploración Pre) con los obtenidos al final del tratamiento (Exploración Post), en el grupo de tRNS activo se objetivan mejoras a nivel mnésico a largo plazo (datos obtenidos mediante el test RAVLT) y también se observan cambios positivos en la capacidad de planificación de los sujetos (datos obtenidos mediante el test de Cubos). En cambio, si se lleva a cabo la misma comparación en el grupo control no activo Sham, no se observan cambios cognitivos significativos pre-post tratamiento.

Estos resultados muestran que existe una mejora de la memoria a largo plazo y de la capacidad de planificación (funciones ejecutivas) en pacientes que previamente han sufrido un TCE y realizan tratamiento cognitivo computerizado combinado con estimulación cerebral no invasiva, en este caso con tRNS.

Si prestamos atención a la literatura, parece que estos resultados concuerdan

con algunas investigaciones realizadas previamente. El entrenamiento cognitivo computerizado ha sido usado en el TCE previamente con éxito [23], donde encontraron mejoras en la memoria a largo plazo tras realizar varias sesiones de ECC [89], así como también en span de dígitos, aprendizaje visual y rendimiento auditivo [164].

Algunos estudios como los de Ho, Taylor e Loo [66] parecen indicar que con la tRNS combinada es más probable que se provoque un aumento de la excitabilidad cortical. Esto cobra sentido en otras investigaciones donde se constata que la aplicación de tRNS en el córtex visual aumenta la capacidad atencional [81] de los sujetos que reciben la estimulación. Otros estudios, como los de Looi et al. [88], sugieren una mejora cognitiva a nivel mnésico y ejecutivo, sobretodo de memoria de trabajo, en pacientes con distintas dificultades previas de aprendizaje.

Así pues, los resultados muestran diferencias entre el grupo que recibe tRNS activo y el grupo que recibe tRNS Sham (grupo control), apareciendo en el primero mejoras a nivel mnésico a largo plazo y a nivel de planificación ejecutiva. A priori, parecen indicar que aquellos sujetos que realizan ECC combinado con tRNS (grupo activo) obtienen una mejora cognitiva significativa en comparaciones intragrupalas, es decir, que los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos son mejores al final del tratamiento que al principio. Esto parece indicar que una combinación de las dos terapias aplicadas (el entrenamiento computerizado y la estimulación eléctrica) establece un entorno favorable en cuanto a la recuperación cognitiva, al menos a nivel mnésico y de las funciones ejecutivas.

Por otro lado, el grupo control (o sham) parece no beneficiarse tanto del entrenamiento cognitivo computerizado como el grupo activo, obteniendo unos resultados similares en los resultados de los test neuropsicológicos finales en comparación a los iniciales. A nivel clínico, si parece existir una tendencia de mejora, aunque no estadísticamente significativa, que iría a la par con los resultados obtenidos en otros estudios ya mencionados donde sostienen una correlación con el

ECC y una mejora cognitiva general. No obstante, la presente investigación confirma que una combinación de las dos terapias aplicadas (ECC+tRNS) funciona mucho mejor a la hora de obtener una recuperación cognitiva que si solamente se aplica la ECC por si sola.

Al inicio del tratamiento, los dos grupos no mostraban diferencias significativas entre ellos, es decir, que eran relativamente homogéneos. La comparación intergrupala, pero, muestra como tampoco existen diferencias entre los dos grupos al final del tratamiento. Estos resultados afirman que no hay diferencias significativas entre ellos ni al inicio del tratamiento ni al final de este; es decir, que aunque solamente el grupo activo mejoraría a nivel interno después del tratamiento, estas mejoras, en comparación con el grupo sham, no son significativas como para mostrar una diferencia destacable intergrupala. Los resultados podrían indicar que al final del tratamiento los dos grupos se han beneficiado de un entorno neurorehabilitador, aunque solo aquellos que han recibido tRNS activo y ECC han presentado mejoras estadísticamente significativas.

En relación a la diferencia intergrupala, otra hipótesis plantea la posibilidad de que la tRNS acelere el proceso de rehabilitación de los pacientes y por eso solo se observan mejoras en el grupo activo, por lo que el grupo sham aún no presentaría resultados significativos y estos empezaría a aparecer algunas semanas más tarde. Esta hipótesis parece coger fuerza en algunos estudios anteriores como los de Herpich et al. [64], donde los autores afirman que el grupo potenciado por la tRNS fue al menos dos veces más rápido que el grupo control y, además, las mejoras persistieron durante 6 meses después del final del entrenamiento cognitivo y la estimulación. Teniendo en cuenta lo anterior, podríamos hipotetizar que existe una notable mejora de la capacidad de producir cambios plásticos y restaurativos duraderos cuando la intervención neuromoduladora se combina con el entrenamiento cognitivo. Según los autores [64], el entrenamiento cognitivo junto a la estimulación cerebral puede reducir drásticamente el período de entrenamiento de meses a semanas, y ayudar a mitigar las capacidades cognitivas alteradas.

Los estudios de Bréchet et al. [16] afirman haber mejorado la memoria verbal en pacientes enfermos por demencia tipo Alzheimer gracias al uso de la estimulación eléctrica transcraneal. Mediante estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS) interactuaron con patrones oscilatorios en frecuencias específicas (40Hz) localizadas sobretudo en el giro angular izquierdo y encontraron que, tras 14 semanas de intervención, los pacientes mejoraban significativamente en las pruebas mnésicas neuropsicológicas. Los resultados de ese estudio podrían ir a la par con las mejoras observadas en el estudio de esta tesis, aunque es difícil determinar si la mejoría observada a nivel mnésico pertenece a una mejora puramente estructural (bases neurobiológicas relacionadas con la memoria), o una mejor capacidad de planificación y organización de la información aprendida, lo que se traduciría a un mejor rendimiento mnésico. Algunos estudios afirman que, en el primer día de aprendizaje, hay cambios mnésicos estructurales más allá del hipocampo situados en el córtex prefrontal [78], lo que podría indicar que la estimulación proporcionada en el presente estudio de la red de funciones ejecutivas (y por ende, en el córtex prefrontal), mejoraría la capacidad mnésica gracias a la excitación de las redes prefrontales y la consecuente maduración funcional de las células de engramas durante el proceso de consolidación del sistema mnésico.

Así pues, y aún con las limitaciones en el tamaño del efecto de la tRNS activa frente a la tRNS simulada, los resultados obtenidos permiten confirmar, al menos parcialmente, la capacidad de la tRNS para mejorar la eficiencia de redes neurales específicas, incrementando el efecto de su activación repetida mediante ejercicios de entrenamiento cognitivo, con un efecto sobre el rendimiento en funciones cognitivas específicas. Es probable que los cambios en la conectividad funcional tras la estimulación de la red de funciones ejecutivas haya afectado la cognición y hayan impulsado al cerebro a responder mejor a las demandas ejecutivas.

Estos datos inducen a pensar que la activación de mecanismos de resonancia estocástica, inducidos mediante tRNS, podrían interferir patrones de activación

inadecuados y más aleatorios, resultantes de procesos de plasticidad maladaptativa. Este mecanismo estocástico podría conducir a una mayor sincronía de las oscilaciones entre las neuronas de los sistemas funcionales a gran escala, creando fuertes vínculos entre las neuronas que se disparan [20] [81]. Así, la tRNS, podría estar contribuyendo, de forma indirecta, a mejorar la eficiencia en la activación de una red neural determinada como respuesta a estímulos específicos.

6.1 Limitaciones

La primera limitación relacionada con el estudio de monitorización mediante EEG viene condicionada por el tamaño de la muestra, que limita el poder estadístico para poder realizar un análisis independiente de cada grupo separado por tiempo de evolución (subagudo y crónico). El tamaño muestral también condiciona el análisis de la señal EEG, que se ha realizado de manera conjunta operando con un solo grupo, sin diferenciar por tiempo de evolución. El análisis estadístico confirma que el efecto observado es suficientemente robusto como para no verse afectado por el distinto tiempo de evolución dentro de la muestra. Sin embargo, esta robustez se ve condicionada por la existencia de dos subgrupos respecto al tiempo de evolución, que clínicamente es sabido que pueden presentar distinta dinámica evolutiva.

Otra limitación es el diseño abierto del estudio, donde no existe un grupo control activo que hubiera podido realizar actividades informatizadas sin ningún componente cognitivo destacable en vez de realizar entrenamiento cognitivo computerizado. Y un grupo control pasivo que no habría realizado ningún tipo de actividad informatizada para poder discriminar los resultados del grupo experimental con los que se derivarían del componente temporal.

No obstante, una parte del componente *intervención* se controló en el grupo de los sujetos crónicos mediante las exploraciones de alta hospitalaria (Exploración 0) y las exploraciones de ingreso al estudio (Exploración 1), en el que el tiempo transcurrido entre las dos exploraciones podría considerarse como una condición de *no intervención* en que cada sujeto actuaría como control de si mismo. Los resultados mostraron que, en este grupo en concreto, no habían diferencias significativas entre las dos valoraciones y, por lo tanto, los sujetos se mantuvieron estables cognitivamente y no aparecieron cambios cognitivos destacables entre esas dos fechas.

En relación al estudio de la **tRNS**, una limitación importante está relacionada con el tamaño de la muestra, el cual limita el poder estadístico para poder realizar un análisis con mejor fiabilidad. Aumentar el tamaño de participantes de los dos grupos (tanto **tRNS** como Sham) hubiera permitido obtener más robustez estadística y observar otro tipo de cambios que actualmente no aparecen por el tamaño reducido de la muestra.

También hubiera sido interesante contar con un grupo control que solamente realizara entrenamiento cognitivo computerizado con **GNPT** sin recibir ningún tipo de estimulación eléctrica (ya sea **tRNS** o Sham), para poder monitorizar y controlar el efecto del Sham en un grupo similar.

CONCLUSIONES

1. Los sujetos subagudos con déficit cognitivo asociado a un ictus mejoran su rendimiento cognitivo al aplicarse un entrenamiento cognitivo computerizado.
2. Los sujetos crónicos con déficit cognitivo asociado a un ictus son capaces de mejorar su rendimiento cognitivo una vez aplicado el entrenamiento cognitivo computerizado.
3. Los cambios de las ondas cerebrales registradas mediante EEG predicen los cambios observados en las mejoras de los tests neuropsicológicos aplicados en los sujetos con déficit cognitivo asociado a un ictus.
4. Los sujetos que reciben tratamiento cognitivo computerizado combinado con estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS) presentan mejoras cognitivas en comparación a aquellos que no reciben tRNS.

LÍNEAS FUTURAS

- Aumentar el número de sujetos participantes en el estudio de monitorización con EEG para poder realizar análisis estadísticos separados por condición de tiempo de evolución.
- Realizar registro electroencefalográfico durante la realización de las tareas para tener en cuenta los distintos potenciales relacionados con eventos (ERPs) que se producen al realizar las tareas de entrenamiento cognitivo computerizado.
- Realizar registro electroencefalográfico durante la estimulación con tRNS para comparar el estado basal con el estado post-tratamiento y objetivar cambios estructurales a través del electroencefalograma.
- Incrementar el número de electrodos a la hora de realizar el registro basal para obtener una distribución más extensa de los datos del EEG.
- Tener en cuenta no solo la parte cognitiva del paciente, sino también la parte emocional y/o conductual. Valorar si existen cambios en este sentido y, en caso de que los hubiera, valorar si correlacionan con las ondas cerebrales a nivel de EEG.
- Alargar el tratamiento de los sujetos dentro del estudio de monitorización

mediante EEG para cuantificar si aparecen mejoras significativas en el grupo sham y observar las diferencias intergrupales.

- Realizar re-test de seguimiento para observar la evolución de los dos grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. Acharya JN, Hani AJ, Cheek J, Thirumala P e Tsuchida TN. American clinical neurophysiology society guideline 2: guidelines for standard electrode position nomenclature. *The Neurodiagnostic Journal* 2016; 56:245–52 (ver p. 79)
2. Almquist JNF, Mathan S, Brem AK, Plessow F, McKanna J, Santarnecki E, Pascual-Leone A, Cohen Kadosh R, Pavel M e Yeung N. FAST: a novel, executive function-based approach to cognitive enhancement. *Frontiers in human neuroscience* 2019; 13:235 (ver p. 83)
3. American Stroke Association. Types Of Stroke. 2021. Available from: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke> (ver p. 14)
4. Antal A e Herrmann CS. Transcranial alternating current and random noise stimulation: possible mechanisms. *Neural plasticity* 2016; 2016 (ver p. 129)
5. Artieda J, Alegre M, Valencia M, Urrestarazu E, Pérez-Alcázar M, Nicolás M, López Azcárate J e Iriarte J. Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Anales Sis San Navarra* 2009 Apr; 32. DOI: 10.4321/s1137-66272009000600004. Available from: 10.4321/s1137-66272009000600004 (ver p. 33)

6. Artiola L, Hermosillo D, Heaton R e Pardee R. Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español. Arizona: M. Press Tucson 1999 (ver pp. [61](#), [62](#))
7. Aziz N. Long-term rehabilitation after stroke: where do we go from here? *Rev. Clin. Gerontol.* 2010 Apr; 20(3):239–45. DOI: [10.1017/S0959259810000080](#). Available from: [10.1017/S0959259810000080](#) (ver p. [31](#))
8. Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J e Legg L. Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. 2008 Apr. DOI: [10.1002/14651858.CD005952](#). Available from: [10.1002/14651858.CD005952](#) (ver pp. [31](#), [127](#))
9. Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, Parag V, Senior H e Rodgers A. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009; 40:3293–8 (ver p. [126](#))
10. Belmont A, Agar N, Hugeron C, Gallais B e Azouvi P. Fatigue et traumatisme crânien. *Annales de réadaptation et de médecine physique*. Vol. 49. 6. Elsevier. 2006 :283–8 (ver p. [24](#))
11. Ben-Yishay L e Diller L. Handbook of Holistic Neuropsychological Rehabilitation: Outpatient Rehabilitation of Traumatic Brain Injury. Oxford University Press, USA, 2011 (ver p. [26](#))
12. Boes AD, Kelly MS, Trapp NT, Stern AP, Press DZ e Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation: challenges and opportunities for a new clinical specialty. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2018; 30:173–9 (ver p. [44](#))
13. Bogdanova Y, Yee MK e Ho VT. Computerized cognitive rehabilitation in acquired brain injury: A systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; 95:e76–e77 (ver p. [23](#))

14. Bompas A, Sumner P, Muthumumaraswamy SD, Singh KD e Gilchrist ID. The contribution of pre-stimulus neural oscillatory activity to spontaneous response time variability. *NeuroImage* 2015 Apr; 107:34–45. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2014.11.057](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.057). Available from: [10.1016/j.neuroimage.2014.11.057](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.057) (ver p. 41)
15. Bowen A, Hazelton C, Pollock A e Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (ver p. 23)
16. Bréchet L, Yu W, Biagi MC, Ruffini G, Gagnon M, Manor B e Pascual-Leone A. Patient-tailored, home-based non-invasive brain stimulation for memory deficits in dementia due to Alzheimer’s disease. *Frontiers in Neurology* 2021; 12 (ver p. 133)
17. Bressler SL. Understanding cognition through large-scale cortical networks. *Current Directions in Psychological Science* 2002; 11:58–61. DOI: [10.1111/1467-8721.00168](https://doi.org/10.1111/1467-8721.00168) (ver p. 33)
18. Buitenweg JI, Murre JM e Ridderinkhof KR. Brain training in progress: a review of trainability in healthy seniors. *Frontiers in human neuroscience* 2012; 6:183 (ver p. 127)
19. Buzsáki G e Chrobak JJ. Synaptic plasticity and self-organization in the hippocampus. *Nat Neurosci* 2005 Apr; 8(11):1418–20. DOI: [10.1038/nn1105-1418](https://doi.org/10.1038/nn1105-1418). Available from: [10.1038/nn1105-1418](https://doi.org/10.1038/nn1105-1418) (ver pp. 33–37)
20. Chaieb L, Antal A e Paulus W. Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive. *Frontiers in neuroscience* 2015; 9:125 (ver p. 134)

21. Chaieb L, Paulus W e Antal A. Evaluating aftereffects of short-duration transcranial random noise stimulation on cortical excitability. *Neural plasticity* 2011; 2011 (ver p. [46](#))
22. Chander RJ, Lam BYK, Lin X, Ng AYT, Wong APL, Mok VCT e Kandiah N. Development and validation of a risk score (CHANGE) for cognitive impairment after ischemic stroke. *Sci Rep* 2017 Apr; 7(1). DOI: [10.1038/s41598-017-12755-z](#). Available from: [10.1038/s41598-017-12755-z](#) (ver p. [20](#))
23. Chen S, Bracy O e Thomas J. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Injury* 1997 Apr; 11(3):197–210. DOI: [10.1080/026990597123647](#). Available from: [10.1080/026990597123647](#) (ver pp. [30](#), [127](#), [131](#))
24. Chung CS, Pollock A, Campbell T, Durward BR e Hagen S. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (ver p. [23](#))
25. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, Rosenbaum A, Wethe JV, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Kingsley K, Nagele D, Trexler L, Fraas M, Bogdanova Y e Harley JP. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. 2019 Aug. DOI: [10.1016/j.apmr.2019.02.011](#) (ver pp. [23](#), [25](#), [28](#), [30](#), [126](#), [127](#))
26. Cohen MX e Gaal S van. Dynamic interactions between large-scale brain networks predict behavioral adaptation after perceptual errors. *eng. Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 2013 May; 23:1061–72. DOI: [10.1093/cercor/bhs069](#) (ver p. [41](#))
27. Cohen MX. *Analyzing Neural Time Series Data*. MIT Press, 2014 Jan (ver pp. [34](#), [35](#), [37](#), [40](#))

28. Cole SR e Voytek B. Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences* 2017 Apr; 21(2):137–49. DOI: [10.1016/j.tics.2016.12.008](https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.008). Available from: [10.1016/j.tics.2016.12.008](https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.008) (ver p. 37)
29. Curtiss G, Vanderploeg RD, Spencer J e Salazar AM. Patterns of verbal learning and memory in traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001; 7:574–85 (ver p. 24)
30. Dagan M, Herman T, Harrison R, Zhou J, Giladi N, Ruffini G, Manor B e Hausdorff JM. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson’s disease. *Movement Disorders* 2018; 33:642–6 (ver p. 90)
31. Day B, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden C, Nakashima K, Rothwell J e Thompson P. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *The Journal of physiology* 1989; 412:449–73 (ver p. 44)
32. De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, Russo M, Aragona B, Torrisi M, Maggio MG, Bramanti A, Naro A e De Cola MC. Improving Cognitive Function in Patients with Stroke: Can Computerized Training Be the Future? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018 Apr; 27(4):1055–60. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008). Available from: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008) (ver p. 30)
33. Dell’Osso B e Di Lorenzo G. *Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences*. Springer, 2020 (ver p. 43)
34. Delorme A e Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *eng. Journal of neuroscience methods* 2004 Mar; 134:9–21. DOI: [10.1016/j.jneumeth.2003.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009) (ver p. 97)

35. Demey I, Somale V e Allegri RF. [Update on the diagnosis and management of vascular cognitive impairment]. spa. Vertex (Buenos Aires, Argentina) 2014; 25:437–46 (ver p. 28)
36. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrime MG, Rubiano AM et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery* 2018; 130:1080–97 (ver p. 16)
37. Díaz-Guzmán J, Egado JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B e Fernández-Pérez C. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* 2012 Apr; 34(4):272–81. DOI: [10.1159/000342652](https://doi.org/10.1159/000342652). Available from: [10.1159/000342652](https://doi.org/10.1159/000342652) (ver p. 12)
38. Díez Tejedor E, Brutto Perrone OH del, Álvarez Sabín J, Muñoz Collazos M e Abiusi GR. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de ECV. *RevNeurol* 2001 Apr; 33(05):455. DOI: [10.33588/rn.3305.2001246](https://doi.org/10.33588/rn.3305.2001246). Available from: [10.33588/rn.3305.2001246](https://doi.org/10.33588/rn.3305.2001246) (ver pp. 11, 13, 14)
39. Dobryakova E, Boukrina O e Wylie GR. Investigation of information flow during a novel working memory task in individuals with traumatic brain injury. *Brain connectivity* 2015; 5:433–41 (ver p. 24)
40. Dominguez-Lara S. Magnitud del efecto, una guía rápida. *Educación médica* 2018; 19:251–4 (ver pp. 96, 120)
41. Douiri A, Rudd AG e Wolfe CD. Prevalence of Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke* 2013 Apr; 44(1):138–45. DOI: [10.1161/strokeaha.112.670844](https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.670844). Available from: [10.1161/strokeaha.112.670844](https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.670844) (ver p. 18)
42. Edwards G, Agosta S, Herpich F, Contò F, Parrott D, Tyler S, Grossman ED e Battelli L. Prolonged neuromodulation of cortical networks following

- low-frequency rTMS and its potential for clinical interventions. *Frontiers in psychology* 2019; 10:529 (ver p. 129)
43. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F e Fox PT. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage* 2012; 59:2349–61 (ver p. 83)
44. Encuesta Nacional de Salud. Cuestionario de adultos. 2017. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadisticas/microdatos.do> (ver p. 12)
45. Ergenoglu T, Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Ergen M, Beydagi H e Uresin Y. Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *eng. Brain research. Cognitive brain research* 2004 Aug; 20:376–83. DOI: [10.1016/j.cogbrainres.2004.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.03.009) (ver p. 41)
46. Evans C, Banissy MJ e Charlton RA. The efficacy of transcranial random noise stimulation (tRNS) on mood may depend on individual differences including age and trait mood. *Clinical Neurophysiology* 2018; 129:1201–8 (ver p. 46)
47. Ferland MB, Ramsay J, Engeland C e O’Hara P. Comparison of the performance of normal individuals and survivors of traumatic brain injury on repeat administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1998; 20:473–82 (ver p. 25)
48. Fonseca AC e Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2015 Apr; 22(4):618–23. DOI: [10.1111/ene.12673](https://doi.org/10.1111/ene.12673). Available from: [10.1111/ene.12673](https://doi.org/10.1111/ene.12673) (ver p. 15)
49. Fortin S, Godbout L e Braun CM. Cognitive structure of executive deficits in frontally lesioned head trauma patients performing activities of daily living. *Cortex* 2003; 39:273–91 (ver p. 25)

50. Fregni F e Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature clinical practice Neurology* 2007; 3:383–93 (ver p. 45)
51. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. eng. *Trends in cognitive sciences* 2005 Oct; 9:474–80. DOI: [10.1016/j.tics.2005.08.011](https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011) (ver p. 36)
52. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG e Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010; 66:198–204 (ver p. 45)
53. Garcia Molina A, Enseñat Cantallops A, Sánchez Carrión R e Tormos JM. Rehabilitación de las funciones ejecutivas en el traumatismo craneoencefálico. *Revista NNN* 2014; 14:61–76 (ver pp. 16, 23)
54. Gil-Pagés M, Sánchez-Carrión R, Tormos JM, Enseñat-Cantallops A e García-Molina A. A Positive Relationship between Cognitive Reserve and Cognitive Function after Stroke: Dynamic Proxies Correlate Better than Static Proxies. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2019; 25:910–21. DOI: [10.1017/S1355617719000638](https://doi.org/10.1017/S1355617719000638) (ver p. 108)
55. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S e Petitnicolas G. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? *Stroke* 2011 Apr; 42(6):1712–6. DOI: [10.1161/strokeaha.110.606277](https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.606277). Available from: [10.1161/strokeaha.110.606277](https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.606277) (ver p. 18)
56. Grupo de Epilepsia de la SEN. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. 2012 :7–232. DOI: [10.1017/CB09781107415324.004](https://doi.org/10.1017/CB09781107415324.004). arXiv: [arXiv:1011.1669v3](https://arxiv.org/abs/1011.1669v3) (ver pp. 11, 13)

57. Gutiérrez-Zúñiga R, Fuentes B e Díez-Tejedor E. Ictus criptogénico. Un no diagnóstico. *Medicina Clínica* 2018 Apr; 151(3):116–22. DOI: [10.1016/j.medcli.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.024). Available from: [10.1016/j.medcli.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.024) (ver p. 15)
58. Hara Y. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *J Nippon Med Sch* 2015 Apr; 82(1):4–13. DOI: [10.1272/jnms.82.4](https://doi.org/10.1272/jnms.82.4). Available from: [10.1272/jnms.82.4](https://doi.org/10.1272/jnms.82.4) (ver p. 28)
59. Harrison M, Ryan T, Gardiner C e Jones A. Psychological and emotional needs, assessment, and support post-stroke: A multi-perspective qualitative study. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2017; 24:119–25. DOI: [10.1080/10749357.2016.1196908](https://doi.org/10.1080/10749357.2016.1196908) (ver p. 27)
60. Harvey PD, McGurk SR, Mahncke H e Wykes T. Controversies in Computerized Cognitive Training. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2018 Apr; 3(11):907–15. DOI: [10.1016/j.bpsc.2018.06.008](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.008). Available from: [10.1016/j.bpsc.2018.06.008](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.008) (ver p. 30)
61. Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, Dusek P, Hromcik M e Ruzicka E. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer’s cramp and enhances cortical activity. *Neuroendocrinol Lett* 2010; 31:73–86 (ver p. 46)
62. Hellgren L, Samuelsson K, Lundqvist A e Börsbo B. Computerized Training of Working Memory for Patients with Acquired Brain Injury. *OJTR* 2015 Apr; 03(02):46–55. DOI: [10.4236/ojtr.2015.32007](https://doi.org/10.4236/ojtr.2015.32007). Available from: [10.4236/ojtr.2015.32007](https://doi.org/10.4236/ojtr.2015.32007) (ver pp. 31, 127)
63. Hellgren L, Samuelsson K, Lundqvist A e Börsbo B. Computerized Training of Working Memory for Patients with Acquired Brain Injury. *Open journal of Therapy and Rehabilitation* 2015; 3:46–55 (ver p. 25)

64. Herpich F, Conto F, Koningsbruggen M van e Battelli L. Modulating the excitability of the visual cortex using a stimulation priming paradigm. *Neuropsychologia* 2018; 119:165–71 (ver pp. 129, 132)
65. Hill CS, Coleman MP e Menon DK. Traumatic axonal injury: mechanisms and translational opportunities. *Trends in neurosciences* 2016; 39:311–24 (ver p. 17)
66. Ho KA, Taylor JL e Loo CK. Comparison of the effects of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on motor cortical excitability. *The journal of ECT* 2015; 31:67–72 (ver pp. 46, 131)
67. Holmes CJ, Hoge R, Collins L, Woods R, Toga AW e Evans AC. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *Journal of computer assisted tomography* 1998; 22:324–33 (ver p. 89)
68. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP e Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45:201–6 (ver p. 44)
69. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. 2017. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf (ver pp. 11, 12)
70. Izhikevich EM. Simple model of spiking neurons. *eng. IEEE transactions on neural networks* 2003; 14:1569–72. DOI: 10.1109/TNN.2003.820440 (ver p. 36)
71. Johnson WD e Griswold DP. Traumatic brain injury: a global challenge. *Lancet neurology* 2017; 16:949–50 (ver p. 16)
72. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T e Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol* 2015 Apr; 22(9):1288–94. DOI: 10.1111/ene.12743. Available from: 10.1111/ene.12743 (ver p. 18)

73. Jourdan C, Bayen E, Pradat-Diehl P, Ghout I, Darnoux E, Azerad S, Vallat-Azouvi C, Charanton J, Aegerter P, Ruet A et al. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the Paris-TBI study. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2016; 59:100–6 (ver p. 24)
74. Judd T. *Neuropsychotherapy and Community Integration. Critical Issues in Neuropsychology*. Boston, MA: Springer US, 1999. DOI: [10.1007/978-1-4615-4775-4](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4775-4). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-4775-4> (ver p. 26)
75. Junqué C e Barroso J. *Neuropsicología*. 2014 (ver p. 21)
76. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ e Mack S. *Principles of neural science*. Vol. 4. McGraw-hill New York, 2000 (ver p. 32)
77. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, Patel MC, Counsell SJ e Sharp DJ. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain* 2011; 134:449–63 (ver p. 18)
78. Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, Redondo RL e Tonegawa S. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 2017; 356:73–8 (ver p. 133)
79. Klem G, Lüders H, Jasper H e Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 1999; 52:3–6 (ver pp. 66, 82)
80. Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Felblinger J, Vespignani H e Braun M. Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical correlation via the international 10–10 system. *Neuroimage* 2009; 46:64–72 (ver p. 79)

81. Koningsbruggen MG van, Ficarella SC, Battelli L e Hickey C. Transcranial random-noise stimulation of visual cortex potentiates value-driven attentional capture. *Social cognitive and affective neuroscience* 2016; 11:1481–8 (ver pp. 46, 131, 134)
82. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, Taylor S, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Murray CJL e Roth GA. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *eng. Neuroepidemiology* 2015; 45:190–202. DOI: [10.1159/000441098](https://doi.org/10.1159/000441098) (ver p. 11)
83. Kunze T, Hunold A, Haueisen J, Jirsa V e Spiegler A. Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *Neuroimage* 2016; 140:174–87 (ver p. 129)
84. Laaksonen R. *Introduction to Neuropsychotherapy: Guidelines for Rehabilitation of Neurological and Neuropsychiatric Patients Throughout the Lifespan* (1st ed.). Psychology Press., 2013. DOI: <https://doi.org/10.4324/9780203075876> (ver pp. 26, 27)
85. Leclercq M, Couillet J, Azouvi P, Marlier N, Martin Y, Strypstein E e Rousseaux M. Dual task performance after severe diffuse traumatic brain injury or vascular prefrontal damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22:339–50 (ver p. 24)
86. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clinical neurophysiology* 2020; 131:474–528 (ver p. 43)

-
87. Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, Henin S, Krause MR, Huang Y, Opitz A, Mehta A, Pack CC, Krekelberg B et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature communications* 2018; 9:1–12 (ver p. [129](#))
 88. Looi CY, Lim J, Sella F, Lolliot S, Duta M, Avramenko AA e Kadosh RC. Transcranial random noise stimulation and cognitive training to improve learning and cognition of the atypically developing brain: a pilot study. *Scientific Reports* 2017; 7:1–10 (ver pp. [45](#), [46](#), [131](#))
 89. Lundqvist A, Grundström K, Samuelsson K e Rönnerberg J. Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury. *Brain Injury* 2010 Apr; 24(10):1173–83. DOI: [10.3109/02699052.2010.498007](#). Available from: [10.3109/02699052.2010.498007](#) (ver pp. [30](#), [127](#), [131](#))
 90. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H e Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology* 2000; 111:800–5 (ver p. [44](#))
 91. Marg E. Magnetostimulation of vision: direct noninvasive stimulation of the retina and the visual brain. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 1991; 68:427–40 (ver p. [44](#))
 92. Marshman LA, Jakabek D, Hennessy M, Quirk F e Guazzo EP. Post-traumatic amnesia. *Journal of clinical neuroscience* 2013; 20:1475–81 (ver p. [16](#))
 93. Mathewson KE, Lleras A, Beck DM, Fabiani M, Ro T e Gratton G. Pulsed Out of Awareness: EEG Alpha Oscillations Represent a Pulsed-Inhibition of Ongoing Cortical Processing. *Front. Psychology* 2011 Apr; 2. DOI: [10.3389/fpsyg.2011.00099](#). Available from: [10.3389/fpsyg.2011.00099](#) (ver p. [42](#))

94. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998 Jun; 121:1013–52. DOI: [10.1093/brain/121.6.1013](https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013). Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013> (ver p. 36)
95. Miller LA e Radford K. Testing the effectiveness of group-based memory rehabilitation in chronic stroke patients. *Neuropsychological Rehabilitation* 2014; 24:721–37 (ver p. 126)
96. Miranda PC, Mekonnen A, Salvador R e Ruffini G. The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *Neuroimage* 2013; 70:48–58 (ver p. 89)
97. Monto S, Palva S, Voipio J e Palva JM. Very Slow EEG Fluctuations Predict the Dynamics of Stimulus Detection and Oscillation Amplitudes in Humans. *Journal of Neuroscience* 2008 Apr; 28(33):8268–72. DOI: [10.1523/jneurosci.1910-08.2008](https://doi.org/10.1523/jneurosci.1910-08.2008). Available from: [10.1523/jneurosci.1910-08.2008](https://doi.org/10.1523/jneurosci.1910-08.2008) (ver p. 41)
98. Morales-Quezada L. Noninvasive brain stimulation, maladaptive plasticity, and bayesian analysis in phantom limb pain. *Medical acupuncture* 2017; 29:220–8 (ver p. 47)
99. Mullen T. CleanLine EEGLAB plugin. San Diego, CA: Neuroimaging Informatics Tools and Resources Clearinghouse (NITRC) 2012 (ver p. 97)
100. Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ e Fitzgerald PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122:2384–9 (ver p. 45)
101. Naeser MA, Martin PI, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Bashir S e Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012; 93:S26–S34 (ver p. 43)

102. Nitsche MA e Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology* 2000; 527:633–9 (ver p. 45)
103. Nordvik JE, Schanke AK, Walhovd K, Fjell A, Grydeland H e Landrø NI. Exploring the relationship between white matter microstructure and working memory functioning following stroke: A single case study of computerized cognitive training. *Neurocase* 2012 Apr; 18(2):139–51. DOI: [10.1080/13554794.2011.568501](https://doi.org/10.1080/13554794.2011.568501). Available from: [10.1080/13554794.2011.568501](https://doi.org/10.1080/13554794.2011.568501) (ver p. 28)
104. Nortje J e Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Current opinion in neurology* 2004; 17:711–8 (ver p. 17)
105. Nys GM, Van Zandvoort MJ, De Kort PL, Van Der Worp HB, Jansen BP, Algra A, De Haan EH e Kappelle LJ. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 2005; 64:821–7. DOI: [10.1212/01.WNL.0000152984.28420.5A](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152984.28420.5A) (ver p. 26)
106. Ommaya AK e Gennarelli T. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness: correlation of experimental and clinical observations on blunt head injuries. *Brain* 1974; 97:633–54 (ver p. 17)
107. Outpatient Service Trialist. Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. eng. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; 2003:CD002925. DOI: [10.1002/14651858.CD002925](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002925) (ver pp. 31, 127)
108. Park J, Lee G, Lee SU e Jung SH. The Impact of Acute Phase Domain-Specific Cognitive Function on Post-stroke Functional Recovery. *Ann Rehabil Med* 2016 Apr; 40(2):214. DOI: [10.5535/arm.2016.40.2.214](https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.214). Available from: [10.5535/arm.2016.40.2.214](https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.214) (ver pp. 18, 20)
109. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F e Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28:377–401 (ver p. 46)

110. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M e Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary* 2019; 22:270–82 (ver p. 23)
111. Peat J e Barton B. *Medical statistics: A guide to data analysis and critical appraisal*. John Wiley & Sons, 2008 (ver p. 99)
112. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica: TRB: Test Barcelona Revisado. Elsevier España, 2005 (ver p. 62)
113. Peretti A, Amenta F, Tayebati SK, Nittari G e Mahdi SS. Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of Application. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2017 Apr; 4(2):e7. DOI: [10.2196/rehab.7511](https://doi.org/10.2196/rehab.7511). Available from: [10.2196/rehab.7511](https://doi.org/10.2196/rehab.7511) (ver p. 29)
114. Perianez J, Rios-Lago M, Rodríguez-Sánchez J, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, Quemada J e Barceló F. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of clinical neuropsychology* 2007; 22:433–47 (ver p. 25)
115. Polania R, Nitsche MA e Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature neuroscience* 2018; 21:174–87 (ver p. 129)
116. Ponsford J e Kinsella G. Attentional deficits following closed-head injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1992; 14:822–38 (ver p. 24)
117. Poulin V, Korner-Bitensky N, Dawson DR e Bherer L. Efficacy of executive function interventions after stroke: a systematic review. *Topics in stroke rehabilitation* 2012; 19:158–71 (ver p. 25)

118. Prigatano G. *Clinical Neuropsychology and the Psychological Care of Persons with Brain Disorders*. Oxford University Press, USA, 2019 (ver pp. 26, 27)
119. Prigatano G e Altman I. Impaired awareness of behavioral limitations after traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1990; 71:1058–64 (ver p. 25)
120. Prokopenko S, Mozheyko E, Petrova M, Koryagina T, Kaskaeva D, Chernykh T, Shvetzova I e Bezdenezhnih A. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 325:148–53 (ver p. 126)
121. Reitan RM e Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation (2nd Edition)*. Neuropsychology Press, Tucson, 1993 (ver pp. 60, 62)
122. Renton T, Tibbles A e Topolovec-Vranic J. Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review. *PLoS ONE* 2017 Apr; 12(5):e0177290. DOI: [10.1371/journal.pone.0177290](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177290). Available from: [10.1371/journal.pone.0177290](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177290) (ver p. 19)
123. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen L, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald P, George M 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 IFCN Committee. *Clinical neurophysiology* 2015; 126:1071–107 (ver p. 43)
124. Rufener KS, Ruhnau P, Heinze HJ e Zaehle T. Transcranial random noise stimulation (tRNS) shapes the processing of rapidly changing auditory information. *Frontiers in cellular neuroscience* 2017; 11:162 (ver p. 46)

125. Ruffini G, Fox MD, Ripolles O, Miranda PC e Pascual-Leone A. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *Neuroimage* 2014; 89:216–25 (ver p. 89)
126. Ruffini G, Wendling F, Merlet I, Molaee-Ardekani B, Mekonnen A, Salvador R, Soria-Frisch A, Grau C, Dunne S e Miranda PC. Transcranial current brain stimulation (tCS): models and technologies. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 2012; 21:333–45 (ver pp. 46, 83, 88)
127. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C e Chui H. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2014 Apr; 28(3):206–18. DOI: [10.1097/wad.0000000000000034](https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000034). Available from: [10.1097/wad.0000000000000034](https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000034) (ver p. 21)
128. San-Juan D, López DAE, Gregorio RV, Trenado C, Aragón MFG, Morales-Quezada L, Ruiz AH, Hernandez-González F, Alcaraz-Guzmán A, Ansel DJ et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Brain stimulation* 2017; 10:28–35 (ver p. 46)
129. Satink T, Cup EH, Ilott I, Prins J, De Swart BJ e Nijhuis-Van Der Sanden MW. Patients' views on the impact of stroke on their roles and self: A thematic synthesis of qualitative studies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013; 94:1171–83. DOI: [10.1016/j.apmr.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.011). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.011> (ver p. 26)
130. Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R e Hanslmayr S. EEG alpha synchronization and functional coupling during

- top-down processing in a working memory task. *Human brain mapping* 2005; 26:148–55 (ver p. 129)
131. Schmidt M et al. *Rey auditory verbal learning test: A handbook*. Western Psychological Services Los Angeles, CA, 1996 (ver pp. 61, 62)
132. Schomer DL. *Niedermeyer's Electroencephalography*. Lippincott Williams e Wilkins, 2012 Oct (ver p. 38)
133. Sehm B, Schäfer A, Kipping J, Margulies D, Conde V, Taubert M, Villringer A e Ragert P. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *Journal of neurophysiology* 2012; 108:3253–63 (ver p. 129)
134. Shaw JC. *The Brain's Alpha Rhythms and the Mind*. Chichester, West Sussex, UK: Elsevier, 2003 (ver p. 39)
135. Sigmundsdottir L, Longley WA e Tate RL. Computerised cognitive training in acquired brain injury: A systematic review of outcomes using the International Classification of Functioning (ICF). *Neuropsychological rehabilitation* 2016; 26:673–741 (ver p. 25)
136. Silver JM, McAllister TW e Arciniegas DB. *Textbook of traumatic brain injury*. American Psychiatric Pub, 2018 (ver p. 23)
137. Sinclair KL, Ponsford JL, Rajaratnam SM e Anderson C. Sustained attention following traumatic brain injury: use of the Psychomotor Vigilance Task. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2013; 35:210–24 (ver p. 24)
138. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel A, Vicente Peracho G, Rodríguez Cruz P, Pérez Sánchez J, Díaz Otero F, Vázquez Alén P, Villanueva Osorio J e Gil Núñez A. Clasificación etiológica del ictus isquémico: comparación entre la nueva clasificación A-S-C-O y la clasificación del

- Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2013 Apr; 28(7):417–24. DOI: [10.1016/j.nr1.2012.07.005](https://doi.org/10.1016/j.nr1.2012.07.005). Available from: [10.1016/j.nr1.2012.07.005](https://doi.org/10.1016/j.nr1.2012.07.005) (ver p. 13)
139. Solana J, Cáceres C, García-Molina A, Opisso E, Roig T, Tormos JM e Gómez EJ. Improving Brain Injury Cognitive Rehabilitation by Personalized Telerehabilitation Services: Guttman Neuropersonal Trainer. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 2015 Jan; 19:124–31. DOI: [10.1109/JBHI.2014.2354537](https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2354537) (ver p. 68)
140. Solana J, Cáceres C, García-Molina A, Chausa P, Opisso E, Roig-Rovira T, Menasalvas E, Tormos-Muñoz JM e Gómez EJ. Intelligent Therapy Assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC medical informatics and decision making* 2014 Jul; 14:58. DOI: [10.1186/1472-6947-14-58](https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-58). Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4115474> (ver p. 68)
141. Spikman JM, Boelen DH, Lamberts KF, Brouwer WH e Fasotti L. Effects of a multifaceted treatment program for executive dysfunction after acquired brain injury on indications of executive functioning in daily life. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2010; 16:118 (ver p. 127)
142. Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J e Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 2013; 33:11425–31 (ver p. 45)
143. Steriade M. Impact of Network Activities on Neuronal Properties in Corticothalamic Systems. *Journal of Neurophysiology* 2001 Apr; 86(1):1–39. DOI: [10.1152/jn.2001.86.1.1](https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.1). Available from: [10.1152/jn.2001.86.1.1](https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.1) (ver p. 35)

144. Sun JH, Tan L e Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Annals of Translational Medicine* 2014; 2. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/4339> (ver p. 20)
145. Tang EY, Amiesimaka O, Harrison SL, Green E, Price C, Robinson L, Siervo M e Stephan BC. Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *JAHA* 2018 Apr; 7(2). DOI: 10.1161/jaha.117.006443. Available from: 10.1161/jaha.117.006443 (ver p. 18)
146. Taya F, Sun Y, Babiloni F, Thakor N e Bezerianos A. Brain enhancement through cognitive training: a new insight from brain connectome. *Frontiers in systems neuroscience* 2015; 9:44 (ver p. 128)
147. Tchero H, Tabue Teguo M, Lannuzel A e Rusch E. Telerehabilitation for Stroke Survivors: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res* 2018 Apr; 20(10):e10867. DOI: 10.2196/10867. Available from: 10.2196/10867 (ver p. 29)
148. Teasdale G e Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet* 1974; 304:81–4 (ver p. 16)
149. Teasell R, Hussein N, Viana R, Madady M, Donaldson S, McClure A e Richardson M. Clinician’s Handbook | EBR SR - Evidence-Based Review Of Stroke Rehabilitation. 2016 Apr. Available from: <http://www.ebrsr.com/clinician-handbook> (ver p. 18)
150. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A e Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *Journal of Neuroscience* 2008; 28:14147–55 (ver p. 45)
151. Turkeltaub PE, Eickhoff SB, Laird AR, Fox M, Wiener M e Fox P. Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human brain mapping* 2012; 33:1–13 (ver p. 83)

152. Ustrell-Roig X e Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Revista Española de Cardiología* 2007 Apr; 60(7):753–69. DOI: [10.1157/13108281](https://doi.org/10.1157/13108281). Available from: [10.1157/13108281](https://doi.org/10.1157/13108281) 1 (ver p. 13)
153. Vallat-Azouvi C, Weber T, Legrand L e Azouvi P. Working memory after severe traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2007; 13:770–80 (ver p. 24)
154. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E e Martinerie J. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2:229–39. DOI: [10.1038/35067550](https://doi.org/10.1038/35067550). Available from: <https://doi.org/10.1038/35067550> (ver p. 33)
155. Ven RM van de, Murre JM, Veltman DJ e Schmand BA. Computer-based cognitive training for executive functions after stroke: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience* 2016; 10:150 (ver pp. 25, 127)
156. Wagner T, Valero-Cabre A e Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007; 9:527–65 (ver p. 44)
157. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Psychological Corporation, 1997 (ver pp. 60–62)
158. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics* 1967; 15:70–3 (ver p. 97)
159. Whyte J, Polansky M, Fleming M, Coslett HB e Cavallucci C. Sustained arousal and attention after traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 1995; 33:797–813 (ver p. 24)
160. Wilde EA, Newsome MR, Bigler ED, Pertab J, Merkley TL, Hanten G, Scheibel RS, Li X, Chu Z, Yallampalli R et al. Brain imaging correlates of verbal

- working memory in children following traumatic brain injury. *International journal of psychophysiology* 2011; 82:86–96 (ver p. 18)
161. Wilson M. 19 - How Did We Get from There to Here? An Evolutionary Perspective on Embodied Cognition. *Handbook of Cognitive Science*. Ed. por Calvo P e Gomila A. Perspectives on Cognitive Science. San Diego: Elsevier, 2008 :373–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-046616-3.00019-0>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080466163000190> (ver p. 28)
162. WS MS et al. Self-awareness after traumatic brain injury: A comparison of measures and their relationship to executive functions. *Journal of the International neuropsychological Society* 2003; 9:450–8 (ver p. 25)
163. Yew K e Cheng E. Diagnosis of acute stroke. *American Family Physician* 2015 Apr; 91(8):528–36 (ver p. 11)
164. Yoo C, Yong Mh, Chung J e Yang Y. Effect of computerized cognitive rehabilitation program on cognitive function and activities of living in stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015 Apr; 27(8):2487–9. DOI: [10.1589/jpts.27.2487](https://doi.org/10.1589/jpts.27.2487). Available from: [10.1589/jpts.27.2487](https://doi.org/10.1589/jpts.27.2487) (ver pp. 30, 127, 131)
165. Zec RF, Zellers D, Belman J, Miller J, Matthews J, Ferneau-Belman D e Robbs R. Long-term consequences of severe closed head injury on episodic memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2001; 23:671–91 (ver p. 24)

