



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Identificación de los cambios de patrón de activación
cerebral durante el proceso deglutorio en base a la señal
electroencefalográfica en pacientes con disfagia

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Imaz Higuera, Javier

Tutor/a: Garcia Casado, Francisco Javier

Cotutor/a: Prats Boluda, Gema

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

“A mi familia, que me inculcó el gen trabajador.

A mis tutores y al equipo médico, que expresaron mi talento.

A mi ‘jefa’, Marta, y a ‘Javi’, que han sido un modelo a seguir.

A mis compañeros, que me tentaron cada día y me animaron cuando no pude.”

RESUMEN

La disfagia es la incapacidad o dificultad de ingerir alimentos o líquidos y suele tener origen neurológico. El presente trabajo fin de máster enmarca en el proyecto “Exploración de la capacidad de evaluación de la disfagia neurógena por ictus mediante electroencefalografía y electromiografía” realizado por el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería en colaboración con dos hospitales de la Comunidad Valenciana.

Concretamente se lleva a cabo un estudio exploratorio de señales electroencefalográficas (EEG) para la disfagia neurógena. Para ello se genera una base de datos de registros de EEG con 21 jóvenes sanos y 13 pacientes con disfagia neurógena. Las señales son procesadas mediante el uso de la técnica *multivariate variational mode decomposition*. Se identifican las fuentes corticales mediante la estimación de la norma mínima (MNE). Con el atlas de Brodmann, se calcula el Potencial de Acción Evocado (ERP), de cada zona cerebral involucrada en la deglución y el promedio del ERP de cada grupo (grand ERP). Se identifica la secuencia de activación de las distintas regiones cerebrales en sujetos sanos y patológicos, y se cuantifica la variabilidad morfológica inter e intra paciente de los ERP de las diferentes zonas, computando el coeficiente de correlación no lineal. Finalmente, se estudia la conectividad cerebral mediante Phase Locking Value (PLV) comparando el reposo con las distintas fases de la actividad deglutoria.

Los resultados revelan diferencias entre los grupos en zonas características como la frontal, la motora y la parietal superior. Se muestran activaciones sincronizadas de la red frontal-parietal y la cíngulo-opercular, manifestando diferencias entre los grupos a nivel temporal en su activación y en su intensidad. Estos hallazgos sirven para entender mejor el funcionamiento del cerebro durante el proceso deglutorio normal y disfágico. La continuación del proyecto prevé obtener herramientas que ayuden al diagnóstico precoz de la disfagia y su seguimiento.

Palabras Clave: electroencefalografía, disfagia neurógena, deglución, áreas cerebrales, secuencia activación, ERP, biomarcadores, conectividad.

RESUM

La disfàgia és la incapacitat o dificultat d'ingerir aliments o líquids i sol tindre origen neurològic. El present treball fi de màster s'emmarca en el projecte "Exploració de la capacitat d'avaluació de la disfàgia neurògena per ictus per mitjà d'electroencefalografia i electromiografia" realitzat pel Centre d'Investigació i Innovació en Bioenginyeria en col·laboració amb dos hospitals de la Comunitat Valenciana.

Concretament es du a terme un estudi exploratori de senyals electroencefalogràfics (EEG) per a la disfàgia neurògena. Per a això es genera una base de dades de registres d'EEG amb 21 joves sans i 13 pacients amb disfàgia neurògena. Els senyals són processats per mitjà de l'ús de la tècnica multivariate variational mode decomposition. S'identifiquen les fonts corticals per mitjà de l'estimació de la norma mínima (EMD). Amb l'atles de Brodmann, es calcula el Potencial d'Acció Evocat (ERP) de cada zona involucrada en la deglució i el valor mitjana (grand ERP) per grup. S'identifica la seqüència d'activació de les distintes regions cerebrals en subjectes sans i patològics, i es quantifica la variabilitat morfològica inter i intra pacient dels ERP de les diferents zones, computant el coeficient de correlació no lineal. Finalment, s'estudia la connectivitat cerebral per mitjà de Phase Locking Value (PLV) comparant el repòs amb les diferents fases de l'activitat deglutòria.

Els resultats revelen diferències entre els grups en zones característiques com la frontal, la motora i la parietal superior. Es mostren activacions sincronitzades de la xarxa frontal-parietal i la cíngol-opercular, manifestant diferències entre els grups a nivell temporal en la seua activació i en la seua intensitat. Estes troballes servixen per a entendre millor el funcionament del cervell durant el procés deglutori normal i disfàgic. La continuació del projecte preveu obtindre ferramentes que ajuden al diagnòstic precoç de la disfàgia i el seu seguiment.

Paraules Clau: electroencefalografia, disfàgia neurògena, deglució, àrees cerebrals, seqüència activació, ERP, biomarcadors, connectivitat.

ABSTRACT

Dysphagia is the inability or difficulty in swallowing food or liquids and is usually of neurological origin. This master's thesis is part of the project entitled "Exploration of the ability to assess neurogenic dysphagia due to stroke using electroencephalography and electromyography" conducted by the Center for Research and Innovation in Bioengineering in collaboration with two hospitals in the Valencian Community.

Specifically, an exploratory study of electroencephalographic (EEG) signals for neurogenic dysphagia is conducted. For this purpose, a database of EEG recordings is generated with 21 healthy young people and 13 patients with neurogenic dysphagia. The signals are processed using the multivariate variational mode decomposition technique. Cortical sources are identified by estimating the minimum norm (MNE). With the Brodmann atlas, the Evoked Action Potential, ERP, of each area involved in the swallowing process and the grand ERP of each group are calculated. The activation sequence of the different brain regions in healthy and pathological subjects is identified, and the inter- and intra-patient morphological variability of the ERP of the different areas is quantified, computing the non-linear correlation coefficient. Finally, brain connectivity is studied by Phase Locking Value (PLV) comparing rest with the different phases of swallowing activity.

The results reveal differences between groups in characteristic areas such as frontal, motor, and superior parietal. Synchronized activations of the frontal-parietal and cingulo-opercular networks are shown, manifesting differences between groups at the temporal level in their activation and intensity. These findings serve to better understand the functioning of the brain during the normal and dysphagic swallowing process. The continuation of the project plans to obtain tools that will help in the early diagnosis of dysphagia and its follow-up.

Keywords: electroencephalography, neurogenic dysphagia, swallowing, brain areas, activation sequence, ERP, biomarkers, connectivity.

CONTENIDO

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	4
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE	6
1. El proceso deglutorio	6
1.1. Estudio de los diversos mecanismos:.....	6
1.2. Sistema de cavidades y válvulas.....	7
1.3. Control neural de la deglución	10
1.4. Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio	11
2. La disfagia	18
2.1. Etiología.....	19
2.2. Prevalencia y coste sanitario	20
2.3. Diagnóstico.....	20
2.4. Cuidados y tratamiento.....	23
3. Electroencefalografía (EEG).....	24
3.1. Sistema de registro.....	25
3.2. Artefactos e Interferencias.....	27
3.3. Análisis característico	29
4. Localización de fuentes corticales.....	35
4.1. Modelado de fuentes	35
4.2. Modelo directo.....	37
4.3. Estimación de las fuentes, problema inverso	37
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS.....	43
CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	44
1. Base de datos	44
1.1. Reclutamiento y valoración de pacientes	44
1.2. Protocolo de adquisición.....	47
2. Análisis de datos.....	49
2.1. Preprocesado y atenuación de interferencias	49
2.2. Localización de fuentes corticales.....	52
2.3. Identificación del patrón común	53

2.4. Conectividad.....	57
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	62
1. Base de datos	62
2. Secuencia de activación: Grand ERP	65
3. Indicador Variabilidad	79
3.1. Intrasujeto	79
3.2. Intersujeto	81
4. Conectividad.....	84
4.1. Alfa 2.....	84
4.2. Beta 1	88
4.3. Beta 2	91
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	94
CAPÍTULO 7. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS.....	96
CAPÍTULO 8. ANEXOS.....	97
1. ANEXO: CDR	97
2. ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO	99
CAPÍTULO 9. REFERENCIAS.....	100
PRESUPUESTO	
CAPÍTULO 1. NECESIDAD DEL PRESUPUESTO	111
CAPÍTULO 2. CONTENIDO DEL PRESUPUESTO	111
1. COSTES PARCIALES	111
1.1. Cuadro de precios: Mano de obra.....	111
1.2. Cuadro de precios: Fungibles	112
1.3. Cuadro de precios: Hardware	113
1.4. Cuadro de precios: Software	114
2. COSTE TOTAL.....	114

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La disfagia es la incapacidad o dificultad de ingerir alimentos o líquidos. La etiología de la disfagia es muy variable, desde atrofia muscular hasta complicaciones neurológicas. En este proyecto nos centraremos en estudiar la disfagia neurógena, puesto que es muy común en pacientes con accidente cerebrovascular, con una prevalencia entre el 28 y el 73 % (Lendínez-Mesa et al., 2014). Los pacientes afectados tienen un riesgo 4 veces mayor de neumonía por aspiración, sufren con mayor frecuencia una discapacidad grave a largo plazo y manifiestan una mortalidad significativamente mayor (Joundi et al., 2017). Por otro lado, la capacidad diagnóstica de las técnicas convencionales es muy limitada, con lo que el infradiagnóstico (Sánchez-Sánchez et al., 2021) y la mortalidad aumentan significativamente (Cocho et al., 2017). Esto ha incitado el desarrollo del proyecto de investigación en el que se incluye este trabajo fin de máster.

El proyecto zarpa con la publicación del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) junto al Grupo de investigación e Innovación Biomédica del Instituto Tecnológico Metropolitano de Medellín, ITM, Colombia; llamada "*Directed Functional Coordination Analysis of Swallowing Muscles in Healthy and Dysphagic Subjects by Surface Electromyography*" (Ye-Lin et al., 2022). Estudian la coordinación funcional de los músculos deglutorios en pacientes sanos y disfágicos mediante electromiografía.

A continuación, en 2021, a manos del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) de la Universidad Politécnica de Valencia (UPV), se desarrollan los trabajos fin de grado de (Tomás et al., s. f.) y (Moya, 2021). En ellos se desarrolla el diseño e integración de un sistema de registro multimodal electroencefalográfico (EEG) y electromiográfico (EMG), se genera una base de datos a partir de sujetos sanos jóvenes (24 ± 2 años) y se desarrollan métodos de procesamiento y minimización de interferencias en las señales EEG, junto con un análisis inicial de la secuencia temporal de activación cerebral con la deglución.

Ya en 2022, gracias a la coordinación mediante el programa POLISABIO con miembros de la UPV y clínicos de los Hospitales la Pedrera (HLP) y Pare Jofré (HPJ), se inicia un estudio observacional, prospectivo, de medidas repetidas de pruebas diagnósticas y de carácter multicéntrico. En él se pretende aumentar la base de datos sobre sujetos sanos recogida por el Ci2B y recoger registros sobre pacientes con disfagia neurógena en los centros clínicos comentados. Dentro del proyecto, y durante el mismo año 2022, se empieza el desarrollo de dos trabajos fin de máster y una tesis doctoral de carácter clínico.

El presente trabajo se encarga de la recolección de registros clínicos y de completar la base de datos inicial. Partiendo del sistema de adquisición de datos ya disponible en el grupo, se adapta el protocolo de registro y los posibles cambios de herramientas asociadas a la situación clínica de los pacientes con disfagia. Con ello, se genera una base de datos de registros multimodales de EEG/EMG en pacientes con disfagia, incluyendo los datos clínicos relevantes para el estudio. A continuación, se realizará el preprocesado de la señal EEG para la minimización de las interferencias fisiológicas (ocular, muscular) y/o artefactos de movimiento.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

Además, estudia las diferencias en la activación cortical entre grupos sanos y con disfagia neurógena. Se computará el potencial evocado deglutorio y se identificarán los posibles cambios en el patrón de activación cerebral. Se cuantificará la diferencia del potencial evocado de cada individuo con la media del potencial evocado poblacional deglutorio de los sujetos sanos, teniendo en cuenta la información espacial.

Asimismo, se realizará el análisis preliminar de la conectividad funcional de las épocas de interés (antes y después del evento), determinando las conexiones estadísticamente significativas entre post-evento (durante deglución) y pre-evento.

El proyecto general consiste en ofrecer un nuevo método diagnóstico y la evaluación más precisa de los pacientes en entornos donde no se dispone de servicios de radiología (ej.: clínicas de neurorrehabilitación ambulatoria, gabinetes de logopedia, etc.), y la capacidad de identificar específicamente las técnicas de rehabilitación de la disfagia que pueden ser más efectivas para cada paciente. Específicamente, se intenta determinar si la inclusión del EEG y EMG en la evaluación de los pacientes con disfagia secundaria al ictus sería una forma sencilla, barata, no invasiva, accesible, y sobre todo específica y cuantificable de conocer la situación clínica del paciente, frente a otras pruebas actuales que dan información cualitativa de la misma. El conjunto supondría una mejora de la salud física y mental, el grado de independencia y la reducción de comorbilidades. Además, no solo ayudaría a descongestionar los servicios sanitarios, sino que supondría un impacto positivo en el entorno familiar y social del paciente.

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

1. El proceso deglutorio

El mecanismo de la deglución humana es un proceso muy complejo y eficiente que puede ser afectado por diversos desordenes. Múltiples estructuras anatómicas se coordinan para realizarlo, siendo en parte un mecanismo voluntario, y en parte automático. Con objeto de diseñar nuevas pruebas diagnósticas es importante conocer el proceso anátomo-fisiológico, y cuál es la fisiopatología de los diferentes desordenes que puede sufrir.

1.1. Estudio de los diversos mecanismos:

Normalmente la acción deglutoria se divide en tres fases funcionales, aunque en otras clasificaciones hasta describen cuatro fases (Dodds et al., 1990), pues añaden una primera fase preparatoria anterior a la introducción del bolo. El presente trabajo se centra en las tres siguientes:



Figura 1: Fases del proceso deglutorio

Aunque es una clasificación muy práctica, se debe enfatizar que todas las fases están conectadas funcionalmente y que la disfuncionalidad de una fase afectará a todas las demás.

1.1.1. Fase oral

Esta fase comienza con la introducción del alimento en la cavidad bucal y tiene como objetivo generar un bolo. El proceso varía según la sustancia ingerida, puesto que si son sustancias sólidas serán trituradas mediante la masticación de forma voluntaria y humedecidas y/o disueltas mediante la salivación de forma involuntaria, mientras que para la ingestión ingesta de líquidos es prácticamente un proceso involuntario.

Tras la preparación inicial, se propulsa el bolo hacia la base de la lengua mediante movimientos coordinados de la mandíbula, los labios, la lengua, las mejillas y el paladar. Coordinadamente con la llegada del bolo a la base lingual, esta se eleva para presionar el bolo contra el paladar

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

duro, que desplaza el bolo hacia el istmo de las fauces, disparando la fase refleja, que asegura la progresión del bolo protegiendo las vías respiratorias al bloquear el conducto nasofaríngeo mediante el paladar blando. De esta forma, el bolo se desplaza a la laringofaringe, empezando la siguiente fase.

1.1.2. Fase faríngea

La fase faríngea es refleja, es decir, completamente involuntaria. Durante la fase, el bolo es impulsado hacia el esófago a través del esfínter esofágico superior (EES). Esta fase es crítica debido a la posibilidad de que el bolo se introduzca en vías respiratorias a través de la epiglotis hacia la laringe. Como veremos posteriormente, existen otros músculos que, junto a la epiglotis, se coordinan para evitar el paso del bolo hacia las vías aéreas.

1.1.3. Fase esofágica

Gracias a las contracciones musculares de la fase faríngea, el bolo alcanza el EES en posición relajada, entrando al tracto esofágico. Los movimientos peristálticos impulsarán al bolo hacia el estómago. Al llegar al final del mismo, el esfínter esofágico inferior se encuentra cerrado para impedir reflujos gástricos, que se abre al detectar la presencia del bolo con ayuda de la gravedad.

1.2. Sistema de cavidades y válvulas

Otra forma de aproximar el estudio de la deglución se realiza mediante la observación del conjunto de cámaras y válvulas implicadas en el proceso. El bolo se traslada de una cavidad a otra a través de una serie de válvulas. Los músculos son responsables de comprimir y expandir las cavidades y de abrir y cerrar las válvulas (observar la Figura 2). El propósito funcional de este sistema es modificar las presiones de las zonas de tal forma que el bolo sea propulsado desde las cámaras de alta presión a las de baja, consiguiendo trasladar el bolo al estómago.

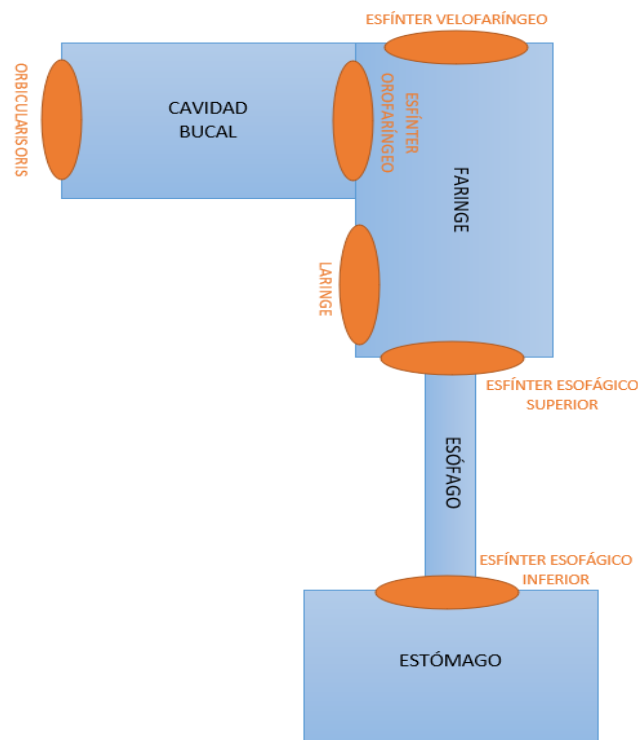


Figura 2: Sistema de cavidades y válvulas. (Elaboración propia)

INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

A continuación, se recogen los músculos responsables de la compresión de las diferentes cavidades y válvulas según (Wijting, 2005). Las acciones se recogen cronológicamente conforme al orden en el que ocurre el proceso de la deglución



Sello labial

- Acción: cerrado bucal
- Músculo: orbicularis oris
- Propósito: cerrar cavidad bucal para mantener la presión



Cavidad bucal

- Acción: contracción de la eslinga Y compresión de la cámara
- Músculos: orbicularis oris, buccinador, constrictor superior faríngeo
- Propósito: crea presión positiva en la cavidad bucal



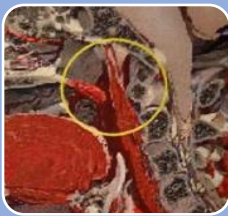
Base lingual

- Acción: retracción de la base lingual
- Músculos: estilgloso, constrictor superior faríngeo, hyo- & palatogloso
- Propósito: crea rpresión positiva en la cavidad faríngea, movimiento que propulsa el bolo.



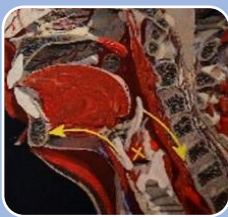
Sellado orofaríngeo

- Acción: Base de la lengua sella la válvula orofaríngea
- Músculos: Músculos linguales intrínsecos y extrínsecos, palatogloso, estilofaríngeo.
- Propósito: cerrar la puerta orofaríngea para mantener las presiones



Esfíner velofaríngeo

- Acción: apertura y cerrado velofaríngeo
- Músculos: elevador del velo del paladar, constrictor superior faríngeo
- Propósito: cierra la cámara faríngea para mantener la presión



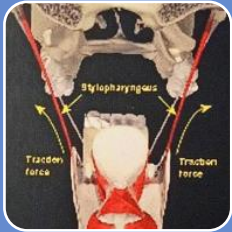
Esfínter Laríngeo

- Acción: excursión hyolaríngea, inversion y deflexión epíglota, aducción cuerdas vocales.
- Músculos: cuatro suprahiodeos y cuatro infrahiodeos, aritenoepiglótico y tiroepiglótico, y los aductores de las cuerdas vocales.
- Propósito: cerrar el vestíbulo laríngeo para proteger las vías aéreas.



Excursión hiolaríngea

- Acción: complejos movimientos hiolargíneos en dirección superior y frontal. 1) hioide mueve superiormente; 2) hioide se mueve anteriormente y 3) hioide y tiroideos se aproximan.
- Músculos: suprahioideos e infrahioideos
- Propósito: Cierran el vestíbulo laríngeo para proteger las vías aéreas y abren el esfínter esofágico superior.



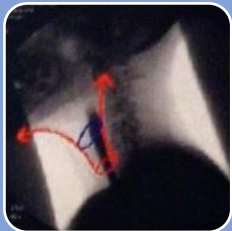
Expansión hipofaríngea

- Acción: distensión espacial hipofaríngea
- Músculos: estilofaríngeo.
- Propósito: decrecer la presión en el espacio hipofaríngeo.



Compresión cámara faríngea:

- Acción: la faringe exprime lateralmente, y se acorta
- Músculos: constrictores faríngeos (superior, medio e inferior), estilofaríngeo, salpigofaríngeo y palatofaríngeo.
- Propósito: incrementa la presión en la cámara faríngea y asiste a la apertura del esfínter esofágico superior.



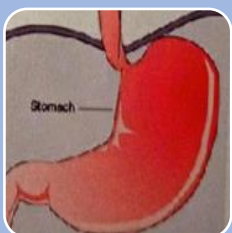
Sellado del esfínter esofágico superior

- Acción: La válvula se relaja, se abre y finalmente se cierra.
- Músculo: Cricofaríngeo, supra e infrahioideos, acortadores faríngeos
- Propósito: Control el acceso al tracto esofágico



Compresión de la cámara esofágica

- Acción: Movimientos peristálticos esofágicos
- Músculos: Musculatura esofágica.
- Propósito: Crea presión positiva en el tracto para mover al bolo hacia el estómago.



Sellado esfínter esofágico inferior

- Acción: La válvula se relaja, se abre y finalmente se cierra.
- Músculos: Esfínter esofágico superior.
- Propósito: Controla el acceso al estómago.

1.3. Control neural de la deglución

En el pasado, la deglución se consideraba una acción automática. Sin embargo, hoy en día se conoce que la deglución es un proceso complejo que consiste en una respuesta provocada por un patrón de activación. El sistema de control deglutorio es un complejo formado por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Los centros de control implicados que colaboran entre sí son:

- El córtex, responsable del inicio de la deglución. Se verá en profundidad en el apartado 1.4: “Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio”
- El tronco encefálico, traductor e integrador de la información obtenida por vías eferentes y aferentes, además controla los movimientos reflejos sin ayuda del córtex.
- La periferia, inervación motora y sensitiva, encargados de la realimentación de información derivada de los sistemas musculares durante la acción.

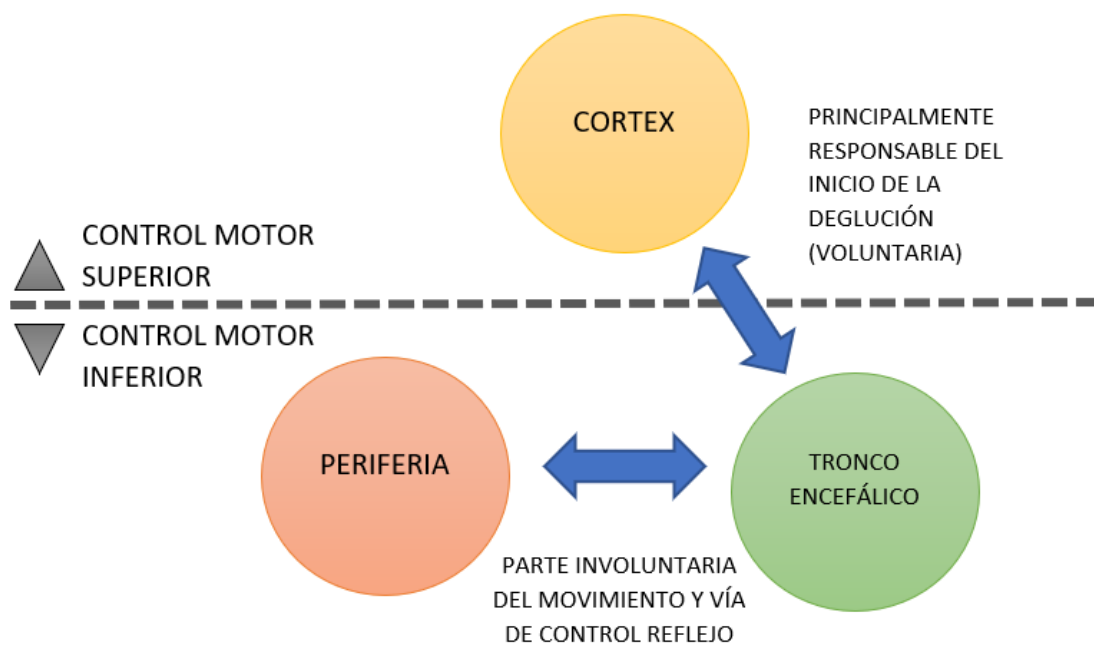


Figura 3: Sistema de control nervioso (Elaboración propia)

En general las áreas corticales y subcorticales del cerebro son responsables del inicio voluntario de la deglución.

En paralelo se iniciará el control involuntario por las áreas tronco-encefálicas implicadas, situadas en la región dorsal dentro del núcleo del tracto solitario, así como en la región ventral en torno al núcleo ambiguo. Cualquiera de las dos regiones coordina el trago (fase faríngea y esofágica). Concretamente controlarán las contracciones del músculo estriado involucrado en el proceso deglutorio (faringe, esfínter superior esofágico y el cuerpo esofágico proximal) mediante el nervio glosofaríngeo (CN IX) y el nervio vago (CN X). Los nervios, que conectan los núcleos encefálicos con el músculo estriado están en constante activación, mandando potenciales de acción a sus extremos que general una contracción programada por una activación secuencial del sistema nervioso.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

La inhibición de estas descargas continuadas supone la relajación muscular. Se efectúa mediante el músculo liso del esófago que está inervado por neuronas pertenecientes a la vía vagal mediante la sinapsis con las fibras nerviosas del plexo mientérico.

En resumen, aunque gran parte de la deglución se regula mediante control de núcleos involuntarios, la iniciación de la deglución corresponde a un movimiento voluntario que involucra a la corteza motora cerebral (Miller, 1982).

1.4. Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio

Desde finales de los 40 existen estudios que abordan la localización de la actividad cerebral durante la deglución. Mediante la estimulación intracraneal por medio de electrodos, se ha generado la acción deglutoria en humanos, estimulando ambos hemisferios cerebrales (Fleming, 1938; Woolsey et al., 1979), confirmando la bilateralidad en la acción. Estudios análogos se han realizado sobre animales (Sumi, 1969), observando resultados similares. Gracias al estudio de (Fleming, 1938), se observó que la activación cortical pertenece a la cara de la zona antero-caudal del córtex motor primario.

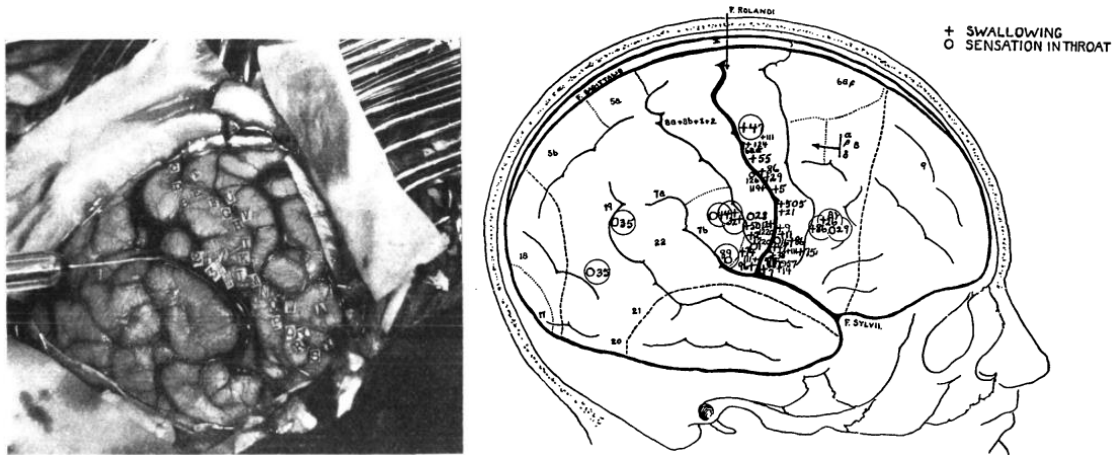


Figura 4: córtex cerebral durante la operación (izquierda). Zonas que estimulan la deglución y la sensación en la garganta (derecha). (Fleming, 1938),

La representación neuroanatómica de las regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio ha sido confirmada a posteriori mediante técnicas de imagen médica. Entre los estudios destacan la estimulación magnética transcraneal (EMT) (Hamdy et al., 1996), imagen por resonancia magnética funcional (Hamdy et al., 1999) y mediante tomografía por emisión de positrones (PET) (Harris et al., 2005). Para facilitar la descripción y el entendimiento de la sección, se representan diferentes vistas cerebrales y su relación con atlas corticales como Brodmann (BA):

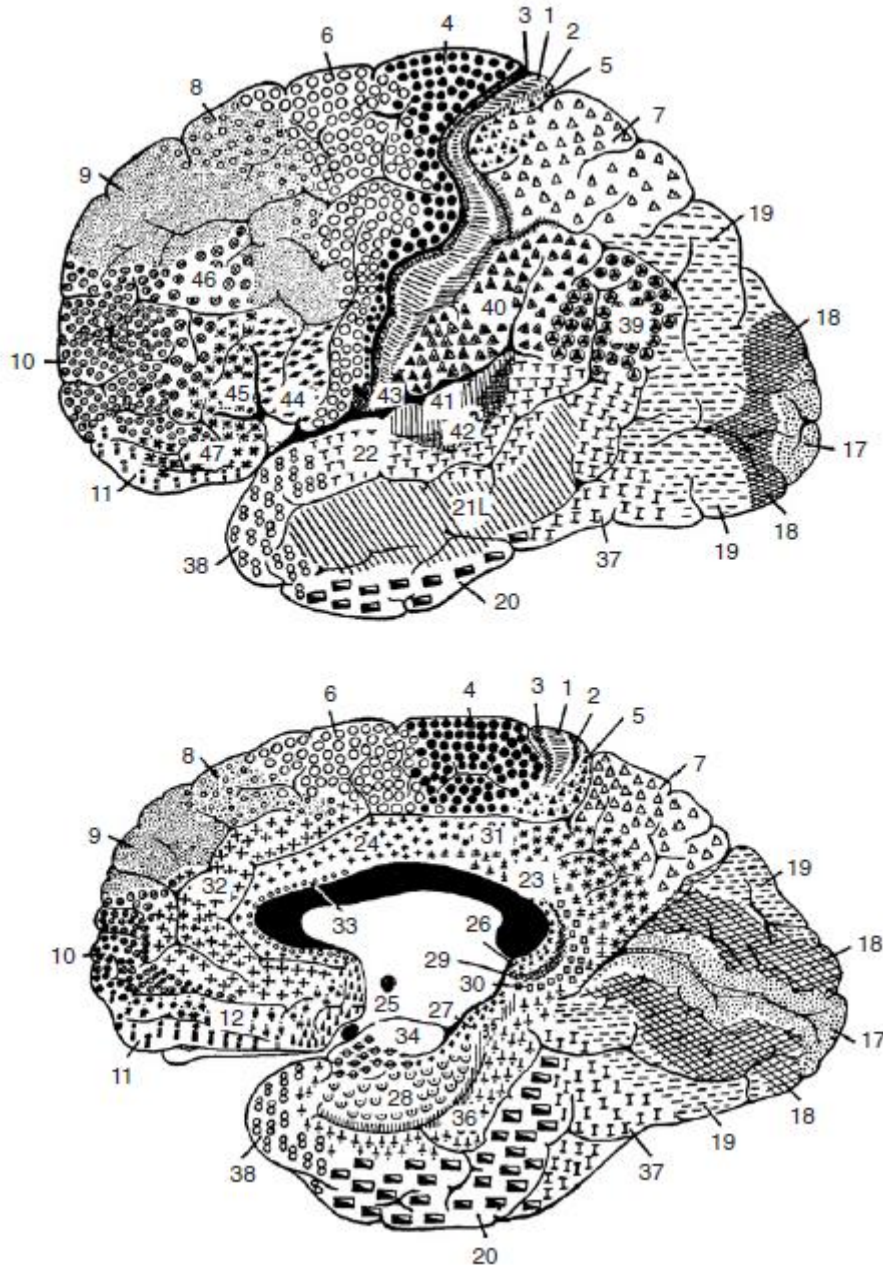


Figura 5: Mapa citoarquitectónico de Brodmann del cortex humano. (Zilles, 2018)

Las técnicas de imagen tienen gran resolución espacial, a costa de una reducida resolución temporal (entre 1 a 10s). Es por ello por lo que se recogen las áreas de activación, sin una secuenciación precisa. En general, la activación cortical durante la deglución es de carácter multidimensional, es decir, varias áreas intervienen en el proceso. Entre ellas se encuentra al centro motor, sensorial y de atención.

Véase las zonas que presentan mayores cambios de activación:

Cíngulo anterior, prefrontal del córtex y opérculo frontal (BA10 y 32)

Son subzonas de la corteza prefrontal, la más desconocida y extensa. La corteza prefrontal se caracteriza por estar involucrada en muchos procesos cognitivos de carácter superior o complejo, es decir, patrones como la toma de decisiones, el razonamiento, el desarrollo de la personalidad y la cognición social. Es interesante destacar su amplia conectividad con las

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

regiones subcorticales (cuerpo amigdalino, el hipotálamo, el mesencéfalo y el puente), las cuales están altamente involucradas en el proceso de la deglución como vimos en el apartado 1.3 de la introducción.

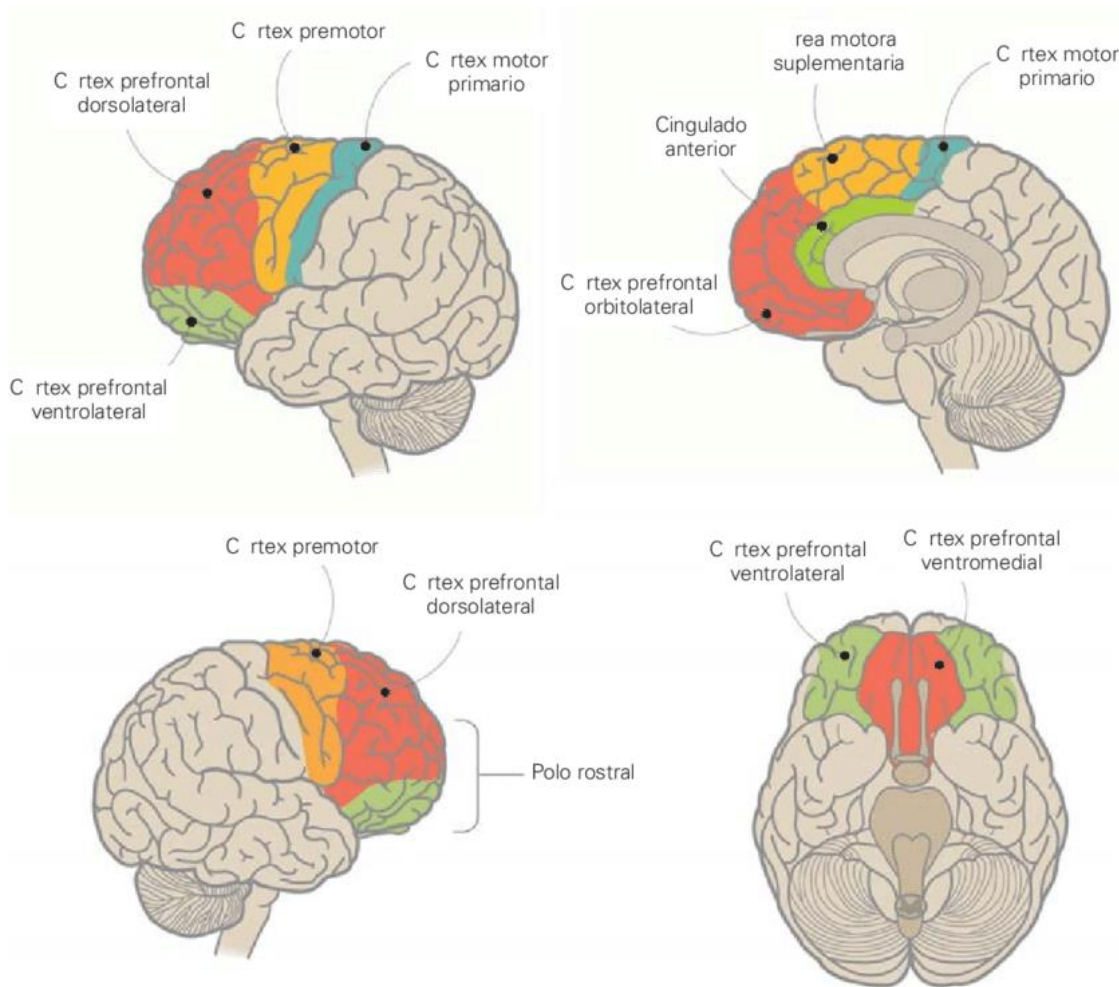


Figura 6: Subzonas de la corteza frontal. (Tirapu Ustárroz et al., 2008)

Específicamente, la subzona a la que pertenece el cíngulo anterior (BA32) – la región prefrontal medial – participa en procesos como la motivación y concentración, la memoria espacial, la **coordinación de movimientos autoiniciados** y la coordinación manual. Además, algunos estudios involucran la corteza cingular con la percepción del **dolor**, mientras que la ventromedial (BA10) está más implicada en la **toma de decisiones** y la memoria. (Fuster, 2009)

La zona prefrontal orbitaria también se relaciona con la deglución gracias a la amplia conectividad que tiene con el hipotálamo. Adquiere importancia en la regulación de la **sensación de recompensa al comer**. Además, es capaz de ignorar distracciones y ayudar a mantener la atención en ciertas tareas (función importante y necesaria para la metodología del proyecto). (Fuster, 2009)

Ínsula anterior (BA13)

La ínsula es un lóbulo de forma triangular que se encuentra rodeado por surcos, que definen el opérculo cerebral: el opérculo frontal, parietal y temporal. Si retraemos este opérculo se observa la ínsula. Ésta se divide en varias subsecciones, el surco central, la porción anterior y la porción posterior. Estas a su vez se pueden subdividir en porciones más pequeñas. La ínsula está

conectada con el neocórtex, los ganglios basales, el tálamo y el sistema límbico, por lo que se trata de un lóbulo con amplia conectividad e involucrado en múltiples funciones.

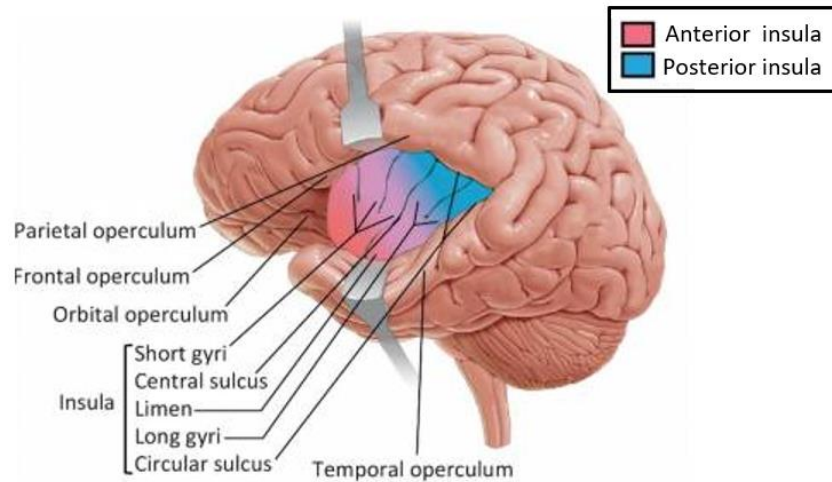


Figura 7: Neuroanatomía de la insula. (Operative Neurosurgery, s. f.)

El lóbulo insular interviene en los sentidos gustativo, olfativo, auditivo y vestibular, en la integración motora y en la planificación motora del habla (Duffau et al., 2000; Signorelli et al., 2010). Existen pruebas considerables de la implicación de la insula como área somestésica, incluyendo un papel importante en el procesamiento de las entradas nociceptivas. Las técnicas de neuroimagen han relacionado el lóbulo durante el proceso deglutorio (Yang et al., 2016). Además, se relaciona con la conciencia y desempeña un papel en diversas funciones generalmente vinculadas a la emoción o a la regulación de la homeostasis del organismo (Terasawa et al., 2015).

Córtex premotor (BA6 Y 44)

Anterior a la corteza motora primaria en la circunvolución precentral se encuentra el área o corteza premotora (BA6) y la corteza motora suplementaria. Las neuronas pertenecientes a esta área premotora influyen en el comportamiento motor a través de conexiones recíprocas con la corteza motora primaria y también, a través de axones que se proyectan por las vías corticobulbares y corticoespinales para influir en circuitos locales y las propias neuronas motoras del tronco cerebral y la médula. Así mismo, reciben información de la corteza sensorial, el tálamo y los ganglios basales, por lo que juegan un papel importante en la iniciación y secuenciación de los movimientos.

Las funciones del córtex premotor las podemos dividir en dos, según pertenezcan a la parte lateral o medial del mismo. La zona lateral (BA44) produce respuestas vinculadas temporalmente a la ocurrencia del movimiento, su actividad destaca enormemente cuando se realizan movimientos condicionados a una tarea. Gracias a experimentos con animales, hoy en día se conoce que la zona premotora codifica la voluntad de producir un movimiento y parece estar especialmente involucrada en la selección de movimientos basado en eventos externos (Purves & Williams, 2001). La zona medial de la corteza premotora también media la selección de movimientos. Sin embargo, parece que se especializa en iniciar movimientos especificados por señalización interna y no externa, es decir, cuando el ejercicio se inicia por voluntad propia

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

y no por una instrucción externa. Es por ello por lo que durante la deglución se espera que se active más la zona lateral que la medial.

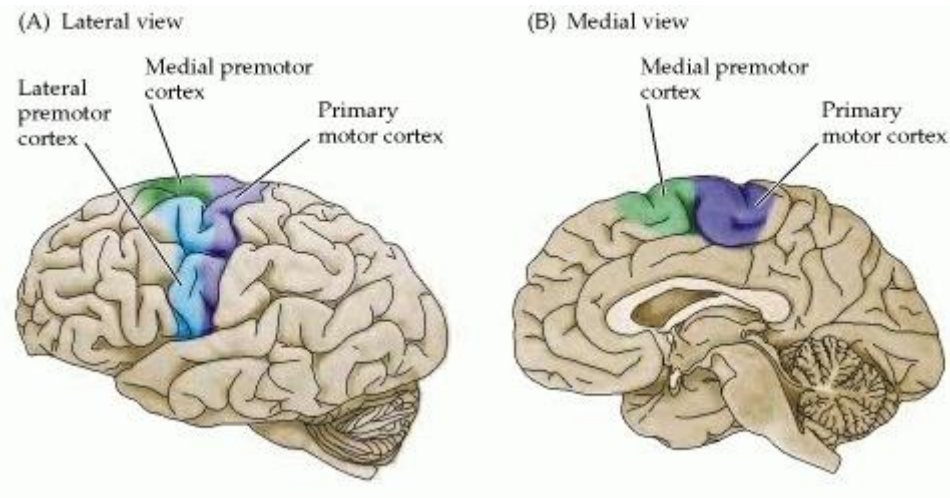


Figura 8: La corteza motora primaria y el área premotora en la corteza cerebral humana, vistas lateral (A) y medial (B). El córtex motor primaria está situado en la circunvolución precentral; el área premotora es más rostral (Purves & Williams, 2001).

Corteza motora primaria (BA4)

El córtex motor primaria puede distinguirse de las áreas "premotoras" adyacentes tanto desde el punto de vista citoarquitectónico (es el área 4 en la nomenclatura de Brodmann) como por la baja intensidad de corriente necesaria para provocar movimientos mediante estimulación eléctrica en esta región. El bajo umbral para provocar movimientos es un indicador de una vía relativamente amplia y directa desde el área primaria hasta las neuronas motoras inferiores del tronco cerebral y la médula espinal.

Mediante estimulación eléctrica de la corteza motora primaria el neurocirujano Wilder Penfield, comprobó que, al estimular determinadas zonas, la musculatura correspondiente se contrae. Es decir, descubrió el mapa cerebro-espacial de la musculatura corporal. Las zonas que requieren mayor control motor precisan de una mayor área cerebral, como se puede observar en la Figura 9. Sin embargo, estudios recientes han comprobado que la activación neuronal de una zona no representa el control de un músculo en particular, sino que las conexiones dentro del córtex motor crean conjuntos de neuronas que coordinan el patrón de disparo en la población de células de la espina dorsal que, en última instancia, generan un movimiento determinado (Barinaga, 1995).

INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

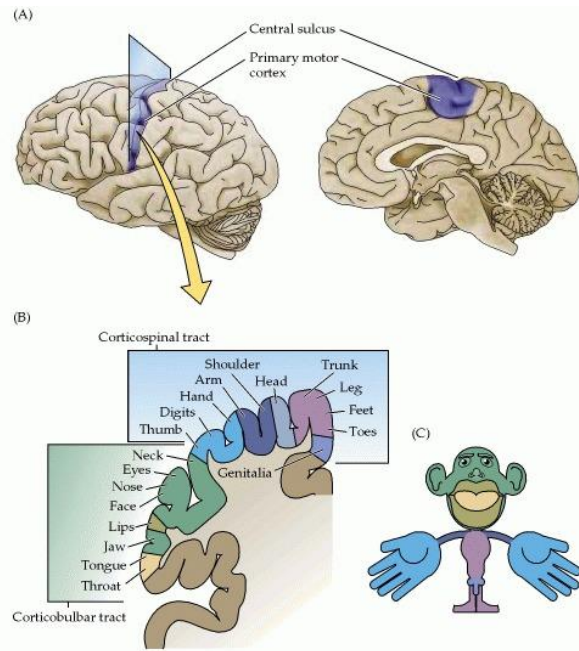


Figura 9: Mapa topográfico de la musculatura corporal en la corteza motora primaria. (A) Localización de la corteza motora primaria en el giro precentral. (B) Sección a lo largo del giro precentral, que ilustra la organización somatotópica de la corteza motora. (C) Dibujo del homínido construido sobre la base de dicho mapa. (Purves & Williams, 2001).

Córtex sensoriomotor caudalado (BA1, 2, 3)

La corteza somatosensorial se encuentra en el lóbulo parietal y se divide en dos regiones principales: la corteza somatosensorial primaria y la corteza somatosensorial secundaria. La corteza somatosensorial primaria (áreas de Brodmann 1, 2, 3) se encuentra en la circunvolución retrocentral, justo detrás del surco central. Esta área recibe información sensorial de regiones específicas del cuerpo asociadas con regiones específicas de la corteza.

Al igual que el control motor en la corteza motora primaria, las neuronas en la corteza somatosensorial primaria forman un mapa sensorial del cuerpo llamado cerebro sensorial.

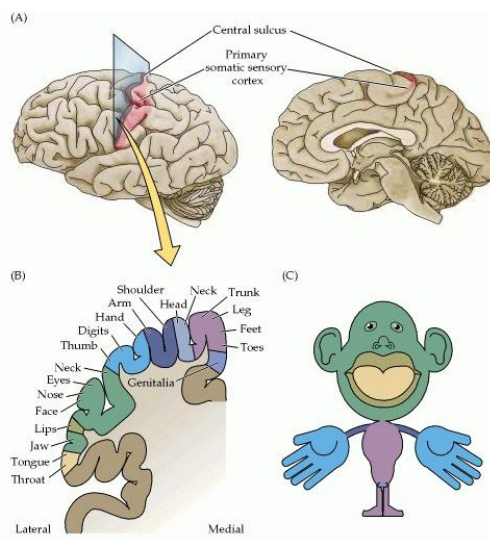


Figura 10: Mapa topográfico de la corteza sensorial. (A) Diagrama que muestra la región de la corteza humana de la que se registra la actividad eléctrica tras la estimulación mecánicosensorial de diferentes partes del cuerpo. (B) Diagrama a lo largo del plano en (A) que muestra la representación somatotópica de las partes del cuerpo de medial a lateral. (C) Dibujo del homínido construido sobre la base de dicho mapa. (Purves & Williams, 2001).

Córtex parietal anterolateral y posterior (BA7)

Como hemos comentado anteriormente el lóbulo parietal contiene a la corteza sensorial primaria. También es importante su activación en la zona posterior, que se requiere para la coordinación visual y motora (BA7); y posterior, sobre el giro supramarginal, utilizada en la percepción y el procesamiento del lenguaje y el habla (BA40). Otras áreas son: BA39, para la lectura, generación de oraciones, matemáticas; BA5, que funciona como asociación somatosensitiva.

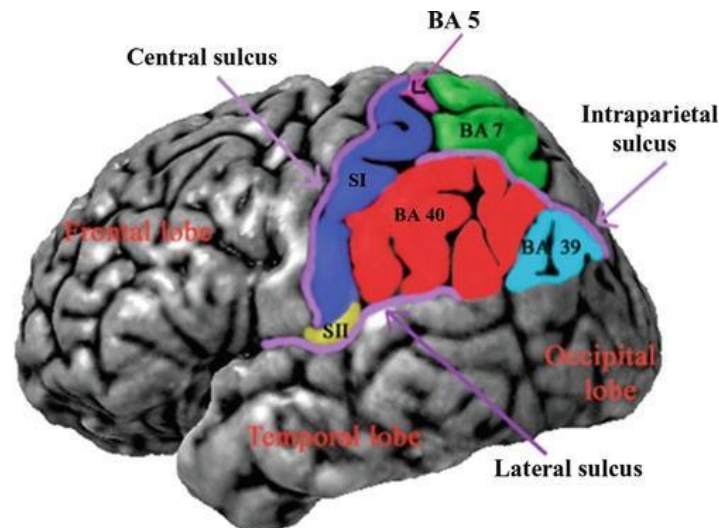


Figura 11: El surco central forma el límite anterior del lóbulo parietal, y el surco lateral hace la delimitación entre los lóbulos parietal y temporal. El lóbulo parietal está compuesto por varias áreas anatómicas: la corteza somatosensorial primaria (SI), la corteza somatosensorial secundaria (SII), el lóbulo superior (BA5 y 7) y el lóbulo parietal inferior (BA39 y 40) (Barger et al., 2015)

Giro temporal superior (BA22)

Otra zona relevante durante la deglución se ha observado en (Li et al., 2014), donde se revela la activación del giro temporal superior (BA22). Esta zona se conoce como la corteza auditiva secundaria (área de Wernicke, comprensión del lenguaje y habla), y se ve muy relacionada con afasias (desórdenes lingüísticos).

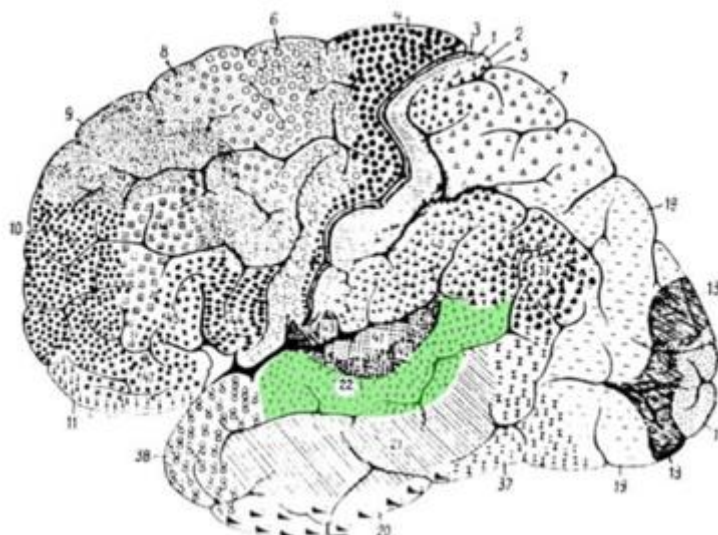


Figura 12: Giro temporal superior (BA22) (Barger et al., 2015)

Resumen

En resumen, se han destacado las principales zonas cerebrales observadas en diferentes estudios. Además, específicamente, se recogen asimetrías interhemisféricas al activarse el centro motor y premotor y destaca la activación bilateral de la ínsula anterior, el córtex premotor y el opérculo frontal.

En general, los centros corticales y subcorticales son los responsables del inicio de la deglución, entre ellos destacan diferentes zonas (Li et al., 2014; Yang et al., 2016):

Tabla 1: áreas de activación durante la deglución

ÁREA	LADO	ÁREAS DE BRODMANN
CORTEZA MOTORA PRIMARIA	BILATERAL	BA4
CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA Y PREMOTORA	LATERALIZACIÓN	BA6
CORTEZA SENSITIVA PRIMARIA	BILATERAL	BA1 2 3
GYRUS FRONTAL MEDIAL	BILATERAL	BA10
GYRUS TEMPORAL SUPERIOR	BILATERAL	BA22
CINGULADO ANTERIOR	BILATERAL	BA32
INSULA	LATERALIZACIÓN	BA13
CORTEZA FRONTAL OPECULAR	LATERALIZACIÓN	BA44
PRECÚNEO	BILATERAL	BA7

2. La disfagia

La disfagia es la incapacidad o dificultad de ingerir alimentos o líquidos. Puede estar asociada a cualquiera de las fases anteriormente descritas y, según la gravedad de la enfermedad, podemos categorizarla en tres niveles: severa, media y leve. La etiología de la disfagia es muy variable,

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO
DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

desde atrofia muscular hasta complicaciones neurológicas. La disfagia presenta un cuadro sintomatológico que puede llegar a ser grave, puesto que los pacientes afectados tienen un riesgo cuatro veces mayor de neumonía por aspiración, mostrando una tasa de mortalidad significativamente mayor (Dziewas et al., 2021a). Además, la disfagia promueve la deshidratación y la desnutrición, una baja calidad de vida, dependencia y altas tasas de prevalencia.

2.1. Etiología

El origen de la disfagia es muy variado debido a su complejidad y la cantidad de músculos y sistemas involucrados.

Uno de los principales orígenes de la disfagia son las enfermedades neurológicas. Entre ellas encontramos la demencia, el párkinson, el infarto cerebral y el alzhéimer. Muchas de estas enfermedades afectan al tronco encefálico y a los ganglios basales, principales centros de control motor que regulan la coordinación temporal del movimiento y la planificación y control de los patrones complejos del movimiento muscular. Sin embargo, la causa más común de la disfagia neurógena son las lesiones en la corteza cerebral, especialmente la asociada a infartos cerebrovasculares, ya sean de tipo hemorrágico o isquémico. (Bakheit, 2001).

Existen otras causas no neurológicas, entre ellas destacan las causas inmunológicas como la esofagitis linfocítica, las miopatías inflamatorias, esclerosis y el síndrome de Sjögren. También se asocian a trastornos gastroesofágicos, originados por los reflujos y alteraciones de movilidad, con mucosa gástrica heterotópica. Otros orígenes pueden ir desde la afectación de origen oncológico, endocrino, psiquiátrico, hasta diversas complicaciones quirúrgicas.

Dependiendo de la edad, la etiología de la enfermedad varía. Los pacientes más jóvenes presentan causas congénitas, infecciones, etc.; mientras que los más mayores presentan orígenes neurológicos y oncológicos principalmente. A continuación, se recoge una tabla con las diferentes etiologías y la edad media en la que se dan (Roden & Altman, 2013):

Tabla 2: Causas de la disfagia en la literatura, su prevalencia y la edad media asociada (Roden & Altman, 2013).

CAUSA	PREVALENCIA DISFÁGICA (%)	MEDIA DE EDAD (Y)
Accidente cerebrovascular	25-81	56-79
Alzhéimer	7-29	68-79
Párkinson	15-87	61-75
Demencia frontotemporal	19-57	61-80
Esclerosis múltiple	24-34	34-50
Esclerosis Lateral Amiotrófica – ALS	86	65
Esofagitis eosinofílica – EE	33-100	34-50
Esclerosis sistémica	39	6
Miopatía inflamatoria	18-86	34-68
Reflujo gastroesofágico	6-50	40-51
Constricción	83	65
Mucosa gástrica heterotópica	21-39.4	37-60
Cáncer cuello y cabeza	9.2-100	49-64
Esofágica	62-93	65
Cáncer tiroideo anaplásico	53-79	63

CAUSA	PREVALENCIA DISFÁGICA (%)	MEDIA DE EDAD (Y)
Mucositis	29.1	57
Cirugía espinal cervical	0-21.3	54-57
Cirugía reflujo	22-52	47-58
Cirugía pediátrica del corazón	18-22	0-5
Enfermedad mental	9-42	46-68
Infección de cuello	44	25
Supraglotitis	80	49
Trauma cerebral	3.8-5.3	6-10
Tetraplejia aguda	41	49
Enfermedad tiroidea	39	51

Para nuestro estudio nos centramos en las disfágicos neurógenos, específicamente los generados por ictus hemorrágico o isquémico. Los estudios muestran una gran prevalencia y una media de edad entre los 56 y los 79 años, por lo que está será nuestra población diana.

2.2. Prevalencia y coste sanitario

Recordemos que es muy frecuente en los pacientes afectados de ictus, con una prevalencia entre el 28 y el 73 % (Lendínez-Mesa et al., 2014), y que tienen un riesgo 4 veces mayor de neumonía por aspiración, discapacidad grave de larga duración y una mortalidad significativamente mayor (Joundi et al., 2017).

De acuerdo con los datos disponibles, el coste anual de un paciente con ictus incluyendo costes directos (sanitarios y no sanitarios) e indirectos es de 27.711 € durante el primer año. El coste anual de los nuevos casos de ictus en España se estima en 1.989 millones de euros para la fase aguda. A éstos habría que añadir el coste de los programas de neurorrehabilitación tanto en régimen de hospitalización como ambulatorio, que, según datos de la Comunidad Valenciana, suponen un coste anual de casi 3.000 euros por paciente (Estrategia para la Atención al DCA en la Comunidad Valenciana, 2017). El impacto de la disfagia se ha estudiado muy poco a nivel económico, y es difícil valorar su coste, o el potencial ahorro que supondría hacer un adecuado seguimiento y tratamiento, pero sabemos que la presencia de disfagia tras ictus aumenta el gasto en un 23% (Westmark et al., 2018), un aumento de días de hospitalización y un coste adicional de 1037 € por paciente y estancia (J. Álvarez Hernández, 2012).

Por todo esto, cabría esperar que diagnosticar y tratar la disfagia de una forma eficaz permitiría reducir sensiblemente estos costes, y prevenir futuras hospitalizaciones de las complicaciones derivadas (malnutrición, neumonías...), así como reducir la duración de los tratamientos de neurorrehabilitación.

2.3. Diagnóstico

Las técnicas habituales presentan una capacidad de diagnóstico muy limitada con el consecuente infradiagnóstico (Sánchez-Sánchez et al., 2021) y una importante elevación de la mortalidad (Cocho et al., 2017).

El diagnóstico y tratamiento de la disfagia neurógena es un desafío y requiere un esfuerzo conjunto de diferentes profesiones médicas y técnicas (Dziewas et al., 2021b). Si bien la evidencia que respalda la implementación del cribado de la disfagia es bastante convincente, se necesitan técnicas y métodos más refinados de diagnóstico y, en particular, las diferentes opciones de tratamiento de la disfagia neurógena (Dziewas et al., 2021b). En este momento la

Videofluoroscopia (VFS) es el estándar de oro, seguida de la evaluación fibroscópica de la deglución (FEES). En el Uptodate (Martino et al., 2005), la revisión realizada describe una detección de disfagia mediante técnicas de cribado clínico es del 37 a 55%, frente a del 64 al 78% si se incluyen los test instrumentales.

La videofluoroscopia consiste en una exploración radiológica de la deglución mediante un bolo con contraste radio-opaco, a volumen y textura conocido. Debe tener una alta tasa de muestreo para poder observar el tránsito del bolo con precisión (25-30 imágenes por segundo). Este sistema es ideal para identificar la patología con precisión. Sin embargo, al ser un proceso radiológico, se debe reducir la exposición al mínimo, por lo que no es conveniente para hacer un seguimiento de la progresión. Además, se trata de un equipo radiodiagnóstico especializado y costoso, del que no todos los centros médicos disponen.

La evaluación fibroscópica (FEES) usa un endoscopio, un tubo delgado y flexible con una cámara en su extremo. El endoscopio se inserta a través de la nariz hasta la zona de estudio para observar la deglución, permitiendo examinar los diferentes músculos implicados. Sin embargo, esta prueba no es fácil de implementar pues necesita de un profesional especializado (habitualmente otorrinolaringólogos o rehabilitadores foniatras), y presenta varios problemas: sangrado de nariz, dolor leve, arcadas y vómitos, y laringoespasmos.

La prueba más habitual para diagnosticar la disfagia y la que utilizan los profesionales sanitarios del proyecto es el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V). Esta prueba fue diseñada por el Dr. P. Clavé Civit (Clavé et al., 2007) y evalúa dos características que definen la deglución: su eficacia, para que el paciente pueda mantener un estado nutricional e hidratación adecuado; y su seguridad, para ingerir sustancias sin poner en riesgo su salud por complicaciones respiratorias (penetración laríngea y aspiración). Sirve como criterio diagnóstico de la disfagia orofaríngea, y además indica la viscosidad y el volumen seguro para el paciente. Es una prueba sencilla y segura, aplicable en cualquier entorno, sin necesidades de equipos especializados. Además, se puede realizar las veces que sean necesarias sin poner en peligro la salud del paciente. Según los estudios (Clavé et al., 2007), el personal entrenado tiene una sensibilidad diagnóstica para alteraciones de seguridad y eficacia del 88.1% y el 89.8%, respectivamente. Sin embargo, recomienda que se confirme el diagnóstico mediante la técnica de videofluoroscopia.

A continuación, se muestra una tabla con las principales alteraciones de seguridad y eficacia que se pueden dar durante la prueba del MECV-V:

INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

Tabla 3: Principales alteraciones de seguridad y eficacia durante el MECV-V

SIGNOS DE ALTERACIÓN DE LA SEGURIDAD		SIGNOS DE ALTERACIÓN DE LA EFICACIA	
Tos.	Nos indica que se ha producido una aspiración	Sello labial.	Favorece la pérdida de parte del bolo alimenticio
Cambios en la calidad de la voz.	La voz húmeda o sin fuerza es indicativa de una penetración	Residuo oral.	La presencia de residuo predeglución indican una alteración de la propulsión lingual.
Diminución del nivel de saturación de O₂.	Una disminución del <3% de la saturación basal sugiere una aspiración silente.	Residuo faríngeo.	Sugiere una alteración del aclaramiento faríngeo del bolo alimenticio

En la siguiente figura se muestra el diagrama de flujo de la prueba:

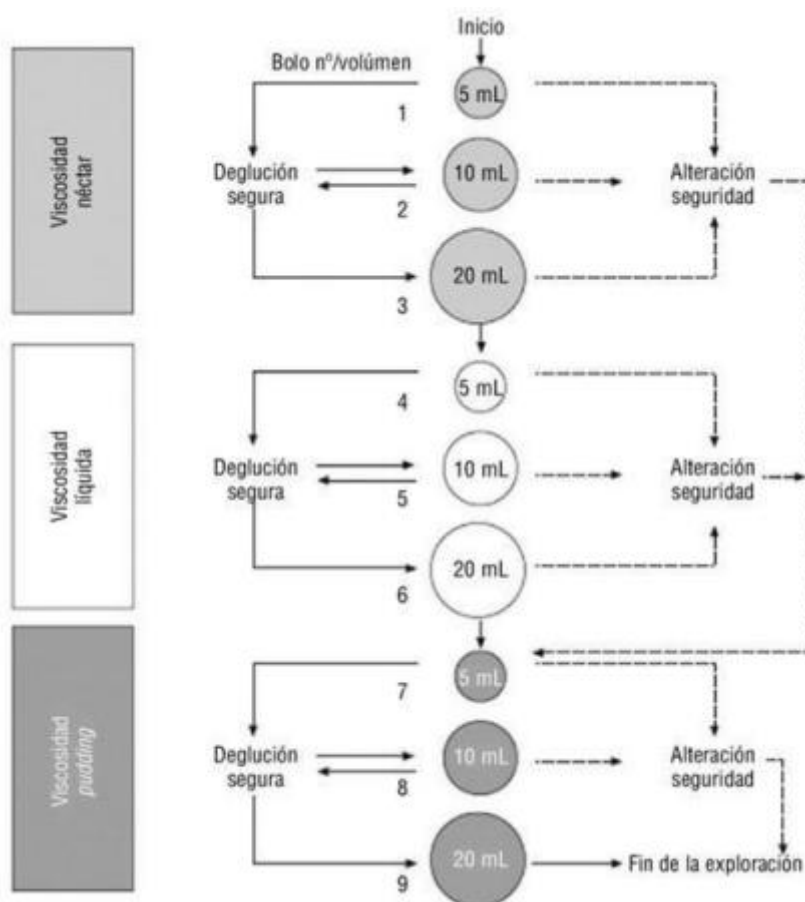


Figura 13: Diagrama de flujo de la prueba MECV-V. (Clavé et al., 2007)

Como se observa se empieza siempre con la viscosidad intermedia, néctar, aumentando progresivamente el volumen del bolo. Si los tragos se completan sin ningún inconveniente, se pasa a realizar una viscosidad líquida, con agua. Si, por el contrario, se diera alguna alteración de la seguridad, se comprueba el nivel de viscosidad más alto, el pudding.

Según la viscosidad que tolere el paciente podremos encontrarnos diferentes clasificaciones en cuanto a la severidad de la disfagia orofaríngea: severa, alteración con viscosidad pudding; media, alteración con viscosidad néctar; leve, alteración con viscosidad agua; sin disfagia, habría tolerado todas las viscosidades.

2.4. Cuidados y tratamiento

Valorada la enfermedad, empieza un largo y tedioso proceso de recuperación, en muchos casos sin capacidad para recuperar la actividad normal, pero sí con afán de frenar el deterioro de la deglución y poder adquirir cierta calidad de vida.

Los tratamientos dependen en gran medida de la etiología de la enfermedad, habitualmente y salvo patología quirúrgica, se empieza una fase de cuidados y tratamientos. Esta etapa suele ser de carácter multidisciplinar, puesto que se tendrá que atender desde los aspectos nutricionales, hasta los ejercicios de tonificación de los músculos implicados.

2.4.1. Cuidados

En cuanto a la ingesta, se deberán reconocer las viscosidades en todos los líquidos que se preparen y asegurar su estabilidad para el consumo. Es necesario un adiestramiento de los cuidadores, familiares o acompañantes, de tal forma que sean conscientes del peligro que suponen ciertas sustancias y las características sobre viscosidad y volumen aconsejadas para el paciente. Así, teniendo en cuenta los resultados diagnósticos MECV-V, y comprobando el estado de la boca, dentadura, sello labial, la fuerza para morder/masticar, y la capacidad de la lengua para mezclar y transferir el bolo, podemos desarrollar varias dietas:

- Textura A) Blanda: desarrollada para personas con capacidad de masticación suave. La comida deberá ser naturalmente blanda, o que puede ser cocinada o cortada para modificar la textura. Se aconseja servir salseada.
- Textura B) Picado y húmedo: para personas que pueden mezclar los alimentos, pero no masticarlos. Deberán ser alimentos blandos y húmedos, que se puedan tomar directamente sin masticación.
- Textura C) Puré suave: personas con disfagia y mínima capacidad de manejo oral. Esta comida no debe contener grumos ni filamentos, se busca una consistencia parecida al pudding. Por precaución se debe tomar con cuchara.

Se deberá tener especial cuidado con: dobles texturas, como leche con galletas, yogures con tropezones, sopas de pasta, etc.; alimentos pegajosos o resbaladizos, como caramelos, leche condensada y pan de molde; aquellos que no forman un bolo cohesivo, como son las legumbres y el arroz; los cuales desprenden jugo, como las naranjas, helados, etc.; los alimentos que se desmenuzan o fragmentan, como quesos secos y las nueces.

Además de los alimentos, también se deberán seguir una serie de consejos posturales para reducir un posible atragantamiento:

- Concentración y alerta antes de iniciar la ingesta.
- Sedestación durante y tras la ingesta.
- Flexión anterior del cuello, de tal forma que se proteja la vía aérea.
- Si existe un lado paralizado, se debe realizar una rotación de la cabeza hacia esa zona.
- Situarse a la altura del paciente, ofreciendo la comida desde abajo, lo que facilita la flexión anterior.
- No utilizar pajitas.
- Extremar los cuidados e higiene bucal, así como las prótesis dentales.

- Adaptar la medicación (machacar y/o mezclar con textura cremosa o agua espesada)

2.4.2. Tratamiento

Existen estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar aspectos funcionales de determinadas etapas de la deglución, como la fuerza y movilidad de las estructuras anatómicas implicadas, a través del ejercicio y el movimiento. Entre los métodos de rehabilitación convencionales se encuentran los ejercicios para fortalecer los músculos involucrados en la deglución, como por ejemplo los ejercicios de lengua (Robbins et al., 2007), faciales y del cuello (Shaker et al., 1997).

Se han desarrollado otros métodos como la neurorehabilitación, que desarrolla técnicas para que el individuo recupere la capacidad motora mediante la modificación de conexiones neuronales del sistema nervioso. Entre ellas destaca la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES), que consiste en enviar impulsos eléctricos al músculo a través de electrodos de superficie que estimulan las neuronas motoras y provocan contracciones musculares que mejoran la fuerza, la resistencia y el tiempo de recuperación, mejorando así la respuesta muscular (Maffiuletti et al., 2011). Si bien dichos tratamientos logran mejores resultados que los tratamientos compensatorios, requieren un tiempo significativo para que se manifieste la mejoría y deben ir acompañados de técnicas compensatorias durante su desarrollo. Además, no todos los pacientes con daño neurológico tienden a cooperar.

Otros tratamientos destacables dentro de la neurorehabilitación (Hernández-Gutiérrez & Carrillo-Mora, 2017; Sasegbon et al., 2020) son la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación por corriente directa transcraneal (tDCS). La primera basa su funcionamiento en la estimulación cerebral gracias a la aplicación de campos magnéticos, mientras que la segunda produce corrientes en determinadas áreas cerebrales modificando su potencial. Ambas consiguen neuroestimular zonas de interés en la deglución, modulando su plasticidad y recuperando la actividad característica de la zona.

Otro enfoque de tratamiento innovador podría ser el uso de la tecnología de *neurofeedback*. En este caso, las señales eléctricas del cerebro son registradas y procesadas en tiempo real para que el usuario obtenga una respuesta relacionada con las señales de su cerebro al realizar una tarea específica. Con esta técnica se pretende mejorar la recuperación de los movimientos naturales previos a la disfunción motora. Se ha demostrado que recibir retroalimentación sobre la actividad puede acelerar la neuroplasticidad en las regiones motoras de la corteza cerebral, mejorando así el rendimiento motor (Zimmerman et al., 2020). Incluso realizar un movimiento imaginario (proyectar mentalmente una acción motora pero no realizarla a nivel muscular) produce una señal similar a la que se produce al generar un movimiento externo, lo que puede mejorar la función motora a nivel cerebral porque se activa la misma red neuronal. (Goebel et al., 2010; Lorey et al., 2013)

3. Electroencefalografía (EEG)

El electroencefalograma mide la actividad eléctrica de las células piramidales de la corteza cerebral mediante electrodos adheridos a la piel. Las células excitadoras de la corteza cerebral están organizadas en columnas funcionales en ángulo recto con la superficie y los potenciales detectados son una expresión de la actividad sináptica total. La inhibición y la excitación de las neuronas provocan la sincronización y oscilación a diferentes frecuencias y voltajes de los potenciales.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

En la figura siguiente se muestran las diferentes etapas generalmente utilizadas en el estudio electroencefalográfico. Se divide en tres etapas principales: registro de la señal, procesamiento y análisis de la información recogida.

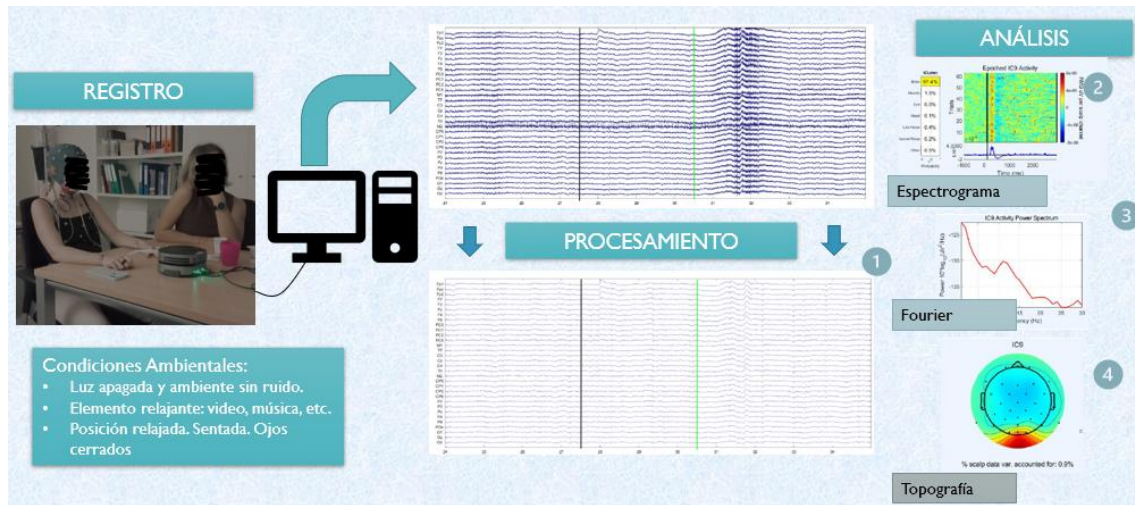


Figura 14: Etapas principales del registro electroencefalográfico. (Elaboración propia)

3.1. Sistema de registro

A la hora de adquirir los datos electroencefalográficos se tienen que dar una serie de características, que serán ligeramente diferentes según el tipo de ensayo. Por lo general, se requieren unas condiciones ambientales adecuadas que afecten lo menos posible a la adquisición de la señal, una habitación con luz tenue, ambiente sin ruido, la posibilidad de habilitar una posición relajada para el paciente, etc.

Existen diferentes tipos de cascos electroencefalográficos. Según la invasividad del mismo podemos dividir en cascos superficiales y en los corticales y los profundos, que penetran en la piel e incluso a través del cráneo. Debido a la baja invasividad, los cascos electroencefalográficos son los más utilizados, aunque son más susceptibles a la adquisición de artefactos. Se caracterizan por obtener señales de amplitud entre los 10-100uV a una frecuencia entre 4-100Hz. La actividad aparece en forma de ondas, trenes y descargas. Debe establecerse una referencia de potencial y un emplazamiento de los electrodos para medir la zona cerebral de interés.

En las exploraciones neurofisiológicas que realizan los profesionales sanitarios, con una utilidad médica, se posicionan los electrodos según la localización internacional 10-20, un método reconocido internacionalmente para describir y aplicar la ubicación de los electrodos del cuero cabelludo en el contexto de un EEG. Este sistema asegura que la posición de los electrodos y su nombramiento sigue un convenio internacional que estipula la norma.

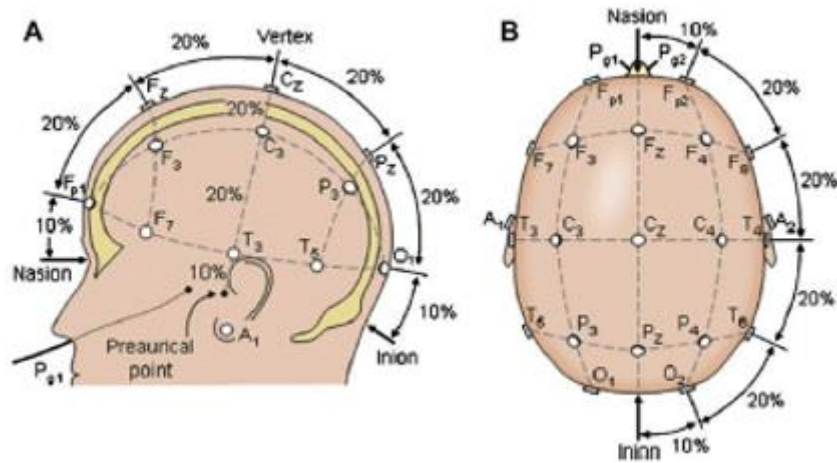


Figura 15: Sistema internacional 10-20. A) vista izquierda y B) vista superior de la cabeza. (Foldvary-Schaefer & Grigg-Damberger, 2012)

La relación entre el potencial de un electrodo y la actividad cortical depende del sistema de derivación. Los sistemas de derivación más comunes son:

- Referencia Común: mediante el cual se calcula la diferencia de potencial eléctrico entre cada uno de los electrodos de registro y un electrodo común. El electrodo común interesa que sea lo más inactivo posible y suele situarse en la base del cuello.
- Referencia Común al promedio de electrodos: Se utiliza una referencia artificial que representa el promedio de la actividad de todos los electrodos del registro. Al hallar la medida promedio, un número determinado de canales aportará valores de deflexión positiva y otros de deflexión negativa.
- Bipolar: Este sistema de derivación conecta pares de electrodos, de forma que representa el potencial entre cada electrodo con los electrodos circundantes al mismo. Es un método que se recomienda cuando existen pocos canales de medida.
- Referencia al Origen: cada canal representa la diferencia de potencial entre el electrodo de interés y una referencia obtenida de un voltaje promedio de las fuentes cercanas al mismo.

Existen diferentes tipos de electrodos superficiales: húmedos, semisecos y secos. Normalmente en el ámbito médico se utilizan electrodos superficiales húmedos, que necesitan la inserción de gel para mejorar la impedancia de los electrodos. Es decir, que se obtengan lecturas con menos ruido de interferencias.

El número de puntos por segundo que el sistema adquiere (mejor conocido como tasa o frecuencia de muestreo) marca el nivel máximo en la frecuencia de señal que el equipo podrá representar fielmente. Tomando en cuenta el teorema de Nyquist, esta frecuencia deberá ser por lo menos el doble del filtrado de paso alto deseado. Las tasas de muestreo más comunes son 256-512Hz, pero puede existir hasta 2 kHz para algunas aplicaciones de investigación.

La señal registrada es transmitida a través de una etapa analógica de amplificación y filtrado de interferencias hasta el ordenador. Una vez los datos se encuentran en el ordenador se empieza la etapa de procesamiento digital. Básicamente se trata de eliminar artefactos (que pueden ser interferencias o movimientos musculares, como el parpadeo, que no interesan para el estudio electroencefalográfico).

3.2. Artefactos e Interferencias

Como se comentaba anteriormente, las interferencias electroencefalográficas son variadas tanto en morfología como en origen. A continuación, se muestran las principales fuentes de interferencias:

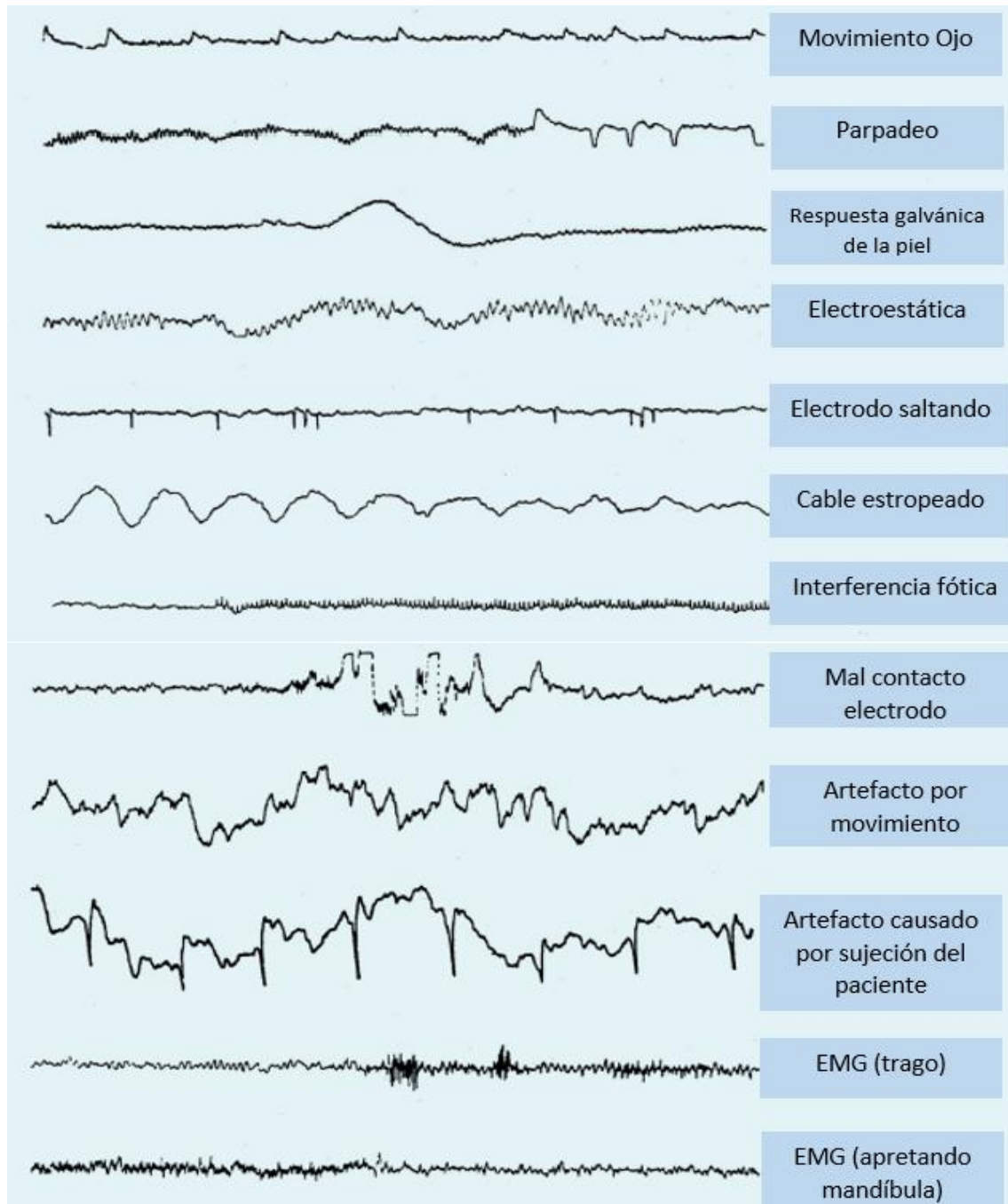


Figura 16: Principales fuentes de artefactos. (Guijarro, 2021)

Las principales técnicas que se utilizan para eliminar/minimizar artefactos e interferencias son:

- **Rechazo de artefactos:** seleccionando las épocas o intervalos temporales donde existan. Los métodos de identificación de estos patrones van desde la inspección visual hasta técnicas estadísticas en el dominio temporal o frecuencial como FASTER (*Fully Automated Statistical Thresholding For EEG Artifact Rejection*) (Nolan et al., 2010).

- **Filtrado:** elimina los artefactos manteniendo la mayor cantidad de información electrofisiológica posible. Utiliza todos los tipos de filtros lineales, de regresión para eliminar señales de EOG o ECG del EEG utilizando una señal de referencia (Wallstrom et al., 2004) o adaptativos con señal de referencia (Salamea Palacios & Luna Romero, 2019).
- **Separación ciega de fuentes:** donde se descompone las señales EEG en combinaciones lineales de fuentes de señal, basándose en consideraciones matemáticas como la independencia o la ortogonalidad. La técnica más utilizada es ICA (*'Independent Component Analysis'*) ya que, suponiendo que los artefactos no están correlacionados con las fuentes electrofisiológicas, los separa y se puede recomponer la señal eliminando las componentes artefactadas (Choi, 2005)
- **Métodos de descomposición de origen:** descomponen las señales en ondas de forma básica, eliminando las cuales contienen artefactos y luego reconstruyendo al espacio original. El principal ejemplo es la descomposición de modo empírico (EMD) (Rehman & Aftab, 2019).

Sin profundizar en demasía, se puede ver el resultado habitual: en la imagen superior de la Figura 17 podemos ver 32 señales sin procesar, una por cada electrodo del casco (según el casco habrá más o menos electrodos). En el eje 'y' se marca la localización de los electrodos, mientras que en el eje 'x' se muestra el tiempo en segundos. La variación de la señal muestra la amplitud detectada, aunque solo se muestra gráficamente. En la imagen inferior de la Figura 17 se puede ver una señal de menor frecuencia, donde se han quitado mucha interferencia muscular.

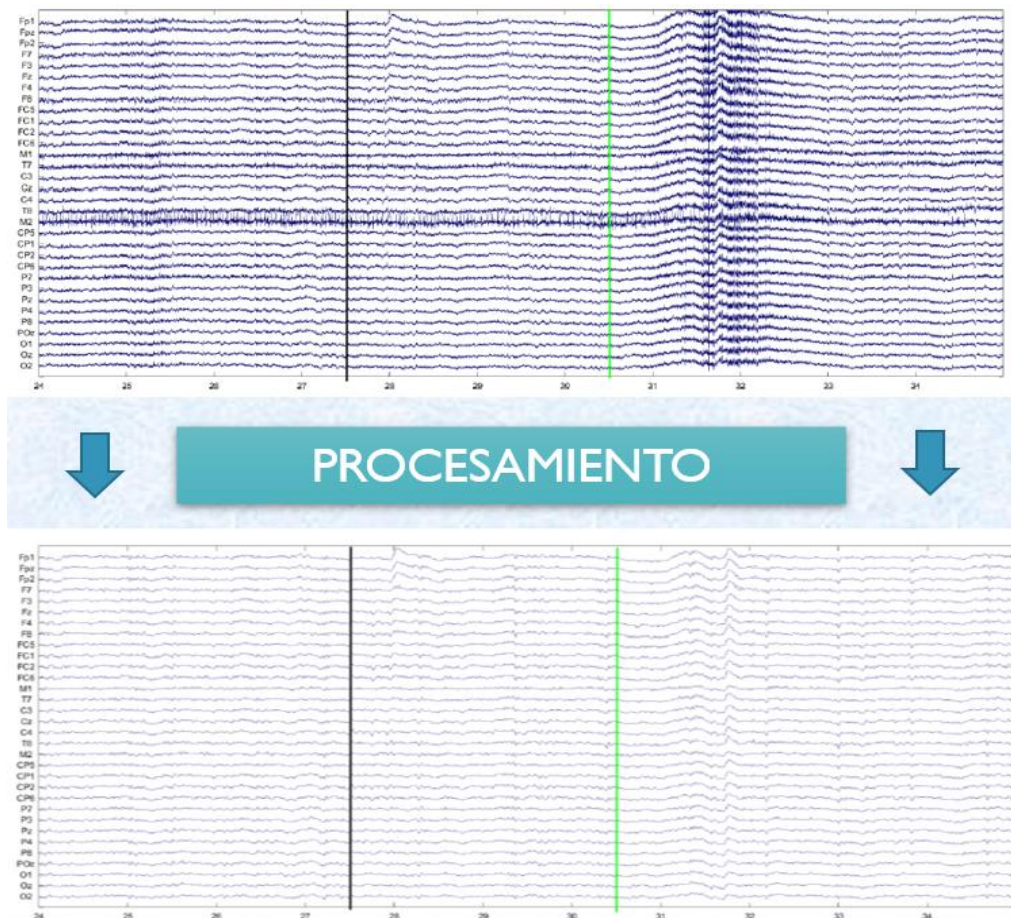


Figura 17: Resultado del procesamiento de la señal (Elaboración propia)

3.3. Análisis característico

Finalmente se tienen los datos preparados, sin ruido y listos para el análisis de la señal. Pero ¿Cómo?... La señal es muy compleja para medir características típicas como medias, varianzas, etc. Además, no solo tenemos una señal, sino tantas como números de electrodos tenga el casco y existen características entre cada señal que son de interés.

Los estudios varían según lo que se quiera buscar, gracias a numerosas investigaciones, se han caracterizado diferentes fenómenos y patologías según: la amplitud de la señal, sus frecuencias, la forma, su distribución espaciotemporal, la correlación entre las señales, la relación temporal entre ellas y otras características energéticas como la entropía.

3.3.1. Frecuencias características

Determinadas actividades neuronales ocurren a frecuencias determinadas, por lo que es interés aislar la señal para estudiar solo bandas frecuenciales de interés.

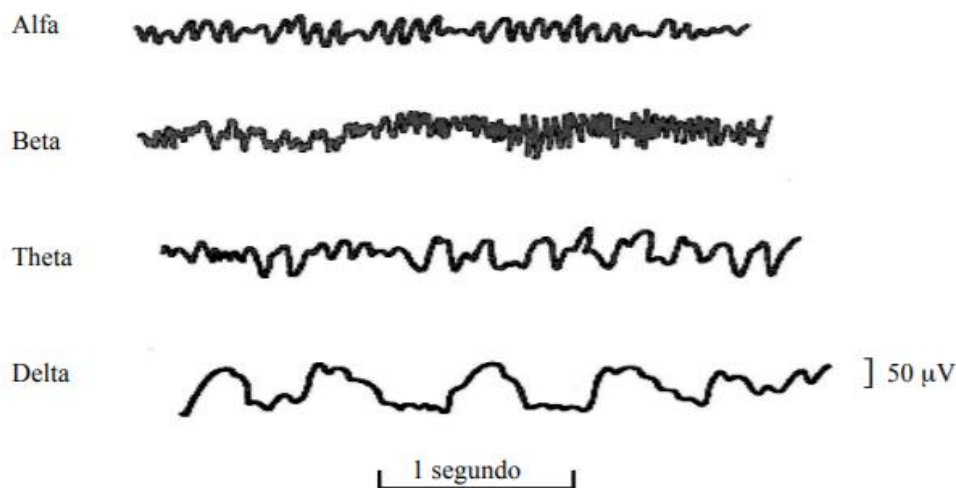


Figura 18: Ondas características (Guijarro, 2021)

- Ondas delta: Son las ondas más lentas, oscilan entre 1 y 4 Hz, suelen aparecer en la etapa profunda del sueño, y su potencia puede proporcionar información sobre el estado de este. Además, dado que el sueño está asociado con la consolidación de la memoria, también juega un papel importante en el procesamiento interno de las habilidades adquiridas y la información aprendida (Guerrero, 2010). Este tipo de ondas se generan en el tálamo y el núcleo supraquiasmático, que se encuentra en el hipotálamo y es el encargado de controlar los ritmos circadianos (*iMotions*, 2019).
- Onda theta: esta onda tiene un rango de frecuencia de 4 a 8 Hz. Varios estudios han reportado que la actividad theta está asociada con procesos cognitivos como la atención y la memoria, es por ello por lo que se puede encontrar en casi toda la corteza cerebral, ya que los procesos mentales complejos involucran una gran cantidad de redes neuronales (Guerrero, 2010). El principal generador de esta oscilación es el hipocampo, aunque la corteza entorrinal también está involucrada en menor medida (Maquet et al., 1997).
- Ondas alfa: Las oscilaciones entre 8 y 12 Hz se denominan ondas alfa y muchas funciones, como la actividad sensorial, el movimiento y la memoria, están asociadas a ellas. Además, esta onda también se utiliza para observar el estado de relajación del paciente, porque el poder de esta onda aumenta mucho cuando se está en un estado relajado con los ojos cerrados, mientras que se suprime fuertemente cuando se está mentalmente activo con

los ojos abiertos (Guerrero, 2010). Generalmente, tales ondas se pueden encontrar en la corteza occipital, la corteza precentral, el lóbulo temporal superior y cualquier movimiento voluntario con los ojos cerrados (Garcia-Rill, 2015).

- Ondas beta: Estas fluctuaciones oscilan entre los 12 y los 25 Hz, suelen estar asociadas al pensamiento positivo y a una alta concentración, y aumentan en la corteza motora a la hora de planificar la realización de movimientos. Del mismo modo, cuando se observa a otra persona realizar alguna acción, se ve este aumento en las ondas beta, lo que significa que el sistema de neuronas espejo está coordinado por frecuencias beta (Guerrero, 2010). En 2016 se propuso que la fuente de ondas beta es el tálamo, ya que es la región encargada de transmitir la información sensorial a la corteza cerebral (Brankač et al., 1993).
- Ondas gamma: son ondas que cubren frecuencias superiores a 25 Hz. La función principal de tales oscilaciones aún no se comprende bien, aunque algunos han afirmado que son portadoras de procesos atencionales (Guerrero, 2010). Como la banda de frecuencias menos conocida y estudiada, se desconoce su origen ya que está presente en la corteza occipital, frontal, premotora, parietal y temporal. Esto es debido a que es característica de la oscilación en bucle corteza-ganglio basal-talámica (Orenstein, 2016).

Lo realmente característico de estas ondas no es el cambio de potencia espectral que podremos ver en diferentes ondas, puesto que es un fenómeno que se observa diferente en cada paciente. Más bien se buscan los patrones de variación en varias bandas frecuenciales, por ejemplo: un aumento en las bandas delta y theta o disminución de las bandas alfa y beta pueden estar asociadas a enfermedades como esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, adicciones o trastorno de déficit de atención (McCormick et al., 2015).

3.3.2. Potenciales evocados y ERP.

Uno de los principales problemas de las medidas electroencefalográficas es que son muy variables. Solamente en un mismo sujeto, realizando una misma acción, las medidas no presentan una activación similar a simple vista. Para resolver este problema generamos estímulos o actividades repetitivas para observar patrones característicos según la acción. Si juntamos todas las mediciones realizando la media, obtendremos su ERP (*Event Related Potential*).

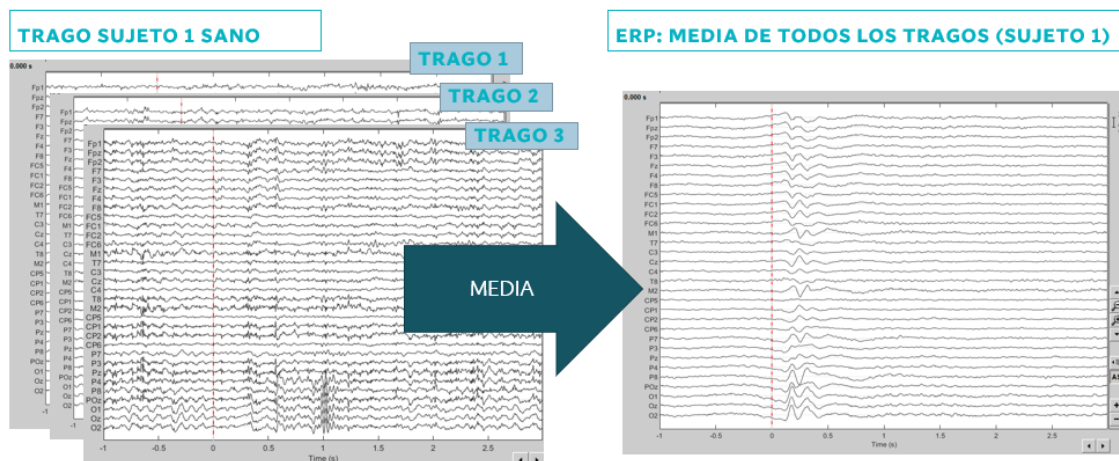


Figura 19: Representación esquemática del cálculo de ERP (Elaboración propia)

Además, si queremos obtener patrones característicos a nivel de población, deberemos realizar la media de los ERP de cada sujeto. Es decir, calcular el gERP (*grand mean ERP*).

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

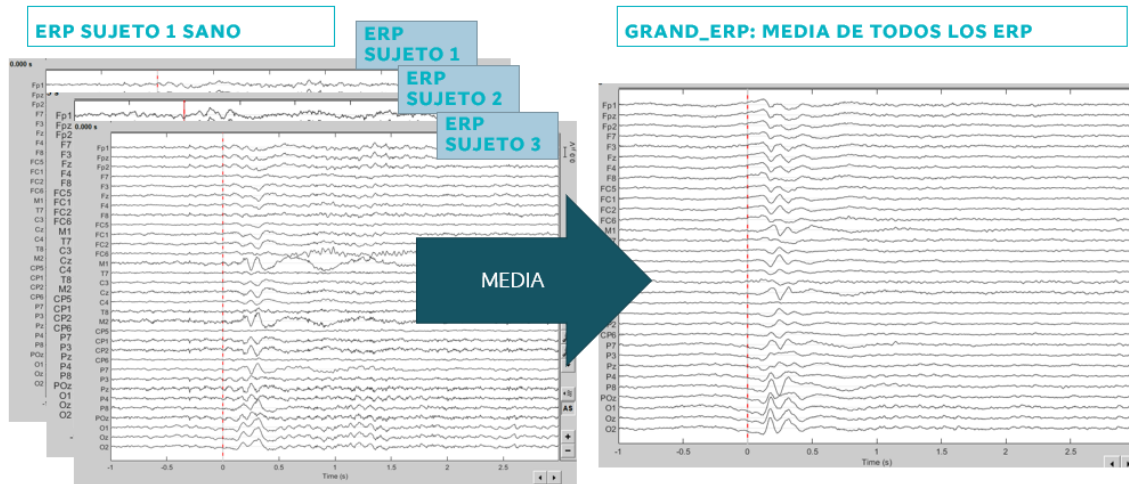


Figura 20: Representación esquemática del cálculo del gERP (Elaboración propia)

La interpretación neurofisiológica de estas señales se ha desarrollado durante muchos años y existen nombres para definir activaciones características de diferentes las actividades. A continuación, mostramos las principalmente conocidas:

- **Potencial visual:** El componente P100 es el pico positivo con retraso de unos 100 ms y tiene una gran importancia clínica. El estudio de este pico es interesante para la diagnosis de disfunciones visuales. Por ejemplo, los pacientes con neuritis óptica aguda grave suelen perder la respuesta P100 o tener respuestas muy atenuadas (Braunwald & Harrison, 2001). La recuperación clínica y la mejora visual se producen con la restauración de la P100, pero con un aumento anormal de la latencia que se prolonga indefinidamente, por lo que puede ser útil como indicador de una neuritis óptica previa o subclínica.

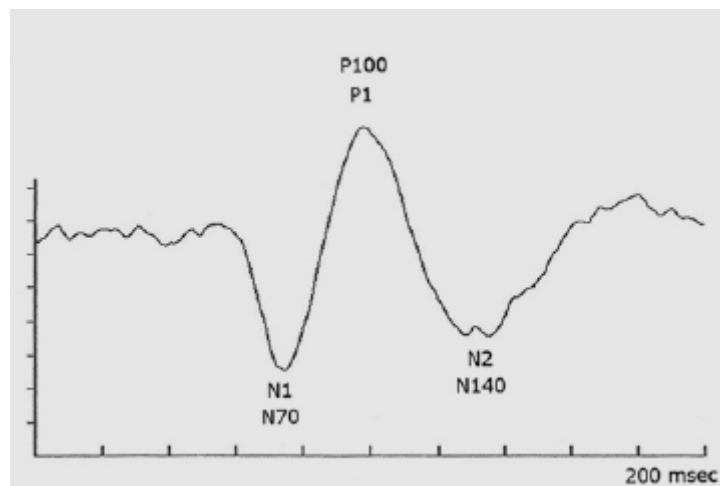


Figura 21: Componentes del potencial visual (Guijarro, 2021).

- **Potencial somatosensorial:** Los dos aspectos más observados son la amplitud y la latencia de los picos. El pico N20 se registra en la corteza cuando se estimula el nervio mediano. Lo más probable es que corresponda a la señal que llega a la corteza somatosensorial. Cuando se utiliza en la monitorización intraoperatoria, la latencia y la amplitud del pico en relación con la línea de base post-intubación del paciente es un dato crucial. Los aumentos drásticos de la latencia o las disminuciones de la amplitud son indicadores de disfunción neurológica.

INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

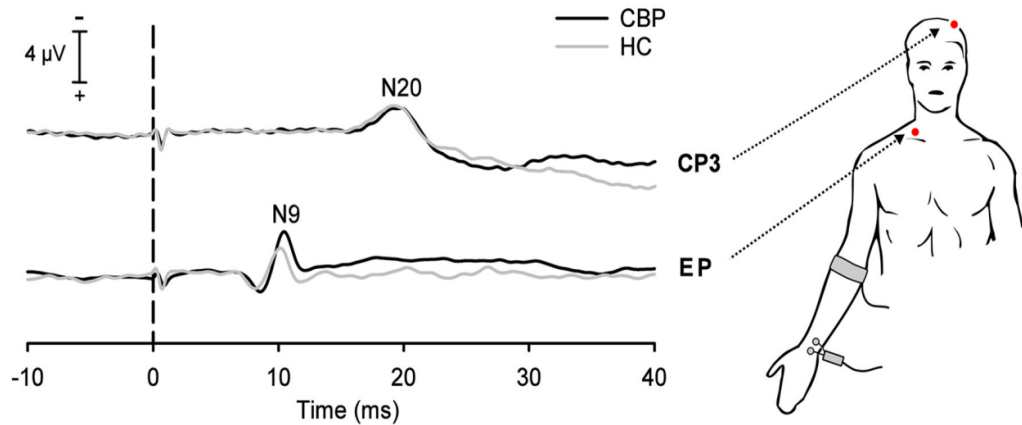


Figura 22: gERP de potenciales evocados somatosensoriales en pacientes con lumbalgia crónica (CBP) y controles sanos (HC) tras la estimulación del nervio mediano de la extremidad superior derecha (Putz et al., 2016).

- **Potencial auditivo:** puede utilizarse para rastrear la señal generada por un sonido a través de la vía auditiva ascendente. El potencial evocado se genera en la cóclea, pasa por el nervio coclear, por el núcleo coclear, el complejo olivar superior, el lemnisco lateral, hasta el colículo inferior en el cerebro medio, hasta el cuerpo geniculado medial y, finalmente, hasta el córtex. (Musiek & Baran, 2020)

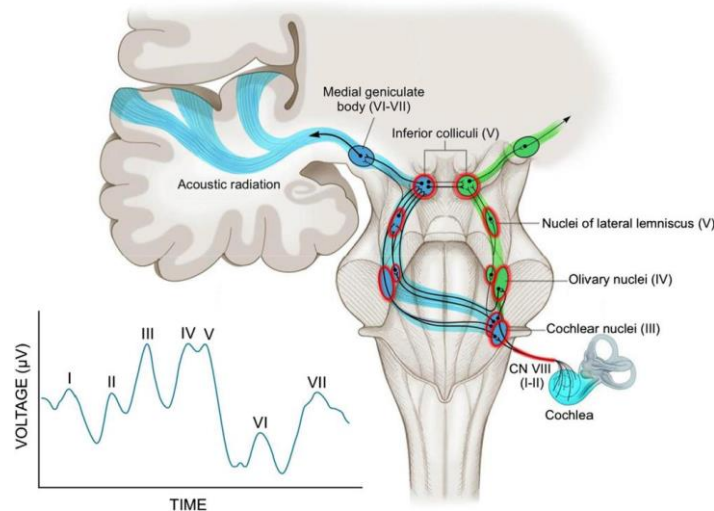


Figura 23: potenciales evocados visuales y su desarrollo neurofisiológico (Guijarro, 2021)

- **Potencial cognitivo:** normalmente se encuentra asociado al P300. El pico se observa en modalidad auditiva o visual y estudia la atención selectiva, la memoria a corto plazo, la capacidad de valoración, análisis y discriminación de estímulos diferentes, así como el tiempo de procesamiento de la información y de evaluación del estímulo. Cambios en la amplitud y la latencia de este ayudan a diagnosticar enfermedades como el TDAH, la dislexia, demencia, etc. Según las diferencias con respecto a la señal en normoxia incluso indica la severidad de la enfermedad (Polich & Criado, 2006).

Actualmente, las ERPs se utilizan para caracterizar la variabilidad neuronal, y su información puede utilizarse para indexar las diferencias individuales en la función cerebral, proporcionando un indicador de la variabilidad a nivel neurofisiológico (Ouyang et al., 2017). Por ejemplo, los cambios en las ERPs se utilizan como medidas para diagnosticar enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Las ERPs también se emplean en el estudio de las emociones, la atención, los

procesos cognitivos y los rasgos de personalidad (Landa et al., 2014). Sin embargo, la recuperación de información a partir de las ERP sigue siendo un reto debido a las pequeñas diferencias entre una ERP y la actividad neural de fondo. Para mejorar la descripción de los resultados en EEG, la revista europea de neurociencia propone seguir la metodología propuesta en (Rousselet et al., 2016). Donde se representa el desarrollo temporal de la señal ERP junto con los intervalos de confianza, así como marcas temporales para discriminar dónde hay diferencias significativas entre los grupos del estudio.

Por lo general, también se recogen indicadores de variabilidad a partir de las señales ERP de los sujetos. Como hemos comentado, nos interesa saber los cambios de amplitud y de latencia existentes entre las señales, puesto que muchas veces muestran las diferencias características entre grupos patológicos y sanos (Braunwald & Harrison, 2001), (Polich & Criado, 2006). Para ello se obtienen ventanas temporales de interés, y se calculan métricas como el área bajo la curva (Changoluisa et al., 2020), la correlación no lineal (Tate, 1954) o valores de entropía (Zheng et al., 2021). Posteriormente son recogidos en gráficas de cajas y bigotes como resumen de las métricas calculadas, obteniendo información robusta para abordar las diferencias inter- e intrasujeto.

3.3.3. Topografía

Para continuar con el estudio en zonas topográficas relevantes se debe realizar *Blind source separation* (BSS). Asume que las mediciones son la suma de la actividad cerebral más el ruido y tiene en cuenta que las señales de cada canal están correlacionadas debido a que cada electrodo recibe información de varias zonas cerebrales. Para filtrar las señales intentan separar y corregir la información de cada fuente. La herramienta matemática desarrollada tiene el nombre ICA (*Independent Component Analysis*) que separa una señal multivariante en subcomponentes aditivos, suponiendo que la señal de origen tiene una independencia estadística y es no-Gaussiana. Hay varios tipos que se pueden dividir entre los que aprovechan las estadísticas de alto orden (HOS) de las señales y los que usan estadísticas de segundo orden (SOS, basados en estructuras temporales). Independientemente del tipo, utiliza solamente la señal medida y la independencia se da en todas las dimensiones: temporales, espaciales y temporales-frecuenciales. También existen otros tipos de ICAs llamados restringidos, que utilizan dimensiones específicas: temporales y espaciales (James & Hesse, 2005).

3.3.4. Conectividad

Otra forma de analizar los datos obtenidos es estudiando la conectividad de las señales. El cerebro humano forma una red que podemos dividir en regiones distribuidas en el espacio, pero funcionalmente conectadas, compartiendo de manera continua información entre ellas. El estudio de conectividad está basado en medidas características que tratan de demostrar como las regiones cerebrales (o nodos) interactúan como una red.

Existen diferentes tipos de estudios de conectividad: conectividad estructural, que tiene en cuenta las vías de conexión neurofisiológicas; conectividad funcional, que solamente busca asociaciones estadísticas, independientemente de su conexión fisiológica; y conectividad efectiva, donde la interacción entre nodos es causal y dirigida (la conexión entre los nodos tiene dirección y sentido).

Durante esta introducción, analizamos definiciones básicas que utilizaremos en el desarrollo de la conectividad:

- Los nodos son conocidos como las diferentes regiones cerebrales, cada nodo contiene una serie temporal que será comparada con el resto de los nodos.
- La comparación puede ser todos contra todos (FULL NxN) o por semilla (1xN). En una conectividad completa todos contra todos, se computa la conectividad con todas las combinaciones posibles de parejas. Por otro lado, la conectividad por semilla se realiza escogiendo esa semilla (o región cerebral) y comparándola con el resto.
- Las comparaciones pueden ser dirigidas o no dirigidas, la dirección implica causalidad estadística y es estimada con métricas estadísticas. Las métricas no dirigidas producen conectividad simétrica, es decir, obtendremos un mismo valor de 'x' a 'y', que de 'y' a 'x'.
- Las series temporales pueden analizarse desde fuentes físicas como sensores (EEG/MEG) o desde la proyección de esas fuentes a superficies corticales (vóxeles cerebrales o áreas de exploración). Las conectividades a nivel de fuentes son neuroanatómicamente interpretables y se pueden derivar entre pacientes (Lai et al., 2018).
- Las métricas suelen representarse de dos formas: gráfico de conectividad, donde los nodos representan las zonas cerebrales (x, y, z...) y las líneas que los unen aportan el valor de la métrica y la direccionalidad (si es necesario). Por otro lado, también existen las matrices de conectividad, cuyas filas y columnas representan los nodos y cada posición la conectividad entre ellas. La conectividad se representa en un código de colores.

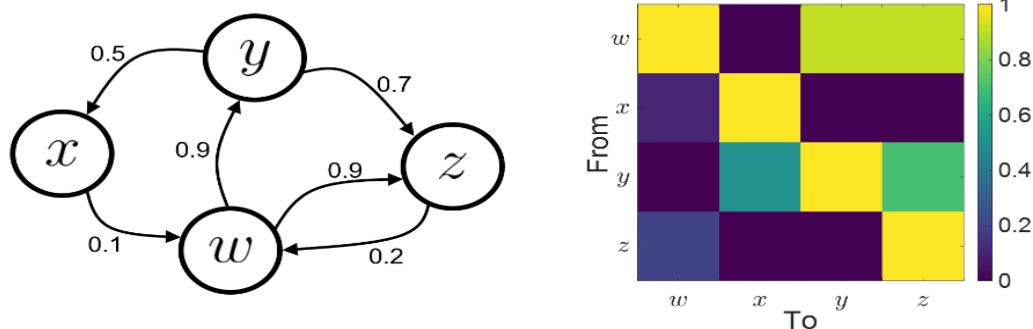


Figura 24: Representación de la conectividad. Grafo de conectividad (izquierda) y matriz de conectividad (derecha) (Tadel et al., 2011)

Existen numerosas métricas de conectividad. En la Tabla 4, enumeramos las más utilizadas en el ámbito de EEG:

Tabla 4: Métricas de conectividad utilizadas en el ámbito de la electroencefalografía.

Métrica	Direccionalidad	Dominio
Correlación	Sin dirección	Tiempo
Coherencia	Sin dirección	Frecuencia
Causalidad de Granger	Con dirección	Tiempo
Causalidad de Granger Espectral	Con dirección	Frecuencia
Envolvente de la Correlación	Sin dirección	T-F
Phase locking value	Sin dirección	Fase
Entropía de la transferencia de fase	Con dirección	Fase

La **correlación y la coherencia** son métodos sencillos y robustos, con descripción simple de los datos. Calculan la correlación temporal y frecuencial respectivamente. Sin embargo, no aportan información de dirección o precisión en el grado de conexión y tampoco distinguen conexiones directas o indirectas. Puede afectar el ruido, cambios distantes no directos, la amplitud relativa, etc.

La **causalidad de Granger (GC)** es una medida de conectividad funcional dirigida basada en el marco de causalidad de Wiener-Granger. La GC mide las dependencias lineales entre las series temporales y comprueba si la predicción del futuro de la señal $x(t)$ (aproximada por un modelo autorregresivo lineal) mejora al considerar la señal $y(t)$ (también aproximada por un modelo autorregresivo lineal). Si existe tal mejora, se concluye que la señal $y(t)$ tiene un efecto causal de Granger sobre la otra señal. De manera similar, la causalidad espectral de Granger es una medida de conectividad funcional dirigida que se desarrolló para indicar las influencias específicas de la frecuencia entre las series temporales (Dhamala et al., 2008).

Entre las métricas encontramos estudios que consideran la fase instantánea relativa entre dos series temporales. El bloqueo de la fase o la sincronización de la fase son dos de las métricas (Tass et al., 1998). En principio, las mediciones basadas en fase son robustas y no cambian con las fluctuaciones de amplitud de la señal, aunque los bajos ratios señal/ruido siguen siendo un desafío para estas mediciones (Lachaux et al., 1999; Mormann et al., 2000).

Phase Locking Value (PLV) es una métrica popular que se define como la longitud del vector promedio de muchos vectores unitarios cuyo ángulo de fase corresponde a la diferencia de fase entre dos series temporales (Tass et al., 1998). Si la distribución de la diferencia de fase de las dos señales es uniforme, la longitud del vector promedio es 0. Si las fases de las dos señales están fuertemente acopladas, la longitud del vector promedio es cercana a la unidad. Para los eventos, se espera que las diferencias de fase entre los ensayos se distribuyeran uniformemente, a menos que las fases de las señales cerebrales estuvieran acopladas al inicio del evento, lo que sugeriría alguna forma de acoplamiento de fase entre las dos series temporales.

4. Localización de fuentes corticales

En este apartado, se desarrolla la estimación de las corrientes corticales a través de las medidas electroencefalográficas. Gracias a la localización podremos obtener información importante sobre la ubicación y el desarrollo temporal de la actividad cerebral, con resultados de directa interpretación fisiológica, más específicos y útiles. En el EEG en particular, es común que las contribuciones de regiones cerebrales distantes se superpongan en grandes grupos de electrodos. Trasladarse al espacio de la fuente puede ayudar a discriminar entre las regiones cerebrales que contribuyen.

El traslado se conoce como el modelado de fuentes o problema inverso, y requiere que anteriormente se haya resuelto del modelo directo de los tejidos cerebrales y las características de los sensores, también llamado problema directo.

4.1. Modelado de fuentes

Para encontrar soluciones al problema directo, debemos obtener el modelado de fuentes, es decir, definir cómo funcionan las actividades postsinápticas de las neuronas piramidales del córtex cerebral (que constituyen las medidas EEG, como comentamos en anteriores apartados).

Existen dos modelos: mediante el ajuste de dipolos y mediante modelos distribuidos. Realmente ambos modelados utilizan los dipolos, pero ¿qué son? Un dipolo es un modelo equivalente de la actividad postsináptica de las neuronas piramidales. Estas actividades pueden extrapolarse convenientemente a una escala espacial mesoscópica con dipolos eléctricos distribuidos a lo largo del manto cortical (flechas verdes en la figura inferior).

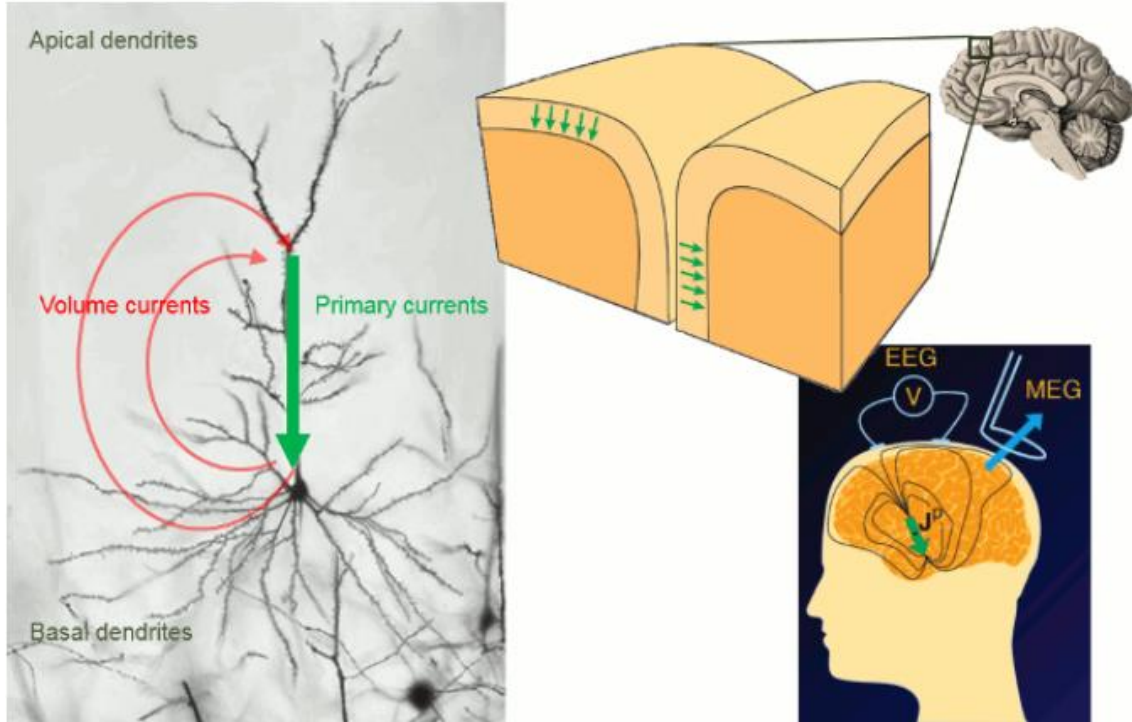


Figura 25: Modelado de la actividad neuronal (Hamalainen, 2007)

El modelado mediante el **ajuste de dipolos** localiza y calcula la amplitud de uno o varios dipolos de corriente equivalentes (ECD, *equivalent current dipoles*), para estimar la actividad sobre instantes temporales. Por otro lado, los modelos distribuidos, fijan la localización (y típicamente la orientación) de un gran número de dipolos, distribuidos como una red sobre la superficie cortical completa, para luego estimar la amplitud de los mismos en cada instante temporal.

Por tanto, el ajuste de ECDs es bastante sencillo y puede ser adecuado cuando el número de regiones cerebrales que se espera que estén activas es pequeño (idealmente sólo una). Por lo tanto, es más adecuado para respuestas en latencias tempranas post-estímulo. No se pueden usar para capturar dinámicas complejas a lo largo de periodos de tiempo prolongados (épocas) y las técnicas de estimación asociadas son bastante sensibles a las condiciones iniciales (¿cuántos dipolos hay que ajustar? ¿dónde empieza la búsqueda? etc.). Es por ello por lo que el método más utilizado sea el distribuido, ya que aporta una información espaciotemporal más completa.

Al elegir los **modelos distribuidos**, las posiciones de los dipolos definen la cantidad de vóxeles en las que se divide las fuentes, generando en su conjunto el espacio fuente. Por lo general, los estudios se limitan a construir este espacio sobre la superficie cortical, pero los últimos estudios también incorporan estructuras subcorticales y el cerebelo.

La orientación de los dipolos, nos encontramos con modelos restringidos, donde un dipolo es asignado con orientación perpendicular a la superficie cortical, y no restringidos, donde cada vóxel se divide en tres dipolos ortogonales entre sí.

4.2. Modelo directo

Para reconstruir las activaciones cerebrales a nivel de fuente (el problema inverso), se debe establecer primero un modelo de la cabeza preciso. El llamado problema directo, se ocupa de calcular los potenciales eléctricos de la superficie cortical (V) para una configuración de fuentes conocida, sabiendo de antemano las propiedades fisiológicas (conductividad) de los diferentes tejidos de la cabeza.

Conociendo un modelo matemático para explicar cómo funcionan las corrientes eléctricas neuronales (el espacio fuente), podemos elegir un modelo cortical acorde. Dado que el EEG mide potenciales eléctricos diferenciales en la superficie del cuero cabelludo, depende de los efectos de la conducción volumétrica (o corrientes secundarias) para producir las señales que medimos. En consecuencia, el EEG es muy sensible a las variaciones de conductividad no sólo en el tejido cercano a las fuentes de corriente del cerebro, sino también con el cráneo y el cuero cabelludo. Algunos tejidos son muy conductores (cerebro, líquido cefalorraquídeo y piel), otros lo son menos (cráneo). Se aconseja un modelo de cabeza realista para integrar correctamente sus propiedades.

El problema directo se formula a través de la ecuación de Poisson:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = f = \nabla \cdot J^P \text{ en } R^3 \quad [1]$$

Donde $\sigma [(\Omega \cdot m)^{-1}]$ es la conductividad y f es la divergencia de la densidad de corriente de fuente $J^P [A/m^2]$, ambas supuestamente conocidas para el problema directo; V (en voltios) es el potencial desconocido.

Para resolverlo, hoy en día se utiliza el método de elementos límite (Boundary Element Method, BEM) (Bonnet, 1995). Este método realístico asume la homogeneidad y la isotropía dentro de cada región de la cabeza, ignorando la anisotropía de la materia blanca cerebral, en los cuales la conducción es preferencialmente a través de los axones de las fibras. Las ventajas de utilizar este método con respecto a otros como el método de diferencias finitas (FDM) o el método de elementos finitos (FEM) reside en el hecho de que solamente utiliza como incógnitas los valores en las interfaces entre regiones con diferentes conductividades, en lugar de considerar los valores en todo el volumen. Esto reduce la dimensionalidad del problema y el número de incógnitas, y sólo requiere el uso de mallas de triangulación de superficie, evitando la difícil construcción de la discretización del volumen necesaria para el FEM (Kybic et al., 2005). Sin embargo, BEM suele ignorar la forma sinusoidal y los espacios diploides en el cráneo, cosa que FEM consigue resolver (Baillet, Mosher, et al., 2001).

Finalmente, el modelo BEM obtiene los mejores resultados al aplicar tres capas con diferentes conductividades: cuero cabelludo (interfaz cabeza/aire), cráneo externo (interfaz cuero cabelludo-cráneo) y cráneo interno (interfaz cráneo/cerebro+ líquido cerebrospinal).

4.3. Estimación de las fuentes, problema inverso

Los métodos paramétricos y de imagen (o no paramétricos) son los dos enfoques generales para la estimación de las fuentes de EEG. Los métodos paramétricos suelen suponer que las fuentes pueden representarse mediante unos pocos dipolos de corriente equivalentes de ubicación y momento desconocidos que deben estimarse con un método numérico no lineal. Los métodos de imagen se basan en la suposición de que las fuentes primarias son corrientes intracelulares en los troncos dendríticos de las neuronas piramidales corticales, que están alineadas normalmente con la cara sur cortical. Por lo tanto, se asigna un dipolo de corriente a cada una de las decenas de miles de elementos en la superficie cortical con la orientación del dipolo

restringida para que sea igual a la normal de la superficie local. El problema inverso en este caso es lineal, ya que las únicas incógnitas son las amplitudes de los dipolos en cada elemento de teselación. Dado que el número de sensores es del orden de 100 y el número de incógnitas es del orden de 10.000, el problema está severamente infradeterminado, y se requieren métodos de regularización para restringir el rango de soluciones permitidas. En esta sección describiremos los enfoques paramétricos y de imágenes, contrastando las suposiciones subyacentes y las limitaciones inherentes a cada uno.

4.3.1. Métodos paramétricos

En este enfoque, se busca la mejor posición y orientación de los dipolos. Los modelos varían en complejidad desde un solo dipolo en un modelo de cabeza esférica, hasta múltiples dipolos (hasta diez o más) en un modelo de cabeza realista. Los modelos dinámicos también tienen en cuenta los cambios de los dipolos en el tiempo. También pueden establecerse restricciones sobre las orientaciones de los dipolos, ya sean fijas o variables. A continuación, se recoge una tabla con los principales métodos utilizados en la bibliografía y posteriormente comentaremos los más básicos:

Tabla 5: Métodos paramétricos

Algoritmo	Referencia(s)
Estimación de fuentes por mínimos cuadrados	(Finke et al., 2003)
Aproximaciones 'Beamforming'	(Baillet, Mosher, et al., 2001)
Análisis a través de fuentes eléctricas cerebrales (BESA)	(Spitzer et al., 1998) (Baillet, Riera, et al., 2001)
Algoritmo de clasificación multi señal (MUSIC) y sus variantes (R-MUSIC, RAP-MUSIC)	(Baillet, Mosher, et al., 2001; Mosher et al., 1992)
Algoritmo del subespacio FINES	(Xu et al., 2004)
Cálculo simulado y elementos finitos	(Miga et al., 2002)
Redes neuronales	(Robert et al., 2002)
Algoritmos genéticos	(Tun et al., 2000)

Estimación de fuentes por mínimos cuadrados

La mejor localización y el mejor momento del dipolo (seis parámetros en total para cada dipolo) suelen obtenerse encontrando el mínimo global de la energía residual, es decir, la norma L2 $\|V_{in} - V_{model}\|$, donde $V_{model} \in R^N$ representa los potenciales del electrodo a partir del posible dipolo y $V_{in} \in R^N$ representa el valor medido EEG en un instante de tiempo. Esto requiere una minimización no lineal de la función de costes $\|M - G(\{r_j, r_{dip_i}\})D\|$ sobre todos los parámetros (r_{dip_i}, D) . Los métodos usuales incluyen el gradiente, o métodos estándares de búsqueda, normalmente incluyendo varias condiciones iniciales, algoritmos genéticos, etc. En este proceso iterativo el dipolo es desplazado por el modelo de la cabeza, mientras su orientación y magnitud también cambia, este se detiene cuando concuerdan correctamente las medidas EEG y las producidas por el modelo fuente. Cada paso iterativo requiere varios cálculos anticipados de la solución, utilizando los parámetros del dipolo de prueba para comparar el ajuste producido por el dipolo con el del paso anterior.

Aproximaciones 'Beamforming'

Tienen la ventaja de no suponer el número de dipolos a priori y en términos sencillos, el beamformer explora todas las ubicaciones potenciales del cerebro especificadas en el modelo de la cabeza y estima sus respectivas contribuciones a los datos del sensor, mientras atenúa las contribuciones de otras regiones cerebrales.

El Beamforming se realiza normalmente escaneando un conjunto de ubicaciones de fuentes putativas predefinidas, calculando por separado para cada ubicación un conjunto de pesos, un llamado filtro espacial, y aplicando estos pesos a los datos de los sensores medidos para obtener la salida del beamformer para cada ubicación. Así, el filtro espacial refleja la contribución del sensor individual a la estimación de la fuente de cada localización. Técnicamente es similar a la formación de imágenes *mínimum norm* (MN) que veremos posteriormente, aunque es más sensible a las aproximaciones del modelo de la cabeza que la formación de imágenes MN, y requiere entradas adicionales específicas. Además, no consigue resolver las fuentes en diferentes ubicaciones del cerebro cuyas series temporales están altamente correlacionadas.

Análisis a través de fuentes eléctricas cerebrales (BESA)

Es un modelo particular de ajuste de dipolos. Un set consecutivo de puntos temporales es considerado, en el cual los dipolos se asumen tener una posición fija y una orientación que puede ser fija o variable. El método requiere la minimización de la función de costes que es una combinación ponderada de cuatro criterios: la variancia residual, que es la cantidad de señal que permanece inexplicable por el modelo de fuentes de corrientes; un criterio de activación de fuentes, el cual incrementa cuando las fuentes tienen a estar activas fuera de su 'a priori' intervalo temporal de activación; un criterio energético que evita la iteración entre dos fuentes cuando dos fuentes con gran amplitud se compensan entre sí; un criterio de separación que facilita soluciones en las que se reduce al máximo el número de fuentes corticales activas simultáneamente.

Ejemplo resultados paramétricos con dipolos

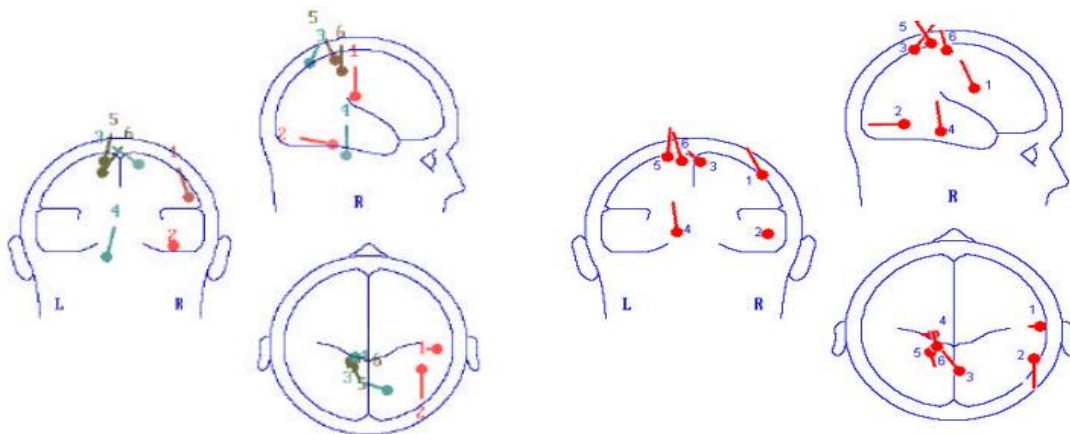


Figura 26: Configuración de dipolos calculado con BESA. La configuración original se ve a la izquierda y a la derecha el resultado final. (Baillet, Riera, et al., 2001)

4.3.2. Métodos no paramétricos

Los métodos no paramétricos normalmente se formulan dentro del marco bayesiano. Sin embargo, también hay otras aproximaciones basadas en la minimización del error esperado y el filtrado generalizado de Wiener.

A continuación, se recoge una tabla con los principales métodos utilizados en la literatura y la correspondiente matriz de pesos utilizada para la resolución del problema inverso.

Tabla 6: Principales métodos para la resolución del problema inverso.

Algoritmo	Matriz de peso W
MNE	$I_3 p$
WMNE	$\Omega \wedge I_3$
LORETA	$(\Omega \wedge I_3) \Delta^T \Delta (\Omega \wedge I_3)$
Quadratic Regulation ¹	∇
LAURA ²	$W_m A \wedge I_3$

Bayesiano

Consideremos el problema de estimar la matriz X de amplitudes dipolares en cada elemento infinitesimal a partir de la matriz de datos espaciotemporales Y , que están relacionados en el caso sin ruido por $Y = AX^T$. La fila i^{th} de X contiene la imagen de amplitud del córtex en cada instante i . Del teorema de Bayes, la probabilidad posterior para la amplitud de la matriz X condicionada a los datos Y es dado por:

$$p(X/Y) = \frac{p(Y/X)p(X)}{p(Y)} \quad [2]$$

Donde $p(Y/X)$ es la probabilidad condicional para los datos dada la imagen y $p(X)$ es la distribución previa que refleja el conocimiento de las propiedades estadísticas de la imagen desconocida. Mientras que el método bayesiano ofrece el potencial para una caracterización estadística completa de las fuentes sobre la probabilidad posterior, en la práctica las imágenes se estiman típicamente mediante la masificación de la probabilidad posterior

$$\hat{X} = \max_X [p(Y|X)] \quad [3]$$

El término $p(Y|X)$ es la probabilidad logarítmica de los datos que depende del modelo directo y de la distribución de la fuente verdadera.

Asumiendo que la densidad posterior tiene una distribución gaussiana,

$$p(X/Y) = \frac{p(Y/X)p(X)}{p(Y)} = \frac{\exp[-F_\alpha(x)]/z}{p(Y)} \quad [4]$$

Donde z es una normalización constante llamada la función de partición, $F_\alpha(x) = U_1(x) + \alpha L(x)$ donde $U_1(x)$ y $L(x)$ son funciones energéticas asociadas con la probabilidad de $p(Y/X)$ y $p(X)$, respectivamente, y α un escalar positivo de regulación. Entonces:

$$\hat{X} = \min_X [F_\alpha(x)] \quad [5]$$

Normalmente se asume que las medidas EEG están corrompidas con ruido gaussiano espacial y temporalmente blanco. Entonces se puede escribir:

$$U_1(x) = \|Kx - y\|^2 \quad [6]$$

¹ Quadratic Regulation (Baillet & Garnero, 1997)

² LAURA (Grave de Peralta Menendez et al., 2004)

Donde K es un operador lineal compacto (representando la solución directa) y $\|\cdot\|$ es la norma usual L_2 . $L(x)$ puede estar escrita como $U_s(x) + U_t(x)$ donde $U_s(x)$ introduce las condiciones espaciales (anatómicas) y $U_t(x)$ las temporales. Combinando todo:

$$\hat{X} = \min_x [F_\alpha(x)] = \min_x (\|Kx - y\|^2 + \alpha L(x)) \quad [7]$$

Esta ecuación refleja un acuerdo entre la fidelidad de los datos y la relación suavizada espaciotemporal dependiendo de α .

Si no se quisiera introducir aproximaciones gaussianas, se introduce la entropía y normas L_p con $p < 2$. El problema se basa en maximizar la entropía y se ha introducido satisfactoriamente en la reconstrucción de problemas donde características destacables de los datos ruidosos han de determinarse. En cuanto a la norma, los experimentos de (H. Liu et al., 2004) muestran que el enfoque L1 exige un mayor esfuerzo computacional en comparación con los enfoques L2. También produjo algunas fuentes espurias y la distribución de la fuente de la solución era muy diferente de la distribución simulada.

Estimado de la norma mínima (MNE)

El estimado se basa en la búsqueda de la solución con potencia mínima y corresponde con la regularización de Tikhonov. Este tipo de estimación es adecuada para dipolos cuya actividad se extiendan sobre algunas áreas de la superficie cortical. Partiendo de la base del método bayesiano y la ecuación [8], donde $D = X$

$$L(D) = \|D\|^2 \quad [9]$$

$$\hat{D}_{MNE} = G^T (GG^T + \alpha I_N)^{-1} M \quad [10]$$

Si dejamos que T_{MNE} sea la inversa del operador $G^T (GG^T + \alpha I_N)^{-1}$, entonces T_{MNE} es la matriz resolución de la ecuación y podría idealmente ser la matriz identidad. Se dice en (Dale & Sereno, 1993; Pascual-Marqui, 1999) que MNEs producen estimaciones poco realistas con los modelos realísticos y de esferas (esto será resuelto con el método ponderado WMNE)

Una solución más general basada en la norma mínima asume que los vectores de ruido n , y el dipolo de fuerza D están normalmente distribuidos con media cero y sus matrices de covarianza son proporcionales a la matriz identidad y son denotados por C y R respectivamente. La solución inversa dada en (Dale & Sereno, 1993) es:

$$\hat{D}_{MNE} = RG^T (GRG^T + C)^{-1} M \quad [11]$$

R_{ij} también se puede tomar para que sea igual que $\sigma_i \sigma_j \text{Corr}(i, j)$ donde σ_i^2 es la varianza de la fuerza del i th dipolo y $\text{Corr}(i, j)$ es la correlación entre las fuerzas de los dipolos i th y j th. Por tanto, cualquier información a priori sobre la correlación entre las fuerzas del dipolo en diferentes localizaciones puede usarse para restringir R y también se pueden tomar como $\sqrt{R_{ii} R_{jj}} (\text{Corr}(i, j))$ donde $R_{ii} = f(1/\delta_i)$ es grande si la medida de proyección sobre el ruido δ_i es pequeño. La matriz C puede tomarse como $\sigma^2 I$ si se asume que el sensor de ruido es aditivo y blanco con varianza constante de σ^2 . R también puede ser construida de tal forma que sea igual a UU^T , donde U es un set ortonormal de vectores arbitrarios (A. K. Liu et al., 2002). El nuevo operador inverso que utiliza estas funciones de base arbitrarias es la solución original hacia delante proyectada sobre la nueva función de base.

LORETA

LORETA (Dale & Sereno, 1993) combina la normalización vanguardista con el operador Laplaciano, por lo tanto, da la solución inversa bajo la restricción de fuentes suavemente distribuidas. Se basa en la máxima suavidad de la solución. Normaliza las columnas de G para dar a todas las fuentes (cercanas a la superficie y más profundas) la misma oportunidad de ser reconstruidas. Esto es mejor que los métodos de norma mínima, en los que las fuentes más profundas no pueden recuperarse porque los dipolos situados en la superficie del espacio de las fuentes con magnitudes más pequeñas se privan. En LORETA, las fuentes se distribuyen en todo el volumen interior de la cabeza. En este caso, $L(D) = \|\Delta B \cdot D\|^2$ y $B = \Omega \wedge I_3$ es una matriz diagonal para la normalización de columnas de G .

$$\hat{D}_{LOR} = (G^T G + \alpha B \Delta^T \Delta B)^{-1} G^T M \quad [12]$$

Experimentos con LORETA (Ungerleider, 1995) muestran que algunas actividades inexistentes pudieran aparecer y que esta técnica no era adecuada para la estimación. Sin embargo, se desarrolla SLORETA para resolver estos problemas, obteniendo un método con una localización exacta y sin error de localización al reconstruir fuentes individuales, es decir, que el máximo de la estimación de la potencia de la densidad de corriente coincidía con la localización exacta del dipolo (Pascual-Marqui, 2002).

Ejemplo resultados métodos no paramétricos

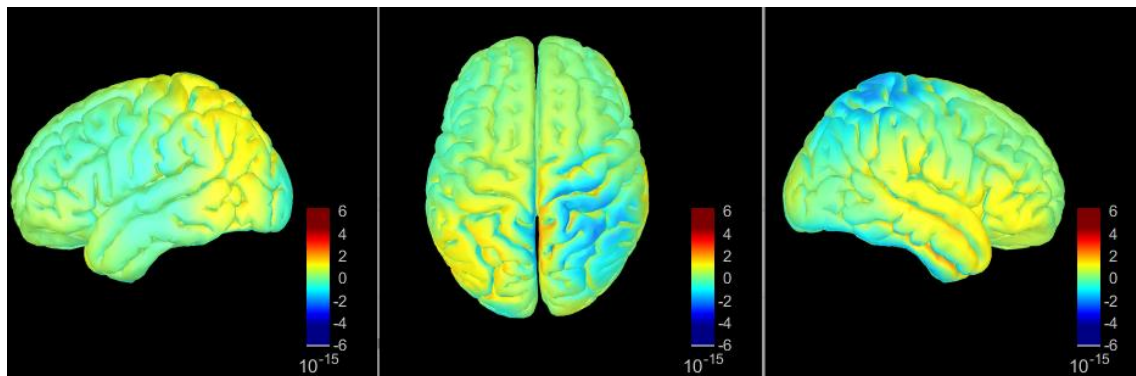


Figura 27: Resultados de sLORETA utilizando modelo el modelo realista ICBM152. Vista lateral izquierda, superior y lateral derecha. (Elaboración propia)

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

El **objetivo general** del presente trabajo fin de máster es analizar y cuantificar las posibles diferencias existentes entre sujetos sanos y con disfagia tras ictus, en la actividad cerebral recogida mediante electroencefalografía durante el proceso deglutorio con objeto de identificar biomarcadores que sirvan para la valoración y seguimiento de estos pacientes durante el proceso de rehabilitación. Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 1: Generación de una base de datos de registros de encefalografía e información clínica de pacientes con ictus neurogénico durante un proceso deglutorio protocolizado y ampliación de la base de datos de registro en sujetos sanos. Para ello Partiendo del sistema de adquisición de datos ya disponible en el grupo, se adaptará el protocolo de registro y los posibles cambios de herramientas asociadas a la situación clínica de los pacientes con disfagia. Con ello, se genera una base de datos de registros multimodales de EEG/EMG en pacientes con disfagia, incluyendo los datos clínicos relevantes para el estudio.

Objetivo específico 2: Identificación de la secuencia de activación de las distintas regiones cerebrales en sujetos sanos y patológicos. Esto implica el procesado de las señales de EEG captadas en superficie de cuero cabelludo para la minimización de las interferencias fisiológicas (ocular, muscular) y/o artefactos mediante la aplicación de la técnica *multivariate variational mode decomposition* siguiendo la metodología expuesta en (Mira et al., s. f.), y su proyección sobre superficie cortical. Esta última parte se abordará en coordinación con el trabajo fin de máster que realiza María Victoria Cerezo. Además, se estudiarán las diferencias significativas entre la media de los Potenciales Evocados de cada grupo asociados al proceso deglutorio.

Objetivo específico 3: Cuantificación de la variabilidad intra e inter sujeto de los Potenciales Evocados asociados al proceso deglutorio en las regiones de interés mediante biomarcadores específicos. Gracias a ellos se cuantificará la diferencia entre cada trago con el potencial evocado de cada sujeto (estudio intrasujeto) y la diferencia del potencial evocado de cada individuo con la media del potencial evocado poblacional deglutorio de los sujetos sanos (estudio intersujeto), teniendo en cuenta la información espacial.

Objetivo específico 4: Estudio comparativo de la conectividad funcional de las épocas de interés (antes y después del evento), en sujetos sanos y disfágicos determinando las conexiones con diferencias estadísticamente significativas entre post-evento (durante deglución) y pre-evento.

CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Base de datos

Gracias a la coordinación mediante el programa POLISABIO con miembros de la UPV y clínicos de los Hospitales la Pedrera (HLP) y Pare Jofré (HPJ), se realiza un estudio observacional, prospectivo, de medidas repetidas de pruebas diagnósticas y de carácter multicéntrico.

El proyecto parte del estudio realizado en 2021 por el centro de investigación biomédica de la Universidad Politécnica de Valencia (Tomás et al., s. f.). Entonces, la base de datos estaba conformada por 11 sujetos sanos, durante el desarrollo del proyecto se aumenta este número de pacientes jóvenes y se recogen pacientes con disfagia neurógena.

La metodología utilizada para los registros de ambos grupos es prácticamente igual. A continuación se desarrolla el proceso realizado para pacientes, puesto que la ampliación de la base de datos inicial se realiza de forma equivalente a lo explicado en el TFG (Tomás, s. f.).

Con todo lo anterior, se reclutarán pacientes con ictus subagudo que ingresen en el HLP y HPJ para recibir tratamiento neurorrehabilitador, que presenten disfagia secundaria al ictus isquémico o hemorrágico.

1.1. Reclutamiento y valoración de pacientes

Para cumplir con los criterios de seguridad y reducir lo máximo posible la variabilidad de los datos se deben cumplir determinados criterios:

- Criterios de inclusión:
 - edad 65-80 años.
 - capacidad para realizar acciones del MECV-V.
 - Índice de Comorbilidad de Charlson ≤ 3 .
- Criterios de exclusión:
 - portadores de sonda nasogástrica.
 - pacientes en los que, aunque puedan realizar un MEC-V, esté desaconsejada la deglución por el elevado riesgo de aspiración.

El conjunto de profesionales médicos reclutará a los pacientes conforme a la casuística:

1. Detección de paciente caso: se realizan diferentes análisis de los test y pruebas diagnósticas habituales, siendo la principal el resultado MECV-V, y las secundarias: la escala de la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), el índice de Barthel, una valoración clínica funcional (índice motor, balance motor hemicuerpo sano, test de control de tronco-TCT), el índice de control nutricional (CONUT) y una dinamometría prensil de la mano sana (registrada por percentil mediante un dinamómetro digital). Además, se realizará una videofluoroscopia en aquellos casos que así lo aconseje el clínico responsable.
2. Entrega del consentimiento informado por parte de uno de los investigadores del centro y firma por paciente o familiar en caso de que el paciente no pueda hacerlo por incapacidad motora. (2. ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO)

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

3. Se realizarán registros de la actividad cerebral (EEG) y muscular (EMG) durante actividades repetitivas de deglución volicional. Se administran 20 bolos de viscosidad común a todos los pacientes, y otros 20 en la última viscosidad segura del desarrollo del MEC-V reglado. Se realizan a volúmenes de 5cc suministrados por un clínico con jeringa. El repetir la actividad varias veces facilita identificar las actividades relacionadas con el proceso de preparación y ejecución de la deglución, mitigando los efectos de otras actividades 'de fondo', especialmente importante en los estudios de EEG.
4. Dichas baterías de pruebas se realizarán al ingreso de los pacientes (previo al inicio de tratamientos) y tras 2 meses de terapias neurorrehabilitadoras, siendo recogidas en el CDR (1. ANEXO: CDR) y en la base de datos (Tabla 11), para tratar de establecer una correlación entre los test clínicos realizados y las pruebas. Los datos tras la terapia no forman parte del estudio actual.

1.1.2. Base de datos clínica

La base de datos clínica es muy completa, y recoge los resultados de varias pruebas diagnósticas relevantes para la recuperación de los pacientes.

Se organiza según:

- Código PAC: referencia que recoge el número del paciente y el hospital en el que se realiza la prueba. HLP-XXX (Hospital La Pedrera), HPJ-XXX (Hospital Pare Jofré).
- Edad (en años) y sexo.
- Fecha del ictus
- El tipo de ictus (Hemorrágico o disfágico)
- Lateralidad
- Localización
 - o Tronco encéfalo: Mesencéfalo Protuberancia Bulbo
 - o Ganglios basales
 - o Frontal
 - o Parietal
 - o Temporal
 - o Occipital
- Tamaño: en la escala de Oxfordshire o con el diámetro hemorragia-hematoma
 - o Lacunar
 - o Afectación parcial territorio anterior (PACI)
 - o Afectación total territorio anterior (TACI)
 - o Afectación posterior (POCI)
- Fecha prueba
- Resultado MECV-V
- MoCA1 (Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal) para determinar el deterioro cognitivo de los pacientes. Puntuación sobre 30. (Rodríguez-Bores Ramírez et al., 2014)
- Barthel1, Evalúa la independencia del paciente, mediante actividades de la vida diaria, en una escala de 0 a 100. (Solís et al., 2005)
- Balance motor hemicuerpo sano: cintura escapular /5, miembro superior distal/5, cintura pélvica /5, miembro inferior distal /5
- Índice motor: escala descriptiva del balance motor del hemicuerpo afecto, miembro superior /100 y miembro inferior /100

MATERIALES Y MÉTODOS

- Test de control de tronco (TCT) : medido sobre 100, refleja la deficiencia motora que ha sufrido un paciente tras un accidente cerebrovascular mediante diferentes ejercicios.(Duarte et al., 2007)
- CONUT (control del estado nutricional, 'Controlling Nutritional Status'): escala sobre 8. (de Ulíbarri et al., 2005)
- Dinamo1: Dinamometría prensil de la mano sana (registrada por percentil mediante un dinamómetro digital: valor absoluto)
- IMC: índice de masa corporal, un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Sobrepeso será con $\text{IMC} > 25$ y obesidad $\text{IMC} > 30$. (OMS, 2021)
- Pérdida de peso: en porcentaje desde el ictus a la evaluación del MECV-V.
- GLIM: criterios para el diagnóstico de desnutrición, bajo criterios fenotípicos (pérdida de peso, IMC) y etiológicos (reducción de la ingesta). Para considerarse válido necesita al menos de un criterio fenotípico y un criterio etiológico. (Jensen et al., 2019)
- Finalmente se añade las características de la prueba, el sabor del espesante, la aceptación o agrado del paciente, su consistencia y el número de repeticiones para cada una de las consistencias.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

1.2. Protocolo de adquisición

1.2.1. Material

El sistema consta de un protocolo de registro simultáneo de EEG y EMG. Para la realización de los registros son necesarios sensores (electrodos), un equipo de acondicionamiento y adquisición de señal, hardware y software informático para la configuración y gestión del mismo. Específicamente, el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (CI2B-UPV) provee el equipo utilizado:

- Dos gorros BrainWave de tamaño medio/grande: son un casco EEG de 32 canales con electrodos embebidos y posiciones estándar 10-20.
- Cuatro canales EMG con electrodos superficiales y electrodos unipolares.
- Amplificador TMSi SAGA 32/64+ El amplificador junto al gorro BrainWave pertenecen a la misma empresa (TMSi, 2021).
- Ordenador portátil, Caledo amplificador.
- Software: QRA software de TMSi, EventIDE (EventIDE, 2012), Matlab R2022b (MATLAB, 1984), Licencia estudiante Microsoft Office 365
- Material médico complementario: jeringuillas, bote de gel exfoliante (Nuprep, Weaver and Company ©, EE. UU.), bote de gel electrolítico (Electro-Gel™, ECI, EE. UU.), agujas neurología, cintas de velcro, espesantes (Nutavant, Persan Farma©, ESP)

Tabla 7: Especificaciones técnicas del amplificador digital TMSi SAGA 32/64+. Extraído de (TMSi, 2021)

TMSi SAGA 32/64+	
Número de canales	32
Valor cuadrático medio del ruido (0 – 100) Hz	< 1 μ V
Rango de entrada de modo común	[-2 2] V
Resolución	< 20 nV
Impedancia de entrada	>1 G Ω
Ratio de rechazo de modo común (CMRR)	100 dB
Filtro anti-aliasing	1.6 kHz paso bajo
Ancho de banda analógico	0 – 800 Hz
Frecuencia máxima de muestreo	4096 Hz

1.2.2. Métodos

Se sitúa al paciente en frente del monitor, con una posición relajada en un ambiente de calma, de luz ambiental y de pocos ruidos. Inicialmente es necesario seleccionar el gorro EEG a utilizar para cada paciente según las medidas de la circunferencia de su cráneo. Después, la impedancia de cada electrodo se reduce para registrar con precisión las señales de EEG. Se recomienda aplicar primero un exfoliante para la piel para eliminar la posible piel muerta y limpiarla con gasas y alcohol. Posteriormente, mediante jeringas especiales se aplica un gel electrolítico a todos los electrodos embebidos para reducir al máximo la resistencia. Además, también se debe

MATERIALES Y MÉTODOS

colocar el electrodo de referencia sobre el hueso mastoideo izquierdo, realizando el mismo proceso de limpieza de la piel.

Cuando todos los electrodos están colocados correctamente, se debe verificar en la interfaz de usuario de TMSi que los 32 canales de EEG están registrando conforme a lo esperado. Para hacer esto revisamos el software para asegurarnos de que todas las impedancias están dentro de los niveles de impedancia aceptables (entre 1 y 5 kOhms) y también, en el visor de señales, observamos si la señal se muestra coherente y al parpadear, aparece el ruido EOG esperado.



Figura 28: Imagen durante la realización de la prueba.

En cuanto a la adquisición, se utiliza el programa Event-IDE para registrar en tiempo real la activación, añadiendo marcadores temporales según los eventos diseñados en cada prueba. En primera instancia se realiza un programa sencillo para registrar la actividad cerebral basal. Durante un minuto, se mide la actividad del paciente en un ambiente con la menor luz posible, los ojos cerrados y música relajante de fondo. Se observan la activación cerebral en tiempo real, de tal forma que se activa la adquisición de la señal cuando se observen ondas alfa en los electrodos occipitales, lo que indica el estado de reposo.

A continuación, se procede a realizar la prueba deglutoria. En la Figura 29 se puede observar los eventos utilizados para el registro de los pacientes. Primeramente, aparece una imagen donde se describe brevemente la prueba, seguida de un periodo de 8s para insertar el alimento como se observa en la Figura 28. El paciente mantiene la comida en la boca, mientras aparece una cruz que indica al sujeto que se debe preparar para el siguiente evento. Entonces aparece el niño comiendo, y el paciente deberá ingerir la comida que se inyectó anteriormente. Se deja una

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

ventana temporal amplia, de 12 segundos, para que los pacientes disfágicos puedan completar el trago. Finalmente aparece una imagen con instrucciones, el paciente debe repetir con la logopeda o enfermera una frase o nombre, de tal forma que se pueda analizar la voz del paciente, observando si existe aspiración. Esta es una comprobación típica en la exploración clínica, puesto que la aspiración afecta a las cuerdas vocales y, por tanto, a la voz. Si no se ha comprometido la seguridad de la prueba, se reinicia la prueba manualmente. El proceso completo se repite varias veces, de tal forma que se administran 100ml (20 tragos de 5ml) de cada una de las sustancias que el paciente pueda ingerir con seguridad. Cabe destacar los colores introducidos en las imágenes con respecto al proyecto de (Tomás et al., s. f.), los colores brillantes facilitan a los pacientes la concentración sobre la pantalla.



Figura 29: Ventanas de los eventos del software Event-IDE. Elaboración Propia.

Una vez terminados los registros, estos se han almacenado en ficheros con extensión '.csv', los cuales contienen información de los 32 canales y también información temporal para los marcadores del tipo de deglución. El primer paso es transformar este archivo en uno con extensión set para así poder trabajar con él en EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004), una herramienta interactiva de MATLAB específica para poder trabajar con señales de EEG.

Por último, se genera un nuevo fichero que concatene para cada sujeto los 40 tragos, 20 por cada viscosidad. Es decir, se dispone de un fichero set para cada individuo con la información contenida en los 32 canales de EEG para 40 degluciones de manera continua. Este archivo será el punto de partida para comenzar con el preprocesado de las señales.

2. Análisis de datos

2.1. Preprocesado y atenuación de interferencias

Se realiza el mismo procesamiento realizado en el proyecto (Tomás et al., s. f.). Primeramente, se procesa la señal según el flujograma de la Figura 30. Como se observa, la señal de cada ensayo es concatenada, de tal forma que se obtiene una única señal con todas las pruebas, una a continuación de la otra. Además, se extraen los eventos de interés formando épocas de cuatro segundos. Éstas recogen la información desde un segundo antes de la instrucción de tragar, hasta tres segundos después, cuando se considera que el trago ya ha terminado.

Cabe destacar el uso de la herramienta matemática FASTER (*'Fully automated statistical thresholding for EEG artifact rejection'*) que detecta automáticamente los canales o las épocas artefactadas. Gracias a este desarrollo, podemos seleccionar canales a reconstruir o eliminar épocas defectuosas que pudieran comprometer los resultados. Más sobre esta herramienta lo podemos encontrar en (Nolan et al., 2010).

Una vez preprocesada la señal, se procede a atenuar las interferencias según el flujograma de la Figura 31.

MATERIALES Y MÉTODOS

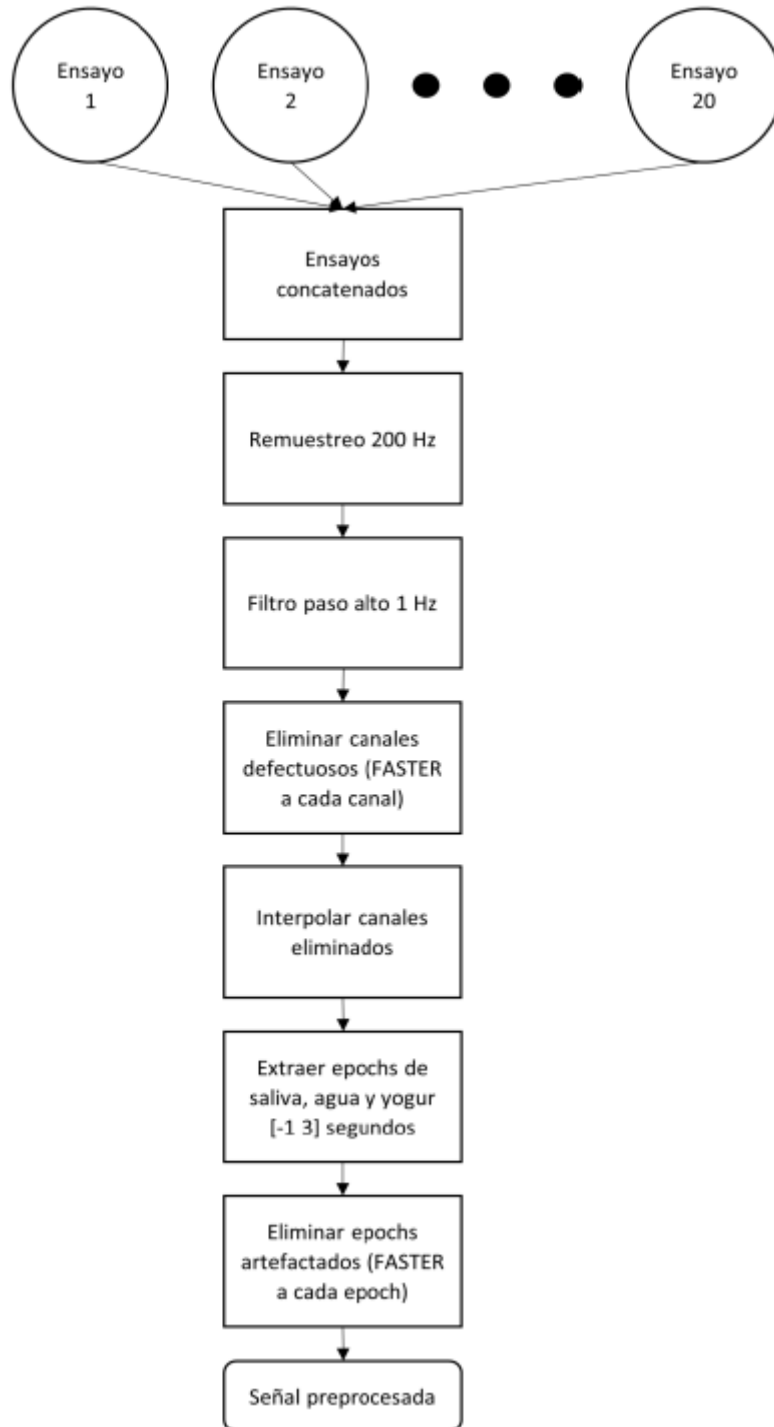


Figura 30: Flujograma del preprocesado. (Mira et al., s. f.)

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

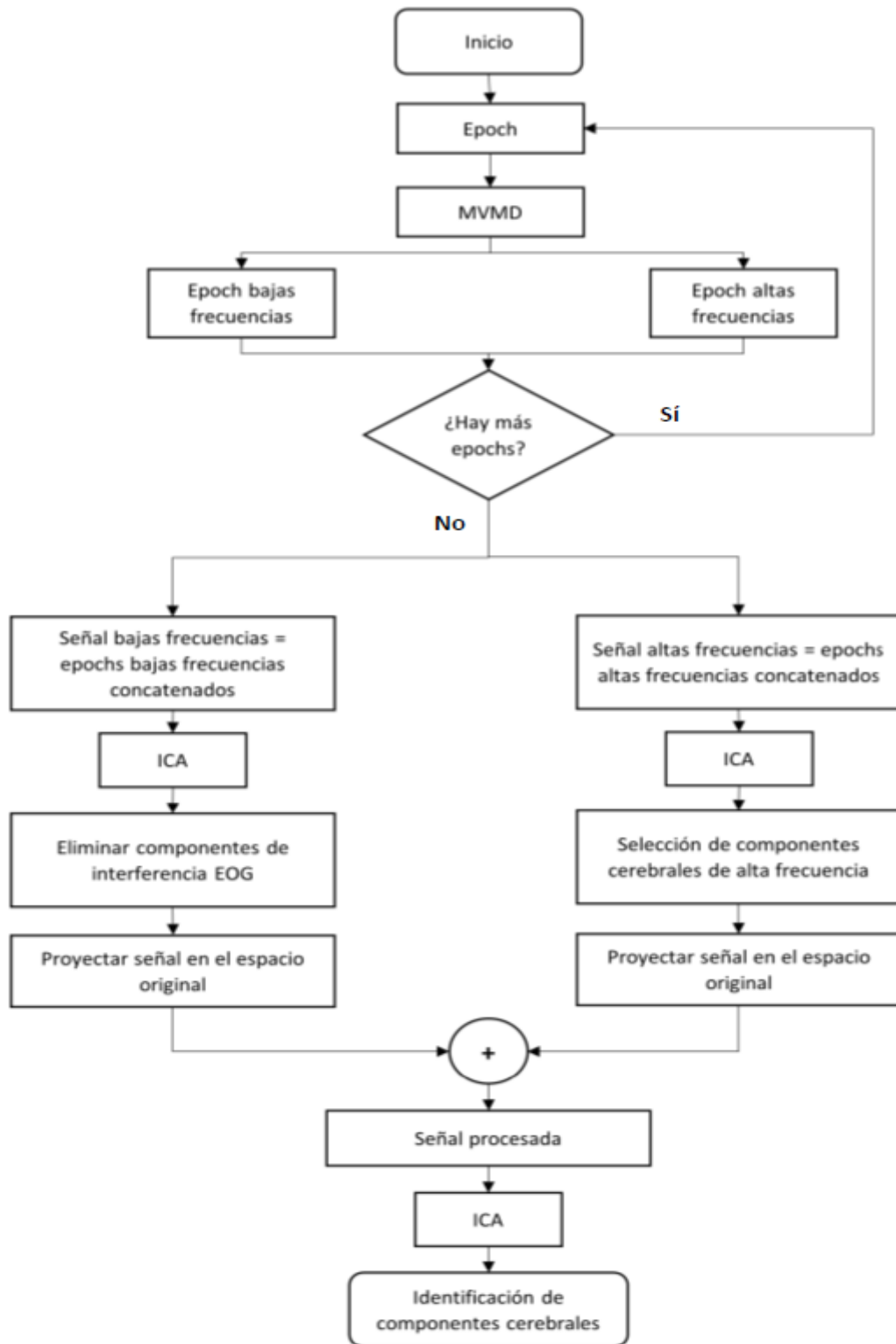


Figura 31: Flujoograma del procesado para eliminar interferencias. (Mira et al., s. f.)

Lo novedoso de esta atenuación de interferencias con respecto a otros estudios es el uso del algoritmo *Multivariate Variational Mode Decomposition* (MVMD) (Rehman & Aftab, 2019), que divide la señal en bajas y altas frecuencias de forma automática. Este método se describe en profundidad en (Tomás et al., s. f.). La diferencia de este método con un filtrado convencional

reside en la separación de manera más fisiológica de una señal biológica, extrayendo información propia de la señal más que determinar un corte frecuencial determinado.

Al dividir la señal en componentes de bajas y altas frecuencias, se pueden localizar más fácilmente las componentes no cerebrales mediante ICA (Independent Component Analysis). Así, un técnico especializado elimina las componentes no cerebrales de forma manual, según lo descrito en (Tomás et al., s. f.). La señal se recompone obteniendo las señales limpias de artefactos, preparadas para el análisis de la señal.

2.2. Localización de fuentes corticales

Tabla 8: Resumen pasos para la localización de fuentes corticales.

Modelo anatómico	ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal (MNI)
Problema directo	Método realístico BEM de OpenMEEG (Gramfort et al., 2010)
Posición electrodos	Obtenido desde EEGLAB, Matlab.
Problema indirecto	MNE (Estimado de la norma mínima) no paramétrico

La **localización de fuentes corticales** se realiza mediante el programa, de código abierto, Brainstorm (Tadel et al., 2011). Se desarrolla en Matlab (y Java) y es famosa por aportar a la comunidad una serie de herramientas para el análisis de los datos y una interfaz gráfica intuitiva.

Para proceder, se siguen las instrucciones de su tutorial, atendiendo y estudiando las diferentes posibilidades que ofrece. Primeramente, se elige las características principales del proyecto. Al tratarse de un estudio electroencefalográfico, no disponemos de modelos de cabeza para cada uno de los pacientes, por lo cual, se obtiene un **modelo anatómico estimado común llamado ICBM152** (Mazziotta et al., 1995). Éste es distribuido por el Instituto Neurológico de Montreal (MNI) y es uno de los modelos estándar de Brainstorm.

Para **modelar las fuentes corticales** se utiliza el software OpenMEEG. Se trata de un método realístico que integra los efectos del volumen de conducción (o corrientes secundarias) para resolver el problema directo. El resultado tiene en cuenta la conductividad de las diferentes capas cerebrales (cerebro, líquido cefalorraquídeo, piel y cráneo). Cada capa estará modelada por el número de vértices elegido, por defecto se seleccionan 1922 puntos y se toma un espesor craneal de 4 milímetros.

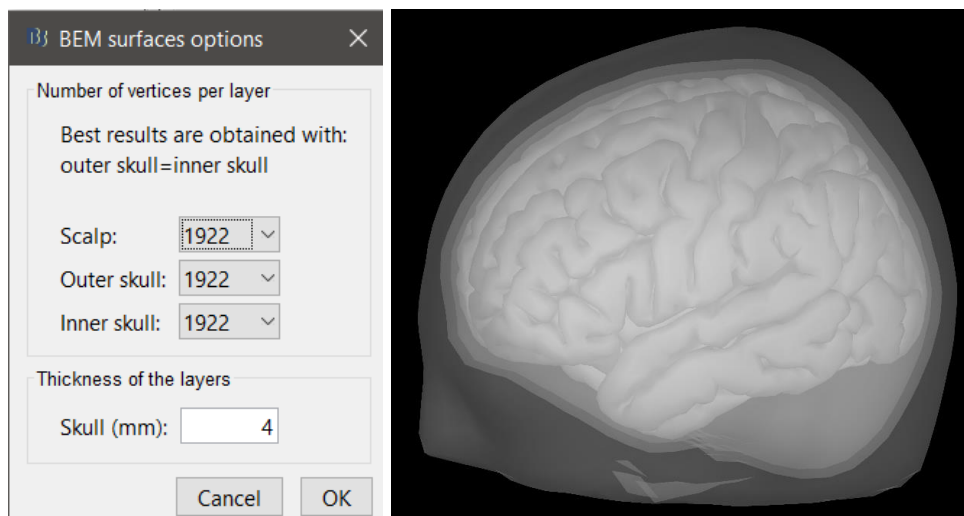


Figura 32: Representación de las diferentes capas propuestas por BEM. Elaboración Propia.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

En cuanto a la **posición de los electrodos** con respecto al modelo de la cabeza, este se ha importado desde EEGLAB, que a su vez lo carga de un archivo de puntos estandarizado. En un primer instante los electrodos se encuentran desfasados con respecto al modelo de la cabeza, con lo cual se aplica un sencillo refinamiento para obtener el ajuste adecuado.

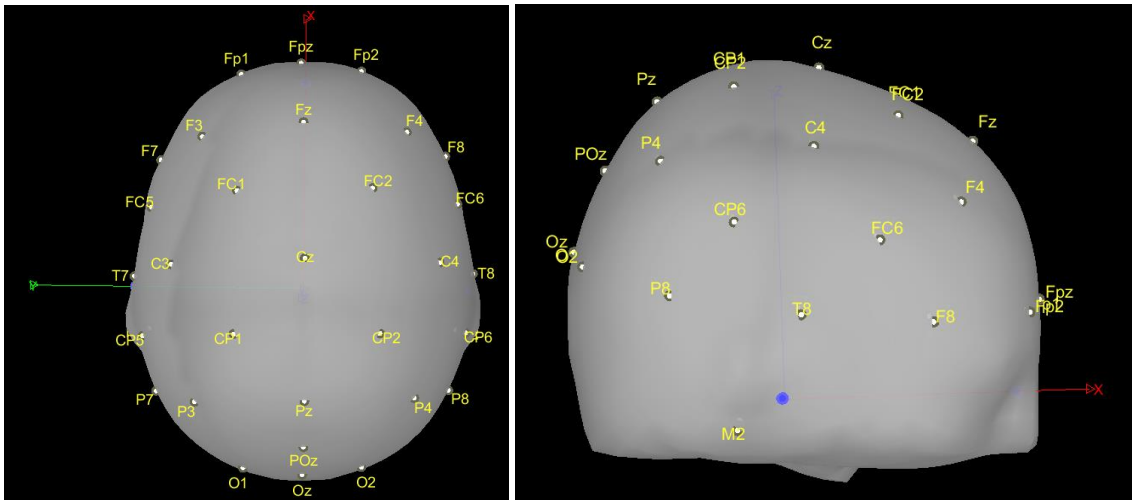


Figura 33: Ajuste de electrodos sobre la superficie del modelo de la cabeza. Elaboración propia.

A continuación, se computa el **problema indirecto**. El método que se elige es la norma mínima L2, para calcular la amplitud de las fuentes corticales determinadas en el modelo de la cabeza. Para ello, encuentra la solución que mejor se adapta a la actividad cerebral con menor amplitud generalizada expresada en A-m. Según Brainstorm, utiliza el método MNE descrito en 4.3.2 Métodos no paramétricos, para obtener un resultado consistente con la literatura.

La matriz de covarianza del ruido sirve para dar cuenta de las componentes de ruido restante y estacionario, como puede ser el instrumental, ruido de los sensores y del entorno. Por ello, lo ideal es utilizar segmentos de grabaciones que contengan exclusivamente este tipo de contaminantes, o segmentos de grabaciones que se considere que no contienen ninguna de las señales cerebrales de interés. Estos artefactos se han tratado posteriormente en el procesamiento de la señal, por lo que se crea una matriz identidad que mantiene las características de la señal.

Se restringe la proyección con fuentes perpendiculares al córtex, de tal forma que se reduce considerablemente el tiempo de cómputo y el tamaño del kernel. (Número de vértices x Número de canales).

2.3. Identificación del patrón común

Una vez resuelto el problema inverso, se realiza un estudio sobre las señales deglutorias. Interesa saber qué papel tienen las diferentes fuentes corticales dentro de la deglución y para ello, vamos a dividir el córtex cerebral en diferentes zonas conocidas, según lo descrito en el apartado 1.4 (Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio).

Brainstorm provee diferentes atlas, que podemos utilizar para el estudio de la señal. A la hora de seleccionar un **atlas** nos interesa utilizar las Áreas de Brodmann, características por su uso a nivel médico y muy conocidas en la literatura. Sin embargo, al utilizarlas nos encontramos con esto:

MATERIALES Y MÉTODOS

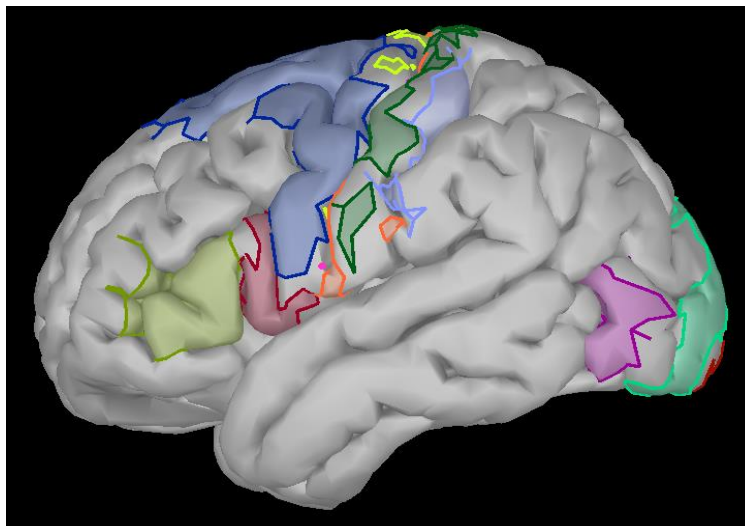


Figura 34: Brodmann áreas aportadas por el programa FreeSurfer. Elaboración Propia.

Claramente estas parcelaciones no son las mismas que observamos en el apartado 1.4, con lo que tendremos que adaptar el estudio con una combinación de atlas. El atlas que nos sirve incluir es el Desikan Killiani, con este atlas podremos concretar las áreas faltantes, de tal forma que obtenemos todas las necesarias descritas en la Tabla 1: áreas de activación durante la deglución.

En la Figura 35, podemos visualizar las zonas elegidas para el estudio. Finalmente consisten en las zonas que nos interesan del atlas de las Áreas de Brodmann, añadiendo las áreas que no incluye (y nos interesan) mediante las áreas de Desikan Killiani. En la Tabla 9 se marcan en color qué zonas exactas se han cogido, junto con la equivalencia del atlas de Killiani. Esto se realiza así porque la equivalencia es relativa y se considera más específicas las zonas de Brodmann, aportando resultados más concretos. Finalmente se concretan nueve áreas que se subdividen en dos, hemisferio derecho e izquierdo.

Tabla 9: correspondencia entre las Áreas de Brodmann y las de Desikan Killiani según (López et al., 2019). En verde las zonas seleccionadas.

ÁREA	LADO	ÁREAS BRODMANN	DE ÁREAS DE DESIKAN KILLIANI
CORTEZA MOTORA PRIMARIA	BILATERAL	BA4	Precentral Gyrus
CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA Y PREMOTORA	LATERALIZACIÓN	BA6	Caudal Middle Frontal Gyrus
CORTEZA SENSITIVA PRIMARIA	BILATERAL	BA 2 3	Postcentral Gyrus
GYRUS FRONTAL MEDIAL	BILATERAL	BA10	Rostral Middle Frontal Gyrus
GYRUS TEMPORAL SUPERIOR	BILATERAL	BA22	Banksts
CINGULADO ANTERIOR	BILATERAL	BA32	Rostral Anterior Cingulate
INSULA	LATERALIZACIÓN	BA13	Insula
CORTEZA FRONTAL OPECULAR	LATERALIZACIÓN	BA44	Parsopercularis
PRECÚNEO	BILATERAL	BA7	Precuneus

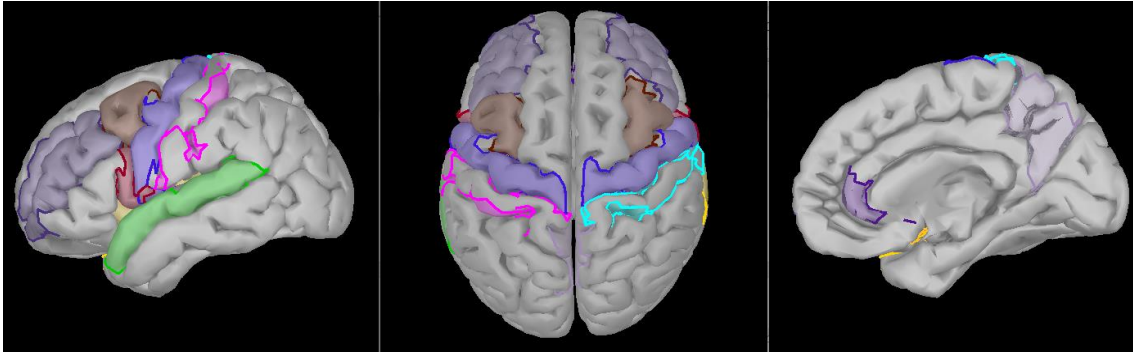


Figura 35: Áreas seleccionadas. Elaboración Propia.

2.3.1. Activación de las ROIs: ERP y grand-ERP

Una vez dividido en las regiones de interés, podemos observar su activación. Para ello realizamos la media de las activaciones de todos los dipolos correspondientes a la zona, con lo que obtendremos un dipolo por zona de interés que cambia durante el intervalo de tiempo registrado.

Finalmente hemos obtenido la señal de un trago en las diferentes zonas cerebrales. Ahora, podemos calcular los ERP (media de cada trago de un sujeto) y los grand ERP (gERP, media de los ERP de cada sujeto) para cada sujeto y grupo, respectivamente. Siguiendo las recomendaciones de (Rousselet et al., 2016), se han calculado y representado las señales de ERP generales junto con sus intervalos de confianza del 95%, basándose en un modelo de prueba *t de Student* de una muestra y su error estándar aventanado. Para ello calcula la función de distribución acumulativa (cdf) inversa *t de Student*, sabiendo los grados de libertad (número de sujetos - 1) de cada grupo y el p-valor seleccionado. La función inversa *t de Student* se define en términos de la cdf de la *t de Student* como:

$$x = F^{-1}(p|\nu) = \{x : F(x|\nu) = p\} \quad [13]$$

donde

$$p = F(x|\nu) = \int_{-\infty}^x \frac{\Gamma(\frac{\nu+1}{2})}{\Gamma(\frac{\nu}{2})} \frac{1}{\sqrt{\nu\pi}} \frac{1}{\left(1 + \frac{t^2}{\nu}\right)^{\frac{\nu+1}{2}}} dt \quad [14]$$

ν son los grados de libertad, y $\Gamma(\cdot)$ es la función gamma. Si sumamos el valor instantáneo de x a la media nos dará el límite superior del intervalo de confianza; mientras que, si restamos el valor a la media, nos dará el límite inferior.

También se han calculado las diferencias de los grand ERP entre los sujetos sanos y los grupos disfágicos mediante una prueba *t de dos muestras no emparejadas* ($p < 0,05$ azul y $p < 0,01$ rojo). Según:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_x^2}{n} + \frac{s_y^2}{m}}} \quad [15]$$

donde \bar{x} e \bar{y} son las medias de las muestras, s_x e s_y son las desviaciones estándar de las muestras y n y m son los tamaños de las muestras.

2.3.2. Análisis Intrasujeto-Intersujeto

Sobre la media de la señal proyectada en las ROIs de la Figura 35, de un sujeto podemos extraer **información intrasujeto**, que responde a la pregunta ¿Cómo se parecen los tragos entre sí de un mismo sujeto? ¿Existe un trago referencia, o por el contrario no hay una activación cerebral uniforme? Y en resumen del estudio intersujeto, ¿todos los sujetos presentan similitudes similares entre los tragos? ¿En qué parte del proceso deglutorio hay más similitud? ¿qué zonas presentan más similitud? ¿Y cuáles menos? ¿Existen diferencias entre los diferentes grupos?

Además, también se puede extraer **información intersujeto**, respondiendo a preguntas como: ¿Se parecen entre sí los registros de diferentes sujetos? ¿En qué momento los sujetos presentan mayor similitud entre sí? ¿Qué zonas están más sincronizadas? ¿Y cuáles menos? ¿Existen diferencias entre los diferentes grupos? ¿Qué caracteriza esa diferencia y en qué zonas es más prominente?

Cabe destacar que para el estudio intersujeto de los sujetos disfágicos se compara la actividad con la referencia del trago normal, que supuestamente es *el grand average ERP* producido por los sanos. Esto varía ligeramente las preguntas, ¿se parece la actividad deglutoria de los disfágicos a la actividad normativa? ¿en qué momento existe mayor similitud y cuándo menos? ¿qué zonas muestran mayor diferencia?

La evolución dinámica de las señales neuronales ha hecho que las investigaciones enfatizen los comportamientos cíclicos de las mismas. De hecho, su comportamiento caótico se asocia a enfermedades como la esquizofrenia, insomnio, epilepsias y otras (Faure & Korn, 2001; Guevara et al., 1983; Jeong et al., 2001). En el pasado, otros estudios intentan buscar características dinámicas no lineales, abriendo nuevas ventanas para entender el comportamiento de EEG (Rapp, 1993; Rapp et al., 1989). En el proyecto en desarrollo, se toma la medida de correlación no lineal a lo largo de la señal recortada entre [-0.5s a 1.5s] (espacio temporal considerado de interés). Esta métrica ya se utiliza en otros proyectos (Harrewijn et al., 2018; Natarajan et al., 2004). Experimentalmente, se observa que estimar la correlación entre ventanas temporales de medio segundo obtiene los resultados más coherentes, por lo que dividimos el intervalo temporal en cuatro secciones.

La **correlación no lineal** se calcula según el desarrollo matemático de Spearman, que equivale al coeficiente de correlación lineal de Pearson aplicado a las clasificaciones de la señal media y la señal:

$$\rho(a, b) = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad [16]$$

donde n es la longitud de la señal y d es la diferencia entre los rangos de dos columnas ordenadas ($X_a - X_b$): X_a es la media de la señal (*grand ERP_t or ERP_t* para estudios intra- o intersujeto, respectivamente), X_b es la señal (*trial or ERP_i* para estudios intra- o intersujeto, respectivamente)

Los valores de ρ varían entre -1 y 1, cuando los valores se acercan a 1 es que las señales están perfectamente en sincronía (cuando aumenta una señal, también lo hace la otra), mientras que el -1 significa estar en contrafase (cuando una aumenta, la otra disminuye) y el valor 0 indica que no hay correlación alguna entre las señales (no existe ninguna relación entre ellas).

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

2.3.3. Dimensionalidad

El valor de correlación lineal se calcula para 4 ventanas temporales de 500ms entre el intervalo [-500 a 1500ms], en 18 ROIs. Además, si estamos en el estudio intrasujeto, se multiplica por el número de tragos realizados (60 para sanos, 40 o 20 para disfágicos); y en el estudio intersujeto, se multiplica por el número de sujetos registrados (21 sanos, 13 disfágicos).

Así en el estudio intrasujeto, tendremos como máximo 4 ventanas * 18 zonas * 60 trago * 21 sujetos sanos = 90720 valores. Esto, aunque es interesante observarlo para cada sujeto, nos interesa ver las métricas de dispersión intrasujeto de forma general, por lo que calculamos la media de los valores de correlación (divididos por zona y ventana temporal) que corresponden a un mismo sujeto, obteniendo 4 ventanas * 18 zonas * 21 sujetos sanos = 1512 valores. Se resumirán con un diagrama de cajas y bigotes, por cada ventana y separando cada zona, como se observa en la Figura 36.

De forma equivalente se construyen las gráficas del estudio intersujeto, solo que, en este caso, no necesitamos hacer la media de los valores de correlación por sujeto, ya que obtenemos 4 ventanas * 18 zonas * 1 ERP * 21 sujetos = 1512 valores.

Ambos procesos se realizan de forma equivalente para los sujetos disfágicos. En la Figura 36, se observa el resumen esquemático de lo explicado anteriormente.

CORRELACION NO LINEAL

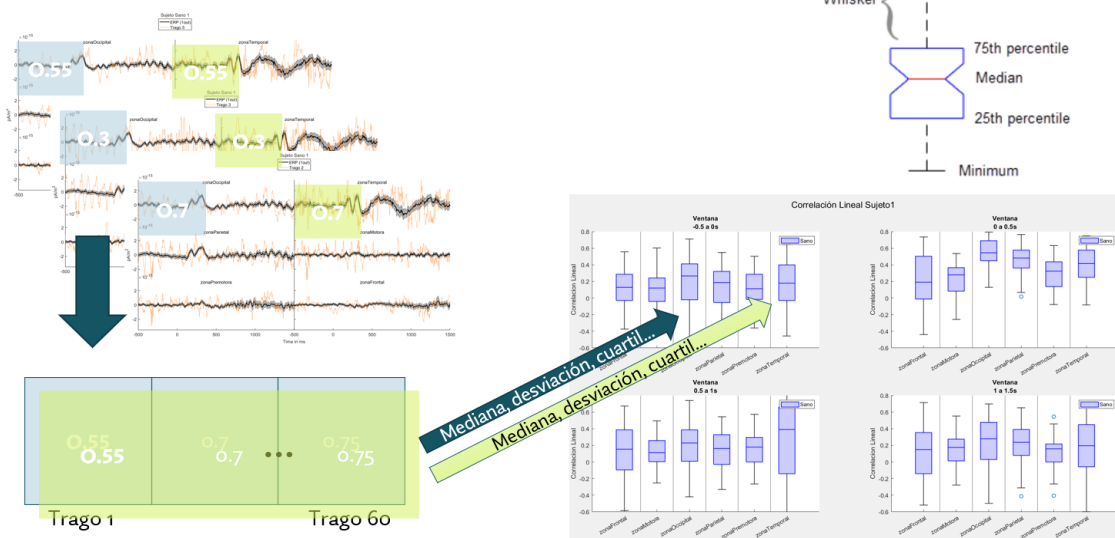


Figura 36: Resumen esquemático de la cuantificación de las señales. (Elaboración propia)

Los gráficos de cajas y bigotes de las variables (Figura 36 derecha) proporcionan una representación visual de las estadísticas de resumen: la mediana, los cuartiles inferior y superior, cualquier valor atípico (calculado mediante el rango intercuartil) y los valores mínimo y máximo que no son atípicos.

2.4. Conectividad

2.4.1. Métrica

El estudio de conectividad proporciona información detallada sobre cómo las regiones del cerebro se coordinan para apoyar las funciones cognitivas superiores. Se ha realizado según el método PLV ('Phase Locking Value') según (Tass et al., 1998) ya que presentan mediciones

robustas, que no cambian con las fluctuaciones de amplitud de la señal. Además, se ha observado otros estudios utilizando esta métrica (Chikara et al., 2020; López et al., 2019).

Como explicábamos en el apartado 3.3.4, PLV considera la fase instantánea entre dos series temporales y se calcula como el módulo del vector media de muchos vectores unitarios cuyo ángulo de fase corresponde con la diferencia de fase entre dos series temporales (Tass et al., 1998). Si la distribución de la diferencia de fases entre dos señales es uniforme, la longitud del vector será 0. Si las fases de las señales están muy acopladas, el módulo del vector media se acercará a 1. Para estudios como el presente, donde las tareas (tragos) son indicadas por instrucciones visuales, se espera que la diferencia entre cada ejercicio esté distribuida uniformemente, a no ser que la fase entre las señales cerebrales esté restringida al inicio del evento, lo cual indicaría un acoplamiento de fase entre las dos series temporales.

Considerando parejas de señales, ajustadas a un ancho de banda estrecho (bandas Alfa, beta, etc.) consideradas como $\tilde{x}(t)$ y $\tilde{y}(t)$ y obtenidas a partir de la transformada de Hilbert según:

$$\tilde{x}(t) = x(t) + jH\{x(t)\} = a_{\tilde{x}}(t)e^{j\Phi_{\tilde{x}}(t)} \quad [17]$$

Donde $\tilde{x}(t)$ es el resultado de aplicar la transformada de Hilbert, una serie temporal compleja inequívocamente asociada a la señal original, $x(t)$, cuyo modulo $a_{\tilde{x}}(t)$, y fase $\Phi_{\tilde{x}}(t)$, corresponde a la amplitud instantánea y a la fase instantánea de la señal original, respectivamente. La parte real de $\tilde{x}(t)$ es la serie temporal original $x(t)$, y la parte imaginaria es la transformada de Hilbert.

Entonces podemos calcular la métrica:

$$PLV = \left| E \left[e^{j\Delta\Phi(t)} \right] \right| \quad [18]$$

$$\text{Con } \Delta\Phi(t) = \Phi_{\tilde{x}}(t) - \Phi_{\tilde{y}}(t) = \arg \left(\frac{\tilde{x}(t)\tilde{y}^*(t)}{|\tilde{x}(t)||\tilde{y}(t)|} \right)$$

A continuación, se muestra un ejemplo, muestra la fase de dos señales y la diferencia de fases. Además, se observa una representación gráfica del cálculo de PLV:

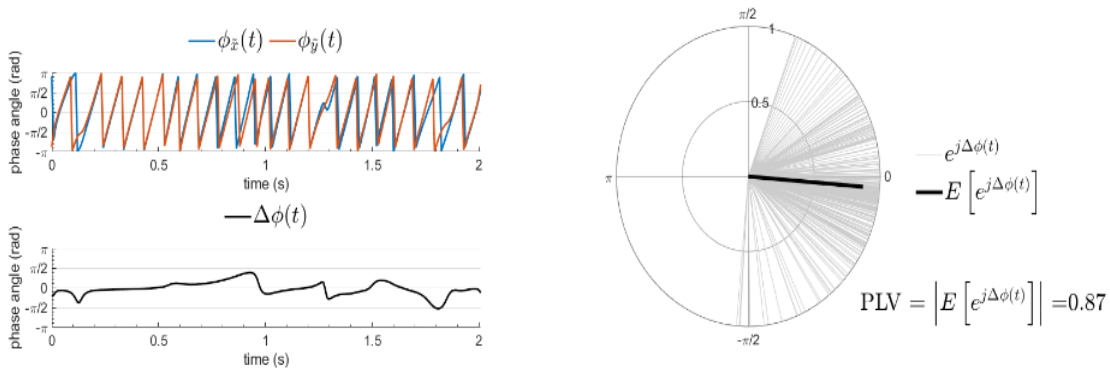


Figura 37: Ejemplo gráfico del cálculo de la métrica PLV (Shahabi et al., 2022)

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

Para el proyecto, se ha decidido restringir el estudio a tres bandas frecuenciales:

Tabla 10: Bandas frecuenciales seleccionadas para el estudio de conectividad

Banda frecuencial	Descripción
Alfa 2: 10-12 Hz	Conocida por aparecer ante estimulaciones sensoriales, cambiar con los diferentes bolos, sensaciones propioceptivas y kinestésicas, etc. (Jestrović et al., 2018)
Beta 1: 15-22 Hz	Directamente relacionada con la atención durante actividades motoras y control de movimientos voluntarios (Jestrović et al., 2018; López et al., 2019)
Beta 2: 23-30 Hz	Aparece en regiones centrales motoras durante la actividad motora (Kropotov, 2016)

Además, se seleccionan ventanas temporales de 250ms de tal forma que, según la frecuencia de muestreo de 200Hz, se obtienen 50 puntos para inferir la métrica. Esta longitud del vector es suficiente para el cálculo sin sobre estimar el resultado. (Shahabi et al., 2022)

2.4.2. Dimensionalidad

La métrica se aplica sobre cada región de interés del atlas Desikan Killiani. Se obtiene una matriz de conectividad (68x68) para cada uno de los tragos de un sujeto, para cada ventana temporal de 250ms dentro del intervalo temporal [-250ms 1500ms] y cada rango frecuencial. Por ejemplo, el sujeto 1, en su primer trago, obtenemos 7 (intervalos temporales) x 3 (rangos frecuenciales), lo que implica 21 matrices de conectividad. Por cada sujeto obtendremos 21 matrices de conectividad por el número de tragos (normalmente, 40) por lo que llegamos a tener 840 matrices, incluso más en los sujetos sanos con hasta 60 tragos.

Para extraer conclusiones, el nivel de dimensionalidad necesita reducirse, por lo que realizamos la media de todos los tragos de cada sujeto, obteniendo 21 matrices de conectividad que representan el acoplamiento en fase de las ROIs para cada sujeto, en varios intervalos temporales y tres rangos frecuenciales diferentes.

2.4.3. Análisis estadístico

Para obtener conclusiones, se realizan dos estudios. Primero se estudia la diferencia entre la fase oral (antes de la instrucción de tragar), [-0.5 -0.25] segundos, y las diferentes ventanas temporales de actividad (de 250ms), pertenecientes al intervalo [0 1.5] segundos. Se aplica una prueba de permutación no paramétrica pareada basada en la prueba t de estudiante ('Student t-test'), donde la métrica se extrae según:

$$t - valor = \frac{\bar{A} - \bar{B}}{STD(\bar{A} - \bar{B})} \sqrt{n} \quad [19]$$

Donde \bar{A} es la media de los valores de la matriz de conectividad i, j durante la fase oral para todos los sujetos y \bar{B} es el valor de la matriz de conectividad i, j de la ventana de actividad t para todos los sujetos.

El *t-test de student* es un método muy conocido para evaluar la diferencia entre las medias de dos variables aleatorias. Asume que las variables aleatorias siguen una distribución normal (de media μ , desviación estándar: σ).

Además, se obtiene el valor de p a partir del estadístico t . Esta conversión depende de dos factores: el número de grados de libertad y las colas de la distribución que queremos considerar.

Nos interesa saber si la diferencia es significativamente positiva o negativa, por lo que consideramos las dos colas.

La permutación de los tipos o etiquetas, es decir, considerar fases orales como la ventana de actividad y viceversa, se utiliza para calcular todos los posibles valores del test estadístico, como en el ejemplo de la Figura 38:

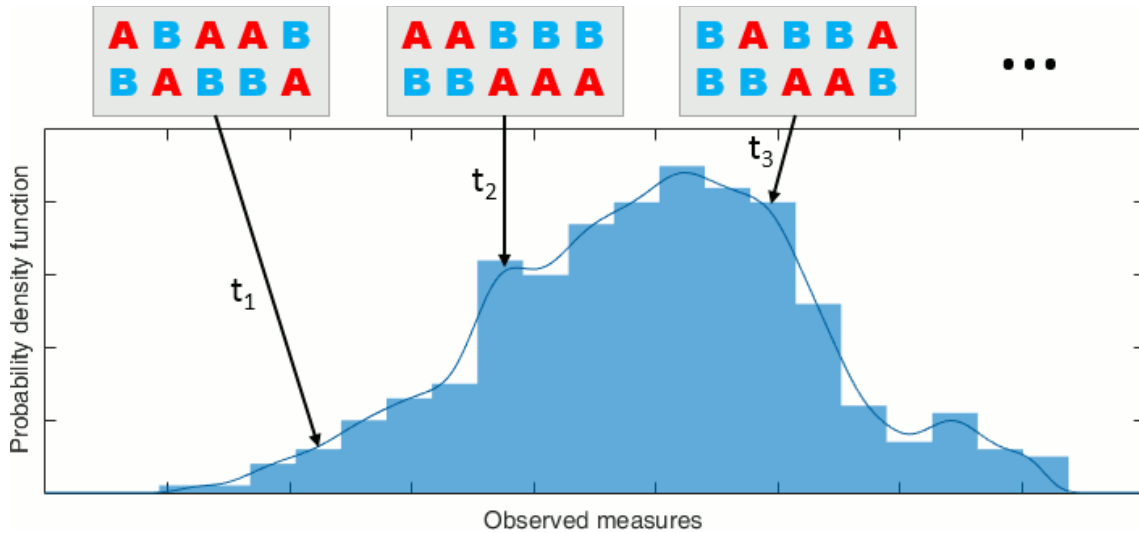


Figura 38: Histograma comparando los valores estadísticos calculados en cada permutación. (Tadel et al., 2022)

Una vez conocida la distribución, se observa el test estadístico calculado con las condiciones etiquetadas de forma correcta. Si el p-valor (calculado como la proporción de permutaciones que dieron lugar a un t valor mayor que el observado) es menor que el valor crítico escogido (típicamente 0.5) entonces se puede concluir que las dos condiciones son significativamente diferentes, como se muestra en la siguiente imagen:

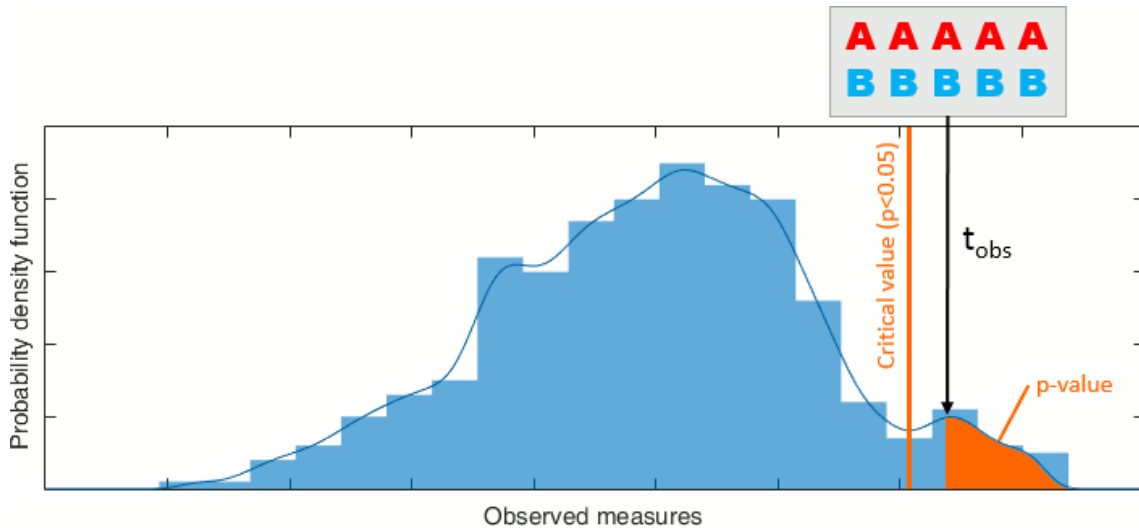


Figura 39: Cálculo del p-valor y el valor estadístico observado. (Tadel et al., 2022)

El número de permutaciones se eligen a priori, ya que combinar todas las posibles permutaciones sería computacionalmente costoso. Para el proyecto se exigen 10000 permutaciones.

Por último, se aplica la corrección de Bonferroni, puesto que la probabilidad de observar al menos un falso positivo, o índice de error por familia (FWER), es casi 1, puesto que con un p-

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

valor de 0.5 y, sabiendo que tenemos 68 ROIs y 50 muestras temporales, se realizan hasta 3400 test estadísticos. Se demuestra en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} : \quad FWER &= 1 - \text{prob}(\text{no resultados significativos}) \\ &= 1 - (1 - p - \text{valor})^{n\text{Test}} \sim 1 \end{aligned} \quad [20]$$

Entonces podríamos esperar tener $3400 * 0.05 = 170$ falsos positivos, por lo que necesitamos un mejor control del error tipo I (falsos positivos)

Bonferroni arregla el número de errores dividiendo el p -valor entre el número de test, de tal forma que se reduce el FWER a $0.0488 < p$ -valor, reduciendo el número de posibles falsos positivos a 9.

De acuerdo con los requisitos del proyecto, se intenta buscar la mayor significatividad de los resultados. Las correcciones, sin embargo, reducen mucho el p -valor, de tal forma que no obtenemos resultados significativos. En cambio, si se elige un p -valor de 0.001, reducimos mucho los posibles falsos positivos $3400 * 0.001 \sim 4$, y aunque el FWER sigue siendo estando cerca de 1, y podemos tener hasta 4 falsos positivos, lo cual es un valor aceptable a la hora de observar los resultados.

2.4.4. Representación

Una vez se obtiene la matriz de conectividad con las conexiones significativamente relevantes, podemos representarlo por medio de BrainNet (Xia et al., 2013), un programa que utiliza las matrices de conectividad, junto con mapas cerebrales, para representar mediante nodos y segmentos.

Se elije la gama de colores rojos para representar las conexiones cuyo valor PLV aumenta durante la actividad deglutoria, mientras que la gama de color azul representa aquellos cuya métrica disminuye.

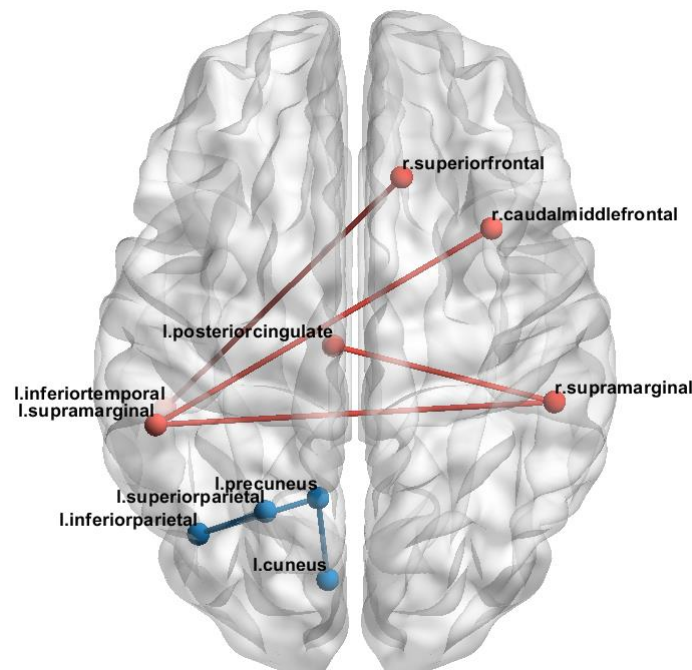


Figura 40: Ejemplo de representación de la conectividad funcional mediante BrainNet. (Elaboración propia)

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se muestran los distintos resultados obtenidos tras aplicar la metodología del capítulo anterior. En primer lugar, se comenta brevemente características de la base de datos, especialmente centrándonos en los sujetos disfágicos, cuyas características pueden condicionar los resultados.

Se presentan las proyecciones sobre la superficie cortical, analizando las activaciones temporales, comentando características relevantes. Además, se muestran los ERP de los sujetos sanos y disfágicos, completando las peculiaridades observables. A continuación, se generaliza obteniendo los *Grand Average ERP* de cada grupo y se procede a compararlos, de tal forma que quede claro la principal secuencia de activación y sus diferencias.

Gracias al indicador comentado en el capítulo anterior, la correlación no lineal, procederemos a analizar cuantitativamente las diferencias, tanto a nivel intrasujeto como intersujeto.

Finalmente, observaremos la conectividad de los sujetos. Destacaremos las diferencias entre la actividad anterior y posterior a la instrucción de tragar.

1. Base de datos

Se han registrado 13 pacientes disfágicos y 21 sujetos sanos, con edades (media \pm desv. Típica) 64.1 ± 13.8 años y 23.4 ± 3.3 años respectivamente. Por tanto, las bases de datos presentan un sesgo en cuanto a la edad, ya que es probable que las respuestas cerebrales de gente joven y adultos de avanzada edad difieran lo suficiente para encontrar diferencias que obstaculicen la interpretación de los datos. En futuros estudios se pretende registrar a sujetos sanos del mismo grupo de edad que los sujetos disfágicos para eliminar este sesgo.

El número de hombres en el estudio es de 21, distribuido en 10 disfágicos y 11 sanos. Mientras que las mujeres estarían más desbalanceadas, con solamente 3 pacientes y 10 controles sanos.

En la Figura 41 se detalla mediante gráfico de tarta el porcentaje de pacientes con ictus neurogénico de tipo isquémico y hemorrágico, así como la lateralidad de la afectación. Se aprecia un mayor número de ictus isquémicos y mayor afectación de la zona derecha en los pacientes disfágicos.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

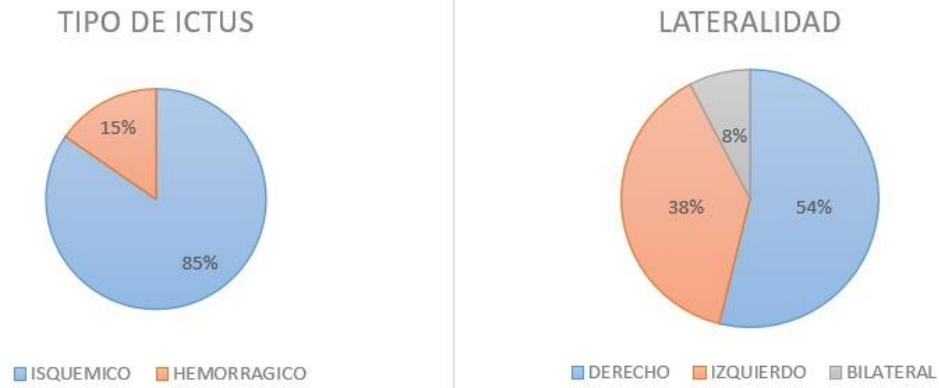


Figura 41: Porcentaje de pacientes de la base de datos con ictus isquémicos y hemorrágicos (izquierda), y lateralidad de la afección (derecha).

En cuanto a la zona y el tamaño de afectación del ictus, consideramos que, con el número de pacientes que tenemos se imposibilita realizar un estudio por diferentes zonas afectadas. Se podría hacer un estudio individualizado de los pacientes, pero no es el caso de este proyecto, pues se pretende obtener información generalizada, en búsqueda de características diagnósticas.

Para más datos sobre los pacientes acudir a la Tabla 11: Base de datos clínica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 11: Base de datos clínica

PAC-CODIGO	Edad	Sexo	FECHA ICTUS	ICTUS ISQUÉMICO O HEMORRÁGICO	LATERALIDAD	LOCALIZACIÓN	TAMAÑO ¹	FECHA1	MECV-V1	MoCA1	Barthel1	IMotorSup1	IMotorInf1	BMotorSup1	BMotorInf1	TCT1	CONUT1	Dinamo1	IMCI	PERD PESO1	GLIM1	SABOR ESPES1	¿GUSTO? (S/N)	CONSIST(A)1	NºREPET(A)1	CONSIST(B)1	NºREPET(B)1	
HLP-001	64	Varón	12/01/2022	ISQUEMICO	DERECHO	PARIETAL-GB ²	TACI	04/03/2022	10 ML PUDDING	25/30	5	0	33	5/5	5/5	12/100	0	18	22.04	6%	CUMPLE CRIT	FRUTAS BOSQ	NO	PUDDING	20			
HLP-002	83	Varón	28/12/2021	ISQUEMICO	DERECHO	PROTUBERANCIA	POCI	04/03/2022	15 ML PUDDING	19/30 MMSE	35/100	0	33	5/5	5/5	61/100	1	44	23.94	2%	NO CUMPLE CRIT	FRUTAS BOSQ	NO	PUDDING	20			
HLP-003	69	Mujer	11/01/2022	HEMORRAGICO	DERECHO	GB	PACI	11/04/2022	15 ML NECTAR	26/30	15/100	60	75	5/5	5/5	61/100	0	13.3	22.7	NO	NO CUMPLE CRIT	ZUMO PIÑA	SI	PUDDING	20	NECTAR	20	
HLP-004	46	Mujer	03/03/2022	ISQUEMICO	IZQUIERDO	FP ³ -GB	TACI	11/04/2022	5 ML NECTAR	NV AFASIA	40/100	14	57	5/5	5/5	74/100	3	22.8	34.97	NO	NO CUMPLE CRIT	ZUMO PIÑA	SI	PUDDING	20	NECTAR	20	
HLP-005	60	Varón	13/02/2022	ISQUEMICO	DERECHO	PROTUBERANCIA	POCI	11/04/2022	10 ML NECTAR	NV AFASIA	25/100	55	76	5/5	5/5	100/100	2	19.6	24.7	5%	NO CUMPLE CRIT	ZUMO PIÑA	SI	PUDDING	20	NECTAR	20	
HLP-006	58	Varón	28/02/2022	HEMORRAGICO	BILATERAL	CER-GB	POCI	28/04/2022	5 ML MIEL	NV AFASIA	5/100	0	9	5/5	5/5	12/100	0	23.2	32.8	NO	NO CUMPLE CRIT	ZUMO PIÑA	SI	PUDDING	20	XX	XX	
HLP-007	38	Varón	27/03/2022	ISQUEMICO	IZQUIERDO	FP-GB	TACI	13/05/2022	NO DISFAGIA	18/24	A	33	33	5/5	5/5	61/100	2	14.9	22.2	11%	NO CUMPLE CRIT	ZUMO MELOCOTON	SI	PUDDING	20	NECTAR	20	
HLP-008	60	Varón	01/04/2022	ISQUEMICO	IZQUIERDO	FP	TACI	13/05/2022	5 ML MIEL	NV AFASIA	20/100	20	18	5/5	5/5	49/100	1	13.4	24.27	NO	NO CUMPLE CRIT	ZUMO MELOCOTON	SI	PUDDING	20			
HLP-009	82	Varón	29/04/2022	ISQUEMICO	IZQUIERDO	F ⁴	PACI	21/06/2022	5 ML NECTAR	NV AFASIA	60/100	76	75	5/5	5/5	61/100	3	22.1	23.7	9%	NO CUMPLE CRIT	ZUMO MANZANA	SI	PUDDING	20	AGUA	20	
HLP-010	64	Varón	20/04/2022	ISQUEMICO	DERECHO	FP	PACI	21/06/2022	5 ML NECTAR	25/30	20/100	60	47	5/5	5/5	87/100	6	21.7	18.1	25%	SI CUMPLE CRIT	ZUMO MANZANA	SI	NECTAR	30	PUDDING	10	
HPJ-001	56	Mujer	mujer	ISQUÉMICO	DERECHO	ACM IZQUIERDA.	LACI	29/04/2022	AGUA 5ML	19	40	77	100	5	5	87	0	4(<p5)	28	sev	POSTI	NEUTRO	no	NECTAR	20	PUDDING	20	
HPJ-002	68	Varón	hombre	ISQUÉMICO	DERECHO	PROTUBERANCIA	POCI	16/06/2022	MIEL 5ML	20	25	49	32	4	4	36	-	-	-	-	-	FRUTAS BOSQUE	SI	MIEL	20	PUDDING	20	
HPJ-003	65	Mujer	27/3/22 - 65	HEMORRÁGICO	IZQUIERDO	GB	60 x 35 mm	29/06/2022	NECTAR 5 ML	AFASIA	20	10	18	4	4	24	1	8(p5-10)	21	mod	POSIT	FRUTAS DEL BOSQUE	s	NECTAR	20	PUDDING	20	
HPJ-004	85	Varón	02/02/2022	ISQUÉMICO	IZQUIERDO	PO ⁵	TACI	01/07/2022	AGUA 5ML	-	35	41	70	4	4	24	3	Aislado	16	mod	POSTI	NEUTRO-ZUMO	S	AGUA	5	PUDDING	20	
Media:	64	Hombres:	11	Mujeres:	6																							

¹ (Oxfordshire o diámetro hemorragia-hematoma)

² Ganglio Basales

³ Fronto-Parietal

⁴ Frontal

⁵ Parieto-Occipital

2. Secuencia de activación: Grand ERP

En las figuras siguientes (Figura 42 y Figura 43) se presenta una secuenciación temporal del grand ERP para sanos y disfágicos, en pasos de 25ms desde 500ms antes de la orden hasta 1500ms después de ésta, cuando se considera que el trago ha finalizado. Son la base para estudiar las actividades cerebrales que se han detectado y ver cuál es su interpretación funcional, intentando realizar una explicación fisiológica del orden de activación. Sin embargo, existen ampliaciones y orientaciones diferentes para observar los fenómenos descritos durante este capítulo.

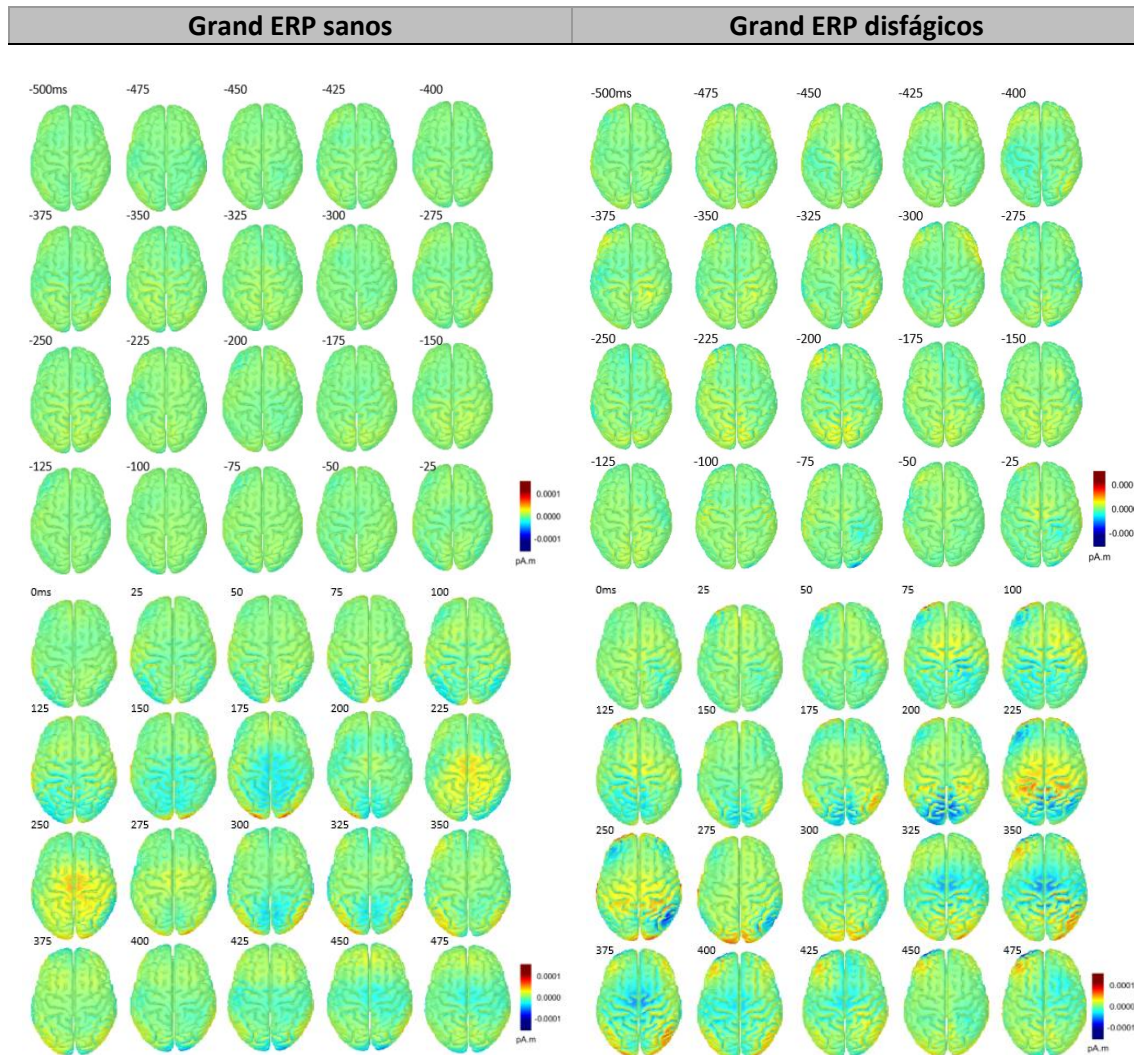


Figura 42: Activaciones corticales del grand ERP en sanos y disfágicos entre [-500ms y 475ms]

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

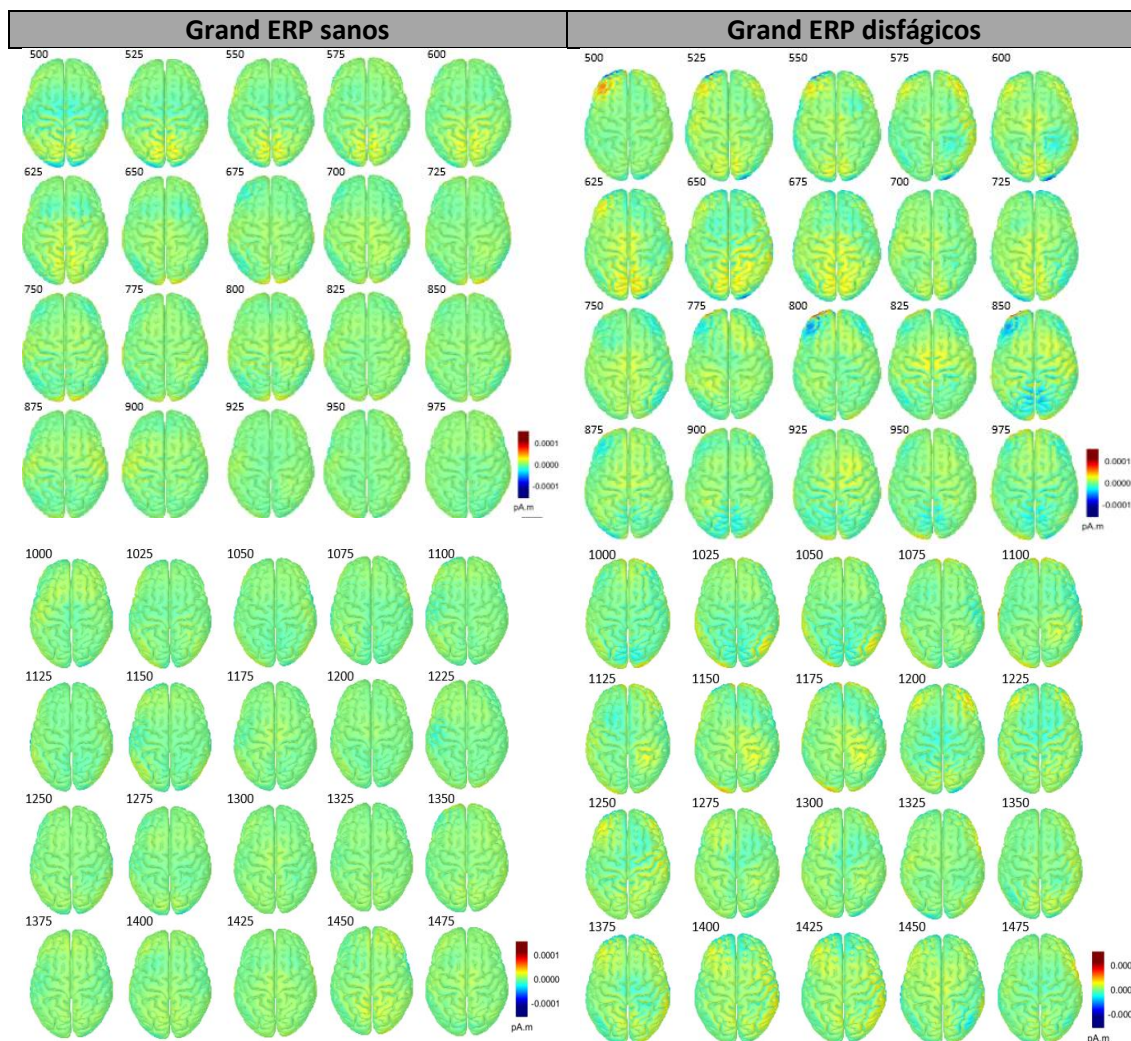


Figura 43: Activaciones corticales del grand ERP en sanos y disfágicos entre [500ms y 1475ms]

Gracias a la Figura 42 y Figura 43, podemos observar que las principales características de la activación se observan durante el primer segundo. El transcurso temporal que corresponde a la espera de la instrucción [-500 a 0ms] no presenta activaciones aparentes, y también desaparece al final de la actividad [1000 a 1475ms] a excepción de pequeñas activaciones. Estos intervalos de actividad corresponden a los observados en (Mira et al., s. f.), y son motivo de estudio durante el capítulo.

Céntrese el lector en la activación que existe en la **zona motora primaria (BA4)**, la **zona suplementaria motora adyacente (BA6)**, la **zona parietal anterior (BA1 2 3)** y el **precúneo (BA7)**. Específicamente comienza con una leve despolarización que se propaga de la zona parietal a la central desde los 125ms a los 200ms (Figura 42). Entonces, empieza a activarse la zona motora, en especial la zona premotora y la zona lateral coincidente con la porción correspondiente al giro precentral (Figura 42) encargado de las zonas motoras de los labios, la lengua, la mandíbula y la garganta. Estas regiones también se ven implicadas en el estudio realizado por (Martin et al., 2004) mediante fMRI, aunque sin especificar la secuenciación temporal. Si comparamos los resultados de los sujetos disfágicos, observamos que no hay esa secuenciación que observábamos en los sujetos sanos. Mientras que en los sanos se producía una despolarización que se propagaba hacia la zona motora y premotora, y de ella surgía la activación de la zona motora, para los sujetos disfágicos no hay un orden conexo. En un principio hay una despolarización de la zona parietal anterior (75-100ms) que intenta trasladarse hacia la zona

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

motora pero no llega a conseguirlo, sino que se acaba intensificándose en la zona parietal posterior (175-200ms) y originando un dipolo de activación del precúneo y la zona parietal anterior (225ms). Posteriormente, en los sujetos sanos la zona motora y la zona parietal posterior padece de una despolarización (300-325), mientras que los disfágicos sufren una polarización al contrario de lo que ocurría antes, negativa en la zona motora y positiva en la parietal (325-350).

En la Figura 44 se puede observar la activación de **la zona occipital** durante los primeros milisegundos, según la Figura 21: Componentes del potencial visual (Guijarro, 2021).”, debería existir tres picos característicos: N70, P100 y N140 (Hillyard & Anllo-Vento, 1998). En la secuencia de activación de los sujetos sanos, se observa una activación un poco más tardía, con pico de amplitud positiva entorno a los 150ms que se propaga desde la zona derecha hacia la izquierda de la zona occipital. El pico negativo no se daría hasta los 200ms, específicamente localizado en la fisura longitudinal medial. La actividad occipital se encuentra retrasada en los pacientes disfágicos, a los 150ms empiezan a presentar un pico negativo en la señal, que se extiende a zonas parietales en torno a la fisura longitudinal medial. Y ya a los 250ms empieza la actividad positiva, reflejando la misma propagación del hemisferio derecho al izquierdo.

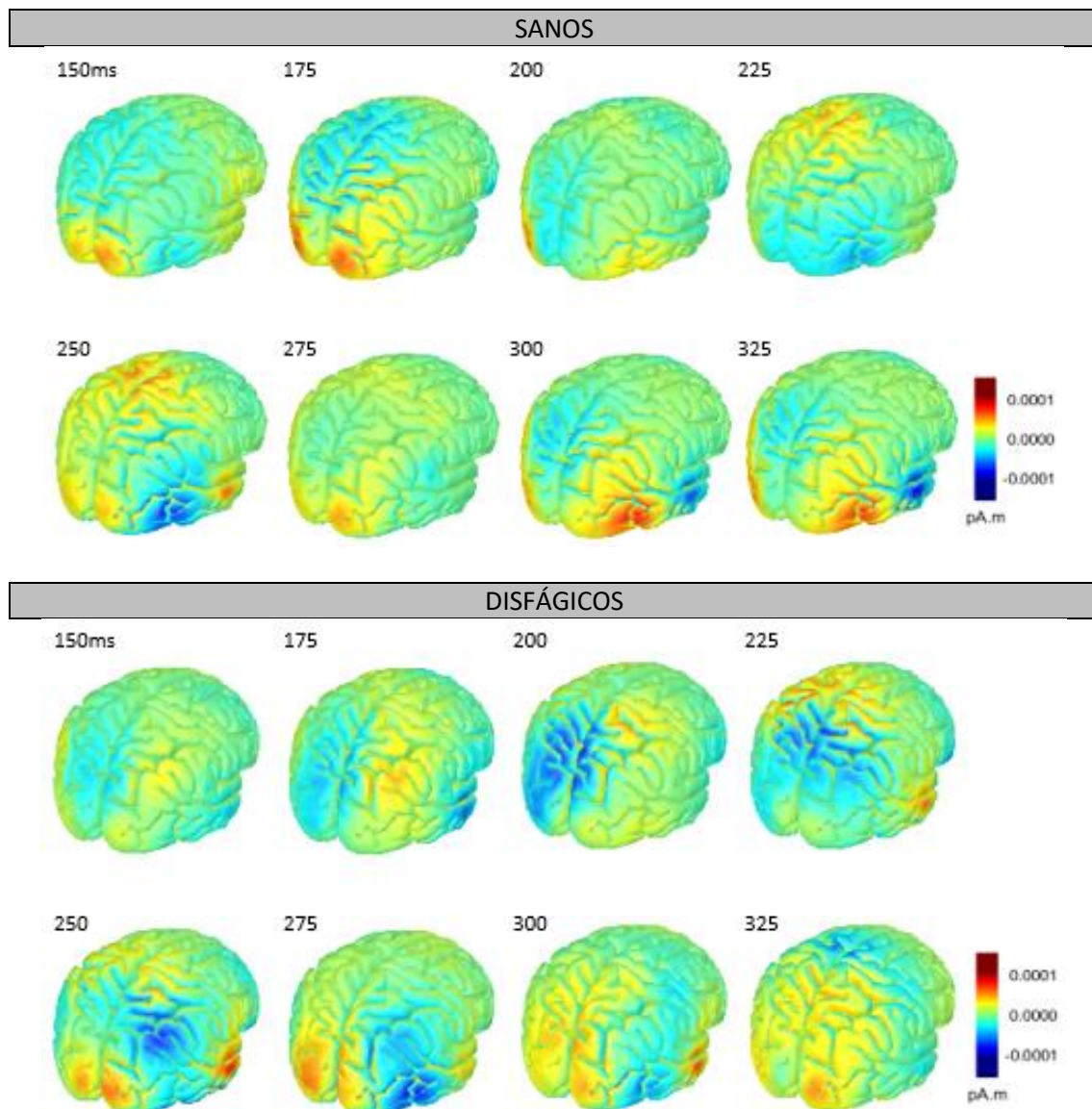


Figura 44: Activaciones corticales laterales para sujetos sanos y disfágicos

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se podría decir que la actividad occipital es coherente con los estudios bibliográficos, ya que se suele iniciar entre los 100 y los 200ms (Pernet et al., 2003). Por tanto, se puede realizar un estudio de las zonas implicadas en la deglución e inferir características propias de la misma. Nos centramos en las descritas en la Tabla 9 y teniendo en cuenta que se calcula la media de todos los vértices pertenecientes al ROI, se ve de la siguiente forma:

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

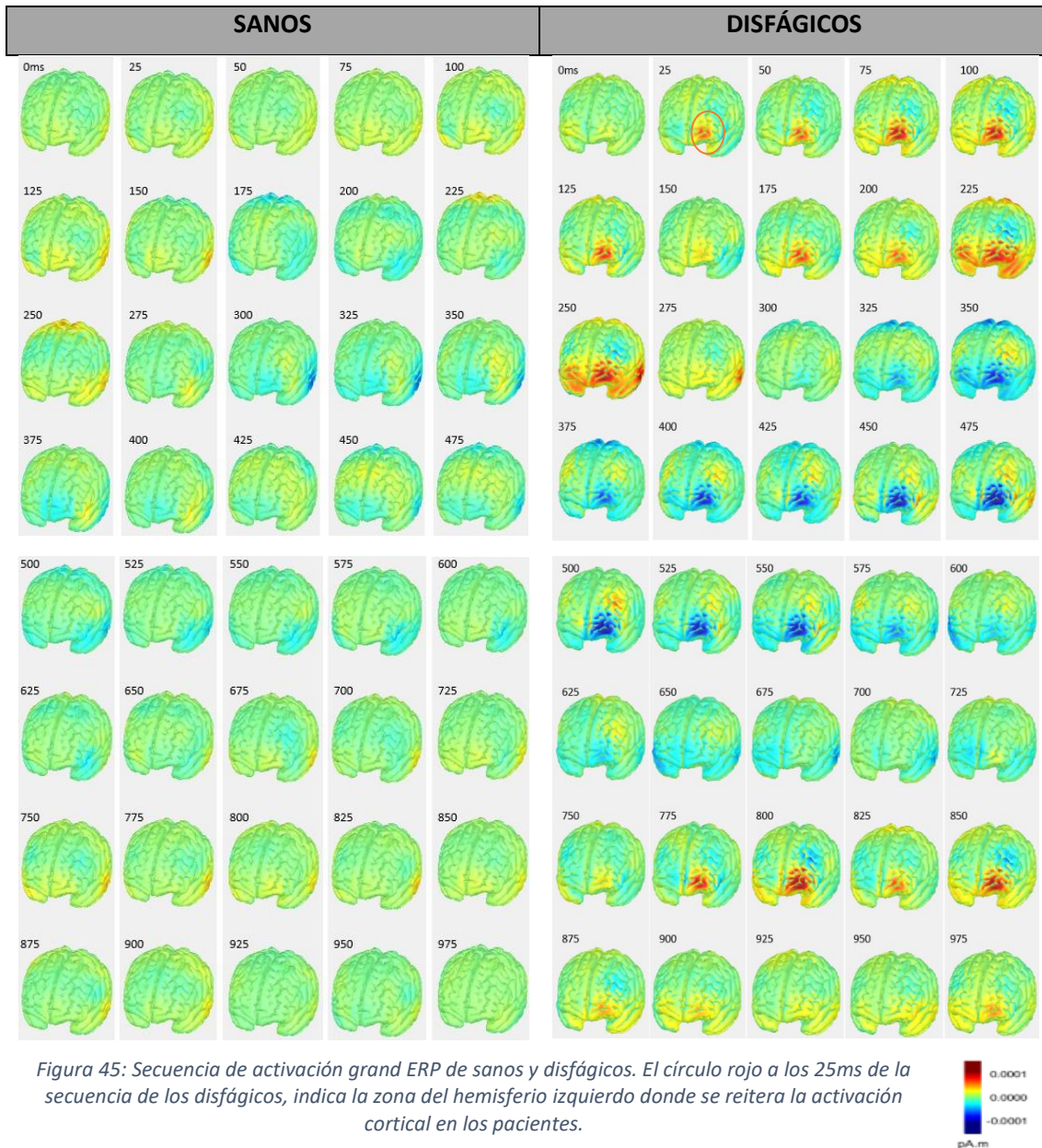


Figura 45: Secuencia de activación grand ERP de sanos y disfágicos. El círculo rojo a los 25ms de la secuencia de los disfágicos, indica la zona del hemisferio izquierdo donde se reitera la activación cortical en los pacientes.

Al observar la secuencia de activación de la Figura 45, lo primero que destaca es la actividad de la **zona prefrontal** que existe para los sujetos disfágicos durante el intervalo observado [0ms a 1000ms]. Anteriormente, durante la preparación del trago, no existe ninguna activación para los sujetos sanos, y para los sujetos disfágicos aparecen periódicamente leves activaciones (positivas generalmente, aunque también algunas negativas), pero con duración muy corta, de unos 5-10ms y siempre localizadas en el hemisferio izquierdo. Esta actividad se alarga e intensifica durante la actividad deglutoria. Como se observa en la Figura 45, la activación se intensifica desde los 25 a los 125ms, recae en los 150 y vuelve a activarse desde los 175 a los 250ms, que se extiende hasta el hemisferio derecho en los 225ms. Posteriormente, a partir de los 325ms empieza una activación negativa, también localizada en el hemisferio izquierdo, que se mantiene hasta los 575ms. Esta actividad parece cíclica puesto que vuelve a iniciarse a los 650ms hasta los 875.

Como comentábamos en la introducción del proyecto, la región prefrontal medial participa en procesos como la motivación y concentración, la memoria espacial, la coordinación de movimientos autoiniciados y la coordinación manual (Redolar, 2014). Además, algunos estudios

involucran la **corteza cingular (BA32)** con la percepción del dolor, mientras que la **ventromedial (BA10)** está más implicada en la toma de decisiones y la memoria. (Fuster, 2009) La zona prefrontal orbitaria también se relaciona con la deglución gracias a la amplia conectividad que tiene con el hipotálamo. Adquiere importancia en la regulación de la sensación de recompensa al comer. Además, es capaz de ignorar distracciones y ayudar a mantener la atención en ciertas tareas (función importante y necesaria para la metodología del proyecto). (Fuster, 2009). Modular el procesamiento sensitivo-motor y las acciones ejecutivas suele estar afectado en un ictus, y explicaría la mayor intencionalidad y concentración puesta por parte del paciente. Un sujeto sano, en cambio, deglute de forma 'inconsciente' o 'automática', con lo que no generaría una activación en esa área prefrontal, como se observa en la imagen izquierda de la Figura 45. El carácter oscilatorio de la activación y la lateralización para los disfágicos de la zona BA10, se plantean incógnitas en este momento del proyecto.

Otra ROI que ha presentado cambios relevantes en su activación durante el proceso deglutorio ha sido el **giro temporal superior (BA22)** (Figura 46). Éste mismo ha sido documentado en (Li et al., 2014) en medidas de conectividad funcional por fMRI. Los sujetos sanos muestran una activación a partir de los 100ms, iniciándose en el hemisferio derecho y seguido por el lado izquierdo, que se retrasa 25-50ms. Después el comportamiento de cada hemisferio converge, aunque generalmente con mayor actividad en la zona derecha. Presentan activaciones contrarias a partir de los 300ms, con despolarización de la BA22 y polarización de la zona lateral-parietal-occipital.

Por otro lado, los sujetos disfágicos (Figura 47) no tienen la activación inicial que observábamos de los 100ms del lado derecho. Presentan la actividad bipolar que veíamos anteriormente en el grupo sano, aunque se adelanta levemente, a partir de los 250ms. La actividad, además, se ve más reflejada en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Los sujetos disfágicos, además, muestran una activación tardía de la zona a partir de los 450ms, cosa que no vemos reflejada en la actividad de los sujetos sanos. Además, en las imágenes se puede observar una activación de la zona lateral-parietal-occipital en diferentes instantes temporales que los sanos, específicamente atrasadas 50ms (300ms en sanos – 350ms en disfágicos).

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

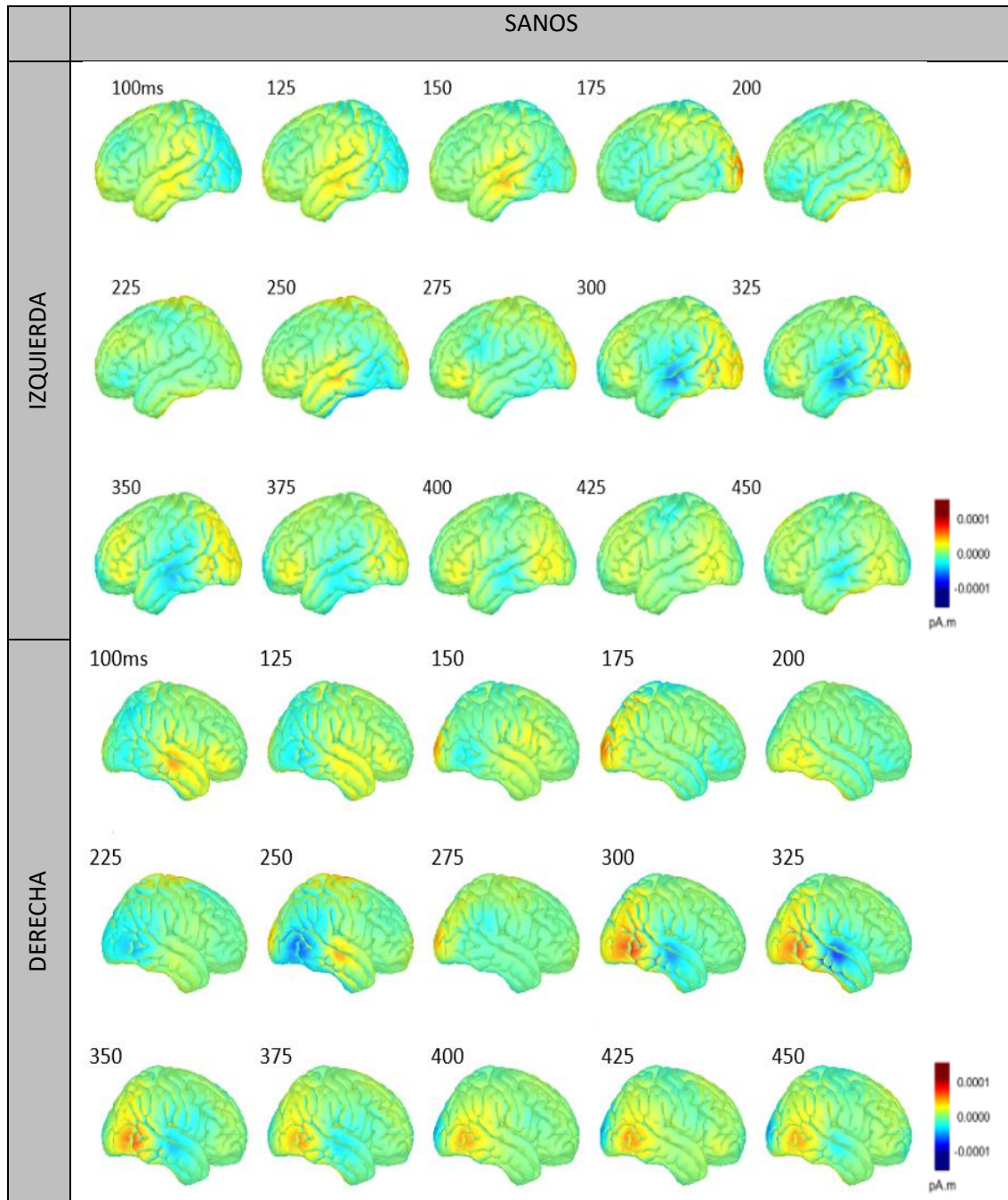


Figura 46: Secuencias de activación desde el instante 100ms a 450ms para sujetos sanos correspondiente al plano cortical lateral izquierdo y derecho.

Cabe destacar que la zona BA22 está muy cercana a la **zona motora primaria** de control facial, lingual y mandibular, sistemas involucrados en la acción motora deglutoria (Figura 9). Lo cual, podría indicar que la activación que estamos viendo en las imágenes son localizaciones imprecisas, propias de la metodología y los inevitables errores en la proyección de las fuentes corticales. Otra forma de explicar la actividad de la zona BA22 es el sonido que escuchamos al tragar, puesto que la actividad muscular está muy cercana a la cavidad timpánica. Además tiene sentido, ya que el área BA22 se conoce realmente como la corteza auditiva secundaria (área de Wernicke, comprensión del lenguaje y habla) (Barger et al., 2015). Además, se ve muy relacionada con afasias (desórdenes lingüísticos) y los pacientes con disfagia muchas veces tienen esos desórdenes lingüísticos y podemos observar cómo, en la Figura 47, hay mayor actividad en la zona lateral inferior a partir de los 250ms.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

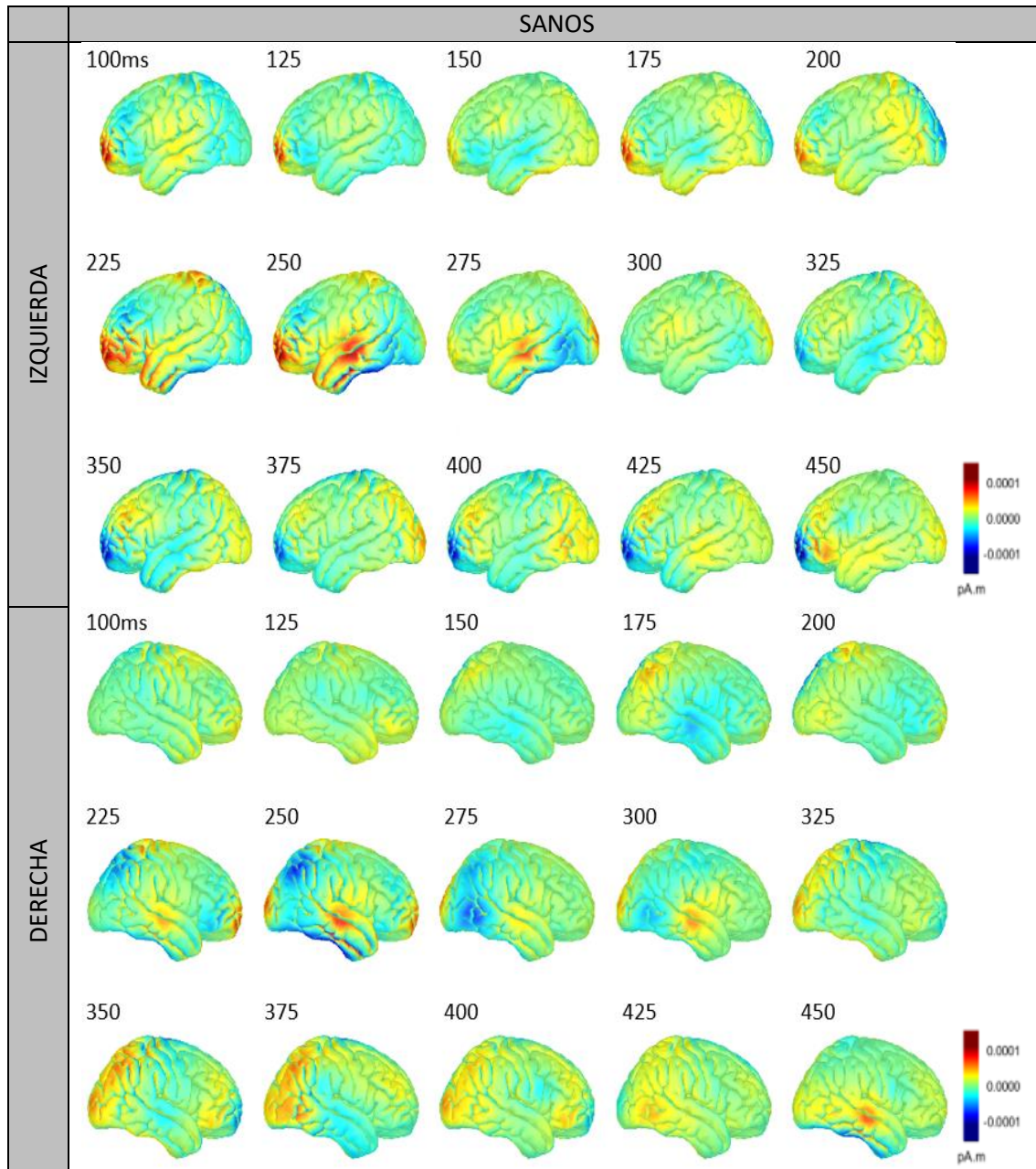


Figura 47: Secuencias de activación desde el instante 100ms a 450ms para sujetos disfágicos correspondiente al plano cortical lateral izquierdo y derecho.

En el estudio de (Martin et al., 2004) se recoge la activación de la **ínsula (BA13)** mediante fMRI de varios sujetos sanos. En la Figura 48 se presenta un corte sagital, en ella se puede observar la secuenciación de activaciones de diferentes instantes temporales tanto para sujetos sanos como disfágicos. Como se observa, no existen activaciones relevantes para los sujetos sanos y, sin embargo, se activa para los disfágicos en su zona inferior.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

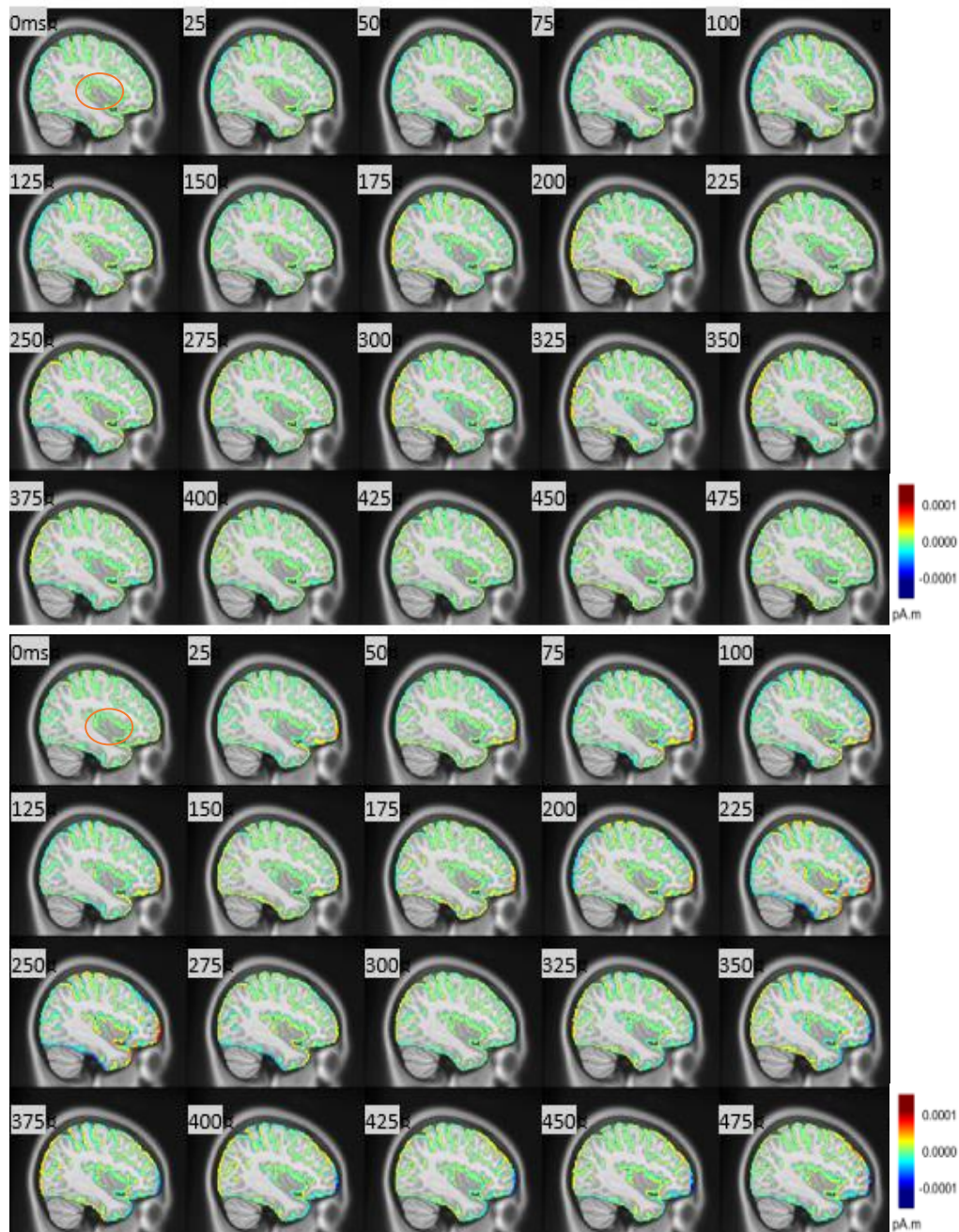


Figura 48: Corte sagital representa la actividad de la ínsula durante 0.5s para sujetos sanos (izq.) y disfágicos (drch.). El círculo naranja del instante 0ms representa la zona de la ínsula. Elaboración propia.

La zona lateral, conocida como la **corteza frontal opercular (BA 44)**, cubre la zona insular y produce respuestas vinculadas temporalmente a la ocurrencia del movimiento, su actividad destaca enormemente cuando se realizan movimientos condicionados a una tarea y parece estar especialmente involucrada en la selección de movimientos basado en eventos externos (Purves & Williams, 2001). Sin embargo, en el presente trabajo, esta zona no parece representada especialmente en ningún momento de la deglución, ni en sujetos sanos ni en disfágicos, contradiciendo lo recogido en (Yang et al., 2016).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para ahondar en la descripción de los resultados, en la Figura 49, Figura 50 y Figura 51 se representan las ERP junto con los intervalos de confianza, así como marcas temporales para discriminar dónde hay diferencias significativas entre los grupos del estudio (Rousselet et al., 2016).

En cuanto a la **zona motora primaria (BA4)**, la **zona suplementaria motora adyacente (BA6)**, la **zona parietal anterior (BA1 2 3)** y el **precúneo (BA7)**, en primer lugar, se observa que las activaciones del hemisferio derecho son mayores en todas las zonas (a excepción de BA6), siendo más destacables en los sujetos disfágicos. Esta lateralización en pacientes disfágicos está documentada en varios estudios (Daniels et al., 2006; Mosier et al., 1999; Teismann et al., 2011), pero no hay un consenso verdadero sobre cuál es el más dominante. A continuación, como las activaciones más relevantes ya han sido comentadas, se pasará a analizar los intervalos de confianza de cada gran ERP. Los sujetos sanos, presentan una menor dispersión (ver Figura 49), lo que quiere decir que las actividades de los diferentes sujetos son más similares entre sí. Por otro lado, los sujetos disfágicos, presentan mucha más variabilidad, especialmente en el tramo de 0 a 0.5s, donde se presentan las principales actividades cerebrales para la preparación y ejecución del trago. Conforme también con lo observado en la toma de los registros, los sujetos disfágicos presentan una mayor actividad en los intervalos temporales después de los 0.5s. Esto puede ser debido a que muchas veces fraccionan el trago o les conlleva más tiempo realizar el trago. Cabe destacar la actividad en contrafase durante este intervalo de la **BA4**, zona motora primaria. Es la única zona que presenta este efecto, tanto en sujetos sanos como disfágicos, y se acentúa en la ventana de actividad de 0 a 0.5s. Este efecto se ha observado en el trabajo de (Kropotov, 2016), en el que se analiza la actividad de bandas beta en la zona motora tras realizar una tarea indicada por una instrucción anterior. Kropotov atribuye esta actividad a los ritmos *Rondalic beta*, y sería un efecto similar a lo observado en la Figura 49.

Finalmente, en cuanto al área **BA6**, la secuencia de activación es muy similar entre los grupos, especialmente en el hemisferio izquierdo. En el hemisferio derecho las diferencias se observan al final de la ventana [0 a 0.5s], con una mayor activación en los disfágicos, posiblemente debido a la implicación del córtex premotor y su amplia conectividad con las vías corticobulbares y corticoespinales que se encuentran implicadas durante la deglución (visto en 1.4. Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio). Sobre el área **BA2BA3**, sus activaciones aparecen similares en la Figura 49, se diferencia especialmente entre los 350 y los 450ms aproximadamente, donde existe una gran despolarización para el grupo de los disfágicos que no aparece en los sanos.

La zona **BA7** se asemeja significativamente, solamente desplazadas temporalmente y con mayor activación en los sujetos disfágicos, seguramente debido a la mayor implicación del córtex somatosensorial en cuanto a la sensibilización del movimiento, que usualmente es doloroso o costoso en los pacientes. La zona de mayor disimilitud se produce durante el primer medio segundo tras la instrucción, donde el grupo sano presenta una gran despolarización que no existe en los disfágicos y, además, parece que la acción se desfasa debido a la ésta. Además, la despolarización final en sujetos sanos es corta, mientras que se alarga para sujetos disfágicos. Esta zona ha sido documentada y relacionada con la actividad deglutoria (Yang et al., 2016), lo que sugiere que estos resultados podrían ser marcadores interesantes cuyo estudio será interesante al continuar con el proyecto.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

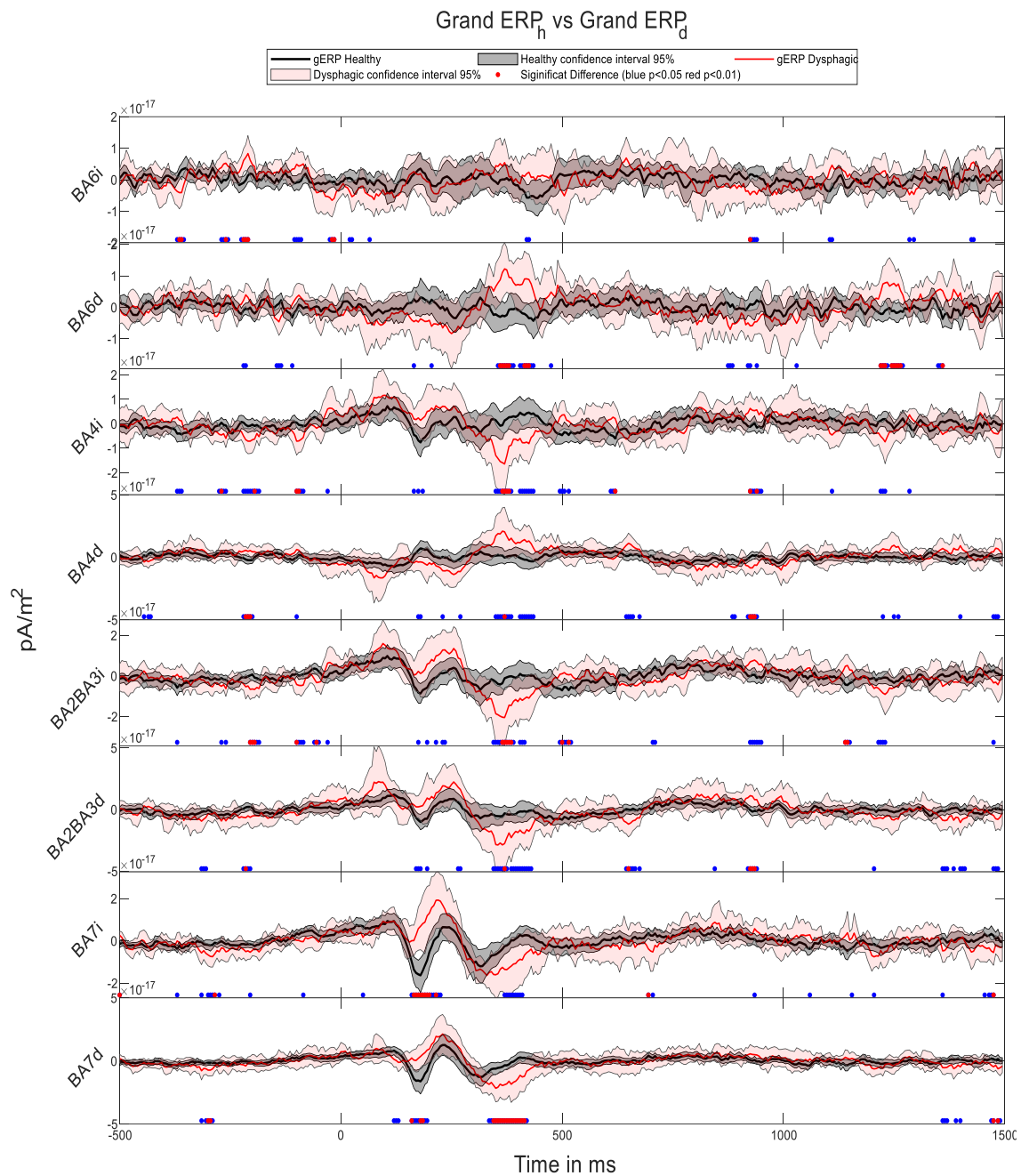


Figura 49: Grand ERP sanos ($gERP_h$) vs Grand ERP disfágicos ($gERP_d$). A la izquierda se indican las ROIs, con subíndice indicando el hemisferio al que pertenece i (izquierda) y d (derecha). La línea negra corresponde al $gERP_h$ y la zona sombreada en gris corresponde a su intervalo de confianza. De forma equivalente se expresa para el grupo disfágicos, pero en rojo. Los puntos azules y rojos indican donde existen diferencias significativas entre las señales (rojo $p < 0.01$, azul $p < 0.05$)

Ahora nos centramos en la corteza prefrontal, que involucra la **corteza cingular (BA32)** y la **ventromedial (BA10)**. Como veíamos en las imágenes de la Figura 45, la activación de la BA10 perteneciente al hemisferio izquierdo es mucho más destacable en sujetos disfágicos que en sanos, en los cuales no tiene picos característicos, siendo bastante constante. Cabe destacar que la zona seleccionada BA10 se ha hecho con la equivalencia al área de Desikan Killiani, *rostalmiddlefrontal según* (López et al., 2019), lo que hace que la señal esté promediada con un área bastante grande y, por tanto, suavizada. Es por ello por lo que las diferencias no son tan destacadas como se podía ver en las imágenes cerebrales de la Figura 45, sin embargo, seguimos encontrando diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La zona de la corteza cingular, BA32, no se aprecia activación destacable de esta zona en los sujetos sanos durante la deglución, seguramente porque no necesitan entrar en un estado de gran concentración para realizar la prueba. Sin embargo, los sujetos disfágicos presentan una gran activación, seguramente por esa concentración y motivación adicional, puesto que para ellos supone un reto y, posiblemente, entiendan que puede ayudar a su tratamiento/diagnóstico realizar este tipo de pruebas. Eso también podría explicar por qué las principales diferencias se dan antes de la realización de la acción [-0.5 0s], por concentración, y posteriormente [0.5 1s], por el sentimiento de recompensa.

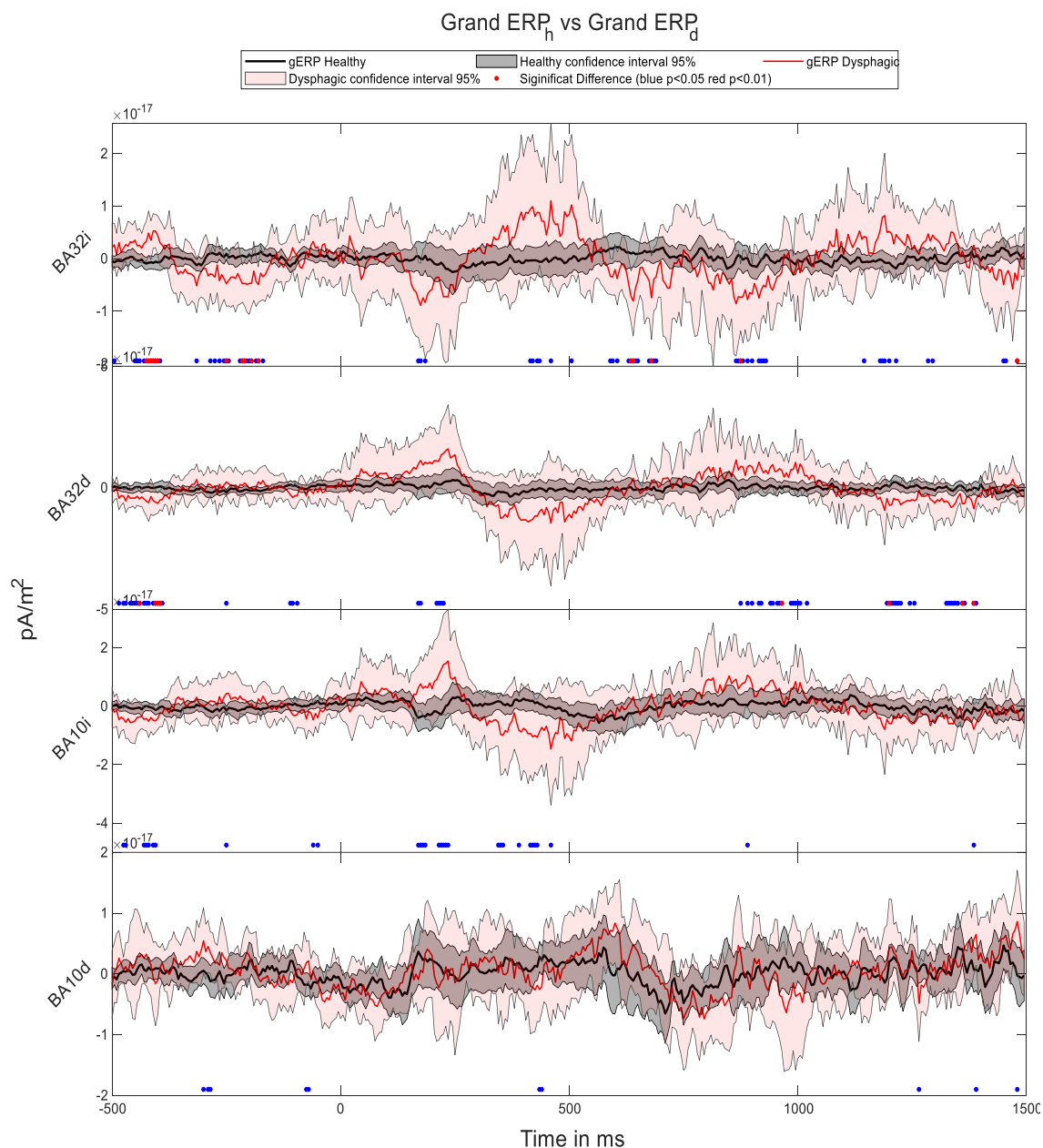


Figura 50: Grand ERP sanos ($gERP_h$) vs Grand ERP disfágicos ($gERP_d$). A la izquierda se indican las ROIs, con subíndice indicando el hemisferio al que pertenece i (izquierda) y d (derecha). La línea negra corresponde al $gERP_h$ y la zona sombreada en gris corresponde a su intervalo de confianza. De forma equivalente se expresa para el grupo disfágicos, pero en rojo. Los puntos azules y rojos indican donde existen diferencias significativas entre las señales (rojo $p < 0.01$, azul $p < 0.05$)

Si nos centramos en las zonas laterales: **BA22, la BA13 y la BA44**, observamos las siguientes activaciones:

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

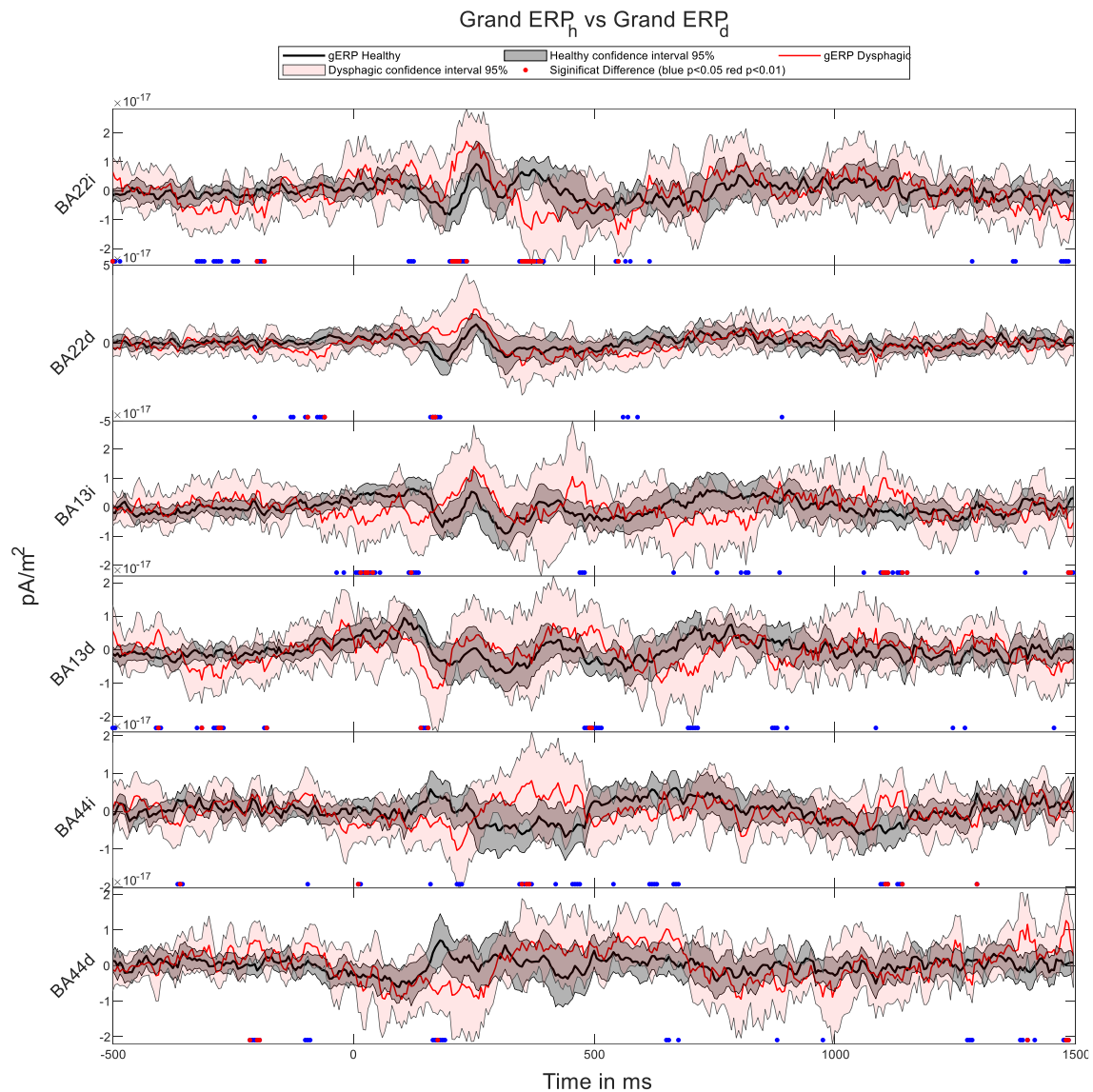


Figura 51: Grand ERP sanos ($gERP_h$) vs Grand ERP disfágicos ($gERP_d$). A la izquierda se indican las ROIs, con subíndice indicando el hemisferio al que pertenece i (izquierda) y d (derecha). La línea negra corresponde al $gERP_h$ y la zona sombreada en gris corresponde a su intervalo de confianza. De forma equivalente se expresa para el grupo disfágicos, pero en rojo. Los puntos azules y rojos indican donde existen diferencias significativas entre las señales (rojo $p < 0.01$, azul $p < 0.05$)

Parece que las señales de la ínsula y su recubrimiento opercular, BA13 y BA44, respectivamente, varían mucho para los pacientes disfágicos. Sin embargo, sí que se observan semejanzas y diferencias con los sujetos sanos. Por ejemplo, la BA44 parece que presenta polaridades (signo) contrario para el grupo de sujetos sanos y patológicos: donde hay picos de actividad se dan con el signo opuesto y siempre con un desfase leve, de unos 50-100ms. Este desfase se observa de forma general en estas dos zonas, independientemente del hemisferio estudiado. Resulta interesante hablar sobre la influencia que puede tener sobre la zona (BA44) el área BA45, puesto que aparato fonador y deglutorio comparten estructuras comunes. La última, está más conectada con regiones aferentes como la motora, la somatosensitiva y parietal, con lo que su actividad puede verse reflejado en las áreas cerebrales como la BA44, especialmente tras ciertas patologías (Trupe et al., 2018). En cuanto a la BA13, ayuda a coordinar los movimientos necesarios para el lenguaje y conecta la zona prefrontal con el sistema límbico, su cercanía a las zonas BA44 y BA45 posiblemente haga que participe en mayor medida en los sujetos disfágicos

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

gracias a la plasticidad cerebral y será interesante estudiarlo en futuros trabajos, donde analizaremos la evolución de los pacientes.

En cuanto a la actividad de la BA22 como vimos en “1.4. Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio”, se vincula pues a la capacidad de comprensión del lenguaje, ayudando a transformar y vincular la información auditiva con su significado. Esto nos dice que no debería estar muy involucrada en el proceso deglutorio. Así, presenta bastantes similitudes entre grupos y medidas de dispersión algo menores, especialmente en el hemisferio derecho. Cabe destacar la despolarización del hemisferio derecho, que solo ocurre en pacientes sanos a los 150ms. En el otro hemisferio, las disimilitudes vienen más al inicio del trago 350ms aproximadamente, donde la actividad para los sanos es positiva y negativa para los disfágicos.

A continuación, se recoge tabla resumen con el porcentaje de tiempo en cada bloque de 0.5s en que el grupo de sujetos disfágicos presenta diferencias estadísticamente significativas con el grupo de sanos para los gERP de cada área. Con ello se pretende identificar qué áreas tienen más diferencias y en qué intervalos temporales ocurren dichas diferencias. Se recogen los p-valores menores que <0.05 (que también incluye cuando $p < 0.01$).

Tabla 12: Porcentajes de tiempo con diferencias significativas entre los grupos. La gama de colores roja indica los mayores porcentajes con rojos oscuros, y los menores con rojos claro. En las medias se utiliza la misma gama de color, pero atendiendo a sus respectivos valores

Región	-500 a 0ms	0 a 500ms	500 a 1000ms	1000 a 1500ms	MEDIA
BA6i	19 %	5 %	4 %	6 %	8,5%
BA6d	6 %	18 %	6 %	14 %	11,0%
BA13i	2 %	18 %	6 %	15 %	10,3%
BA13d	14 %	8 %	13 %	4 %	9,8%
BA4i	20 %	19 %	12 %	5 %	14,0%
BA4d	9 %	19 %	12 %	7 %	11,8%
BA32i	28 %	8 %	23 %	11 %	17,5%
BA32d	20 %	6 %	13 %	22 %	15,3%
BA10i	10 %	18 %	1 %	1 %	7,5%
BA10d	5 %	2 %	0 %	3 %	2,5%
BA2BA3i	16 %	19 %	13 %	8 %	14,0%
BA2BA3d	7 %	23 %	12 %	11 %	13,3%
BA7i	10 %	24 %	3 %	8 %	11,3%
BA7d	5 %	29 %	0 %	9 %	10,8%
BA44i	4 %	17 %	8 %	8 %	9,3%
BA44d	8 %	6 %	5 %	10 %	7,3%
BA22i	18 %	22 %	5 %	7 %	13,0%
BA22d	9 %	5 %	4 %	0 %	4,5%
MEDIA	11,7%	14,8%	7,8%	8,3%	

Se puede observar que la ventana de 0 a 500ms es la que presenta un mayor porcentaje de tiempo en promedio con diferencias estadísticamente significativas entre los gERP de los sujetos sanos y disfágicos. Curiosamente, las mayores diferencias corresponden a la zona motora primaria y suplementaria (BA4, BA2 y BA3, BA7) de forma bilateral, lo cual simboliza claras diferencias entre la activación de los grupos. En cambio, las zonas frontales y laterales muestran

diferencias significativas solo en un hemisferio (BA6D, BA13i, BA10i, BA44i, BA22i), especialmente representado el hemisferio izquierdo.

A lo largo de todas las ventanas, la región que concentra mayor porcentaje de diferencias es BA32, cuya activación difiere hasta en un 28% del tiempo entre los grupos durante el primer intervalo temporal y de media un 17.5%. En (Jing et al., 2020) se atribuye la activación de la BA32 durante el trago de saliva a la atención y la concentración. Además, (Kawai et al., 2009) reportaron que la zona motora suplementaria recibe señales de entrada desde el cíngulo anterior (BA32) y prefrontal para facilitar la actividad de una serie de actividades motoras. Con lo que explicaría las diferencias durante la actividad deglutoria.

En cuanto a las diferencias estadísticas que existen en el área **BA7** y recogidas en la Tabla 12, cabe destacar la gran diferencia (29%) entre los sujetos sanos y los pacientes con disfagia en el intervalo de 0 a 50ms. Se trata de un área que pertenece a la zona parietal, y está directamente relacionada con la actividad deglutoria, según se recoge en (Yang et al., 2016), ya que se requiere para la coordinación visual y motora, según vimos en “1.4 Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio”. El resto de intervalos temporales de esta zona son muy similares entre los grupos, lo cual confirma la interpretación, puesto que son intervalos donde ya no es necesario establecer la coordinación del movimiento y tampoco existe instrucción visual.

3. Indicador Variabilidad

Como se ha comentado en anteriores apartados, cuantificaremos las similitudes de las señales asociadas a los gERP de las diferentes regiones y grupos mediante medidas de correlación no lineal, computadas en intervalos temporales de 0.5s.

3.1. Intrasujeto

El estudio intrasujeto pretende responder a las siguientes preguntas: ¿Existen diferencias sustanciales en la morfología y latencia de las actividades corticales asociadas a la preparación y ejecución de los tragos a lo largo de las sesiones de los sujetos? ¿Se diferencian menos los sujetos sanos de los pacientes disfágicos? Si es así, ¿en qué aspectos es más prominente? Si se comparan las activaciones de las áreas entre los sujetos del mismo tipo, ¿son esas comparaciones significativamente distintas para los otros tipos de sujetos?

Se parte en el presente trabajo de la hipótesis de que la morfología de la actividad cortical entre los distintos tragos de un sujeto será más parecida en los sanos que en los sujetos disfágicos. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran lo contrario en ciertos intervalos temporales. Antes de la instrucción de tragar, se observa una mayor correlación no lineal en todas las zonas de los sujetos disfágicos. Esto puede ocurrir por varias razones: primero porque los pacientes requieren mayor concentración que los sujetos sanos, por lo que todas las zonas frontales están más involucradas en el proceso y, por tanto, suelen activarse de forma similar; segundo, porque mantener el bolo en la boca supone un esfuerzo para los sujetos disfágicos, que suelen presentar un movimiento rumiante preparatorio, lo cual promueve las actividades motoras que hemos visto en el resto de las zonas. Sin embargo, también cabe destacar la mayor variabilidad de los sujetos disfágicos, cuyas desviaciones son significativamente mayores en prácticamente todas las zonas. Habrá que ampliar la base de datos obtener resultados concluyentes.

Precisamente durante el inicio de la actividad deglutoria [0 a 0.5s], existen zonas cerebrales en los sujetos sanos que igualan o incluso tienen mayor correlación (zonas laterales BA22, BA44 y motoras BA6, BA7), posiblemente porque los sujetos sanos, prestan mayor atención durante

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

esta fase, queriendo adaptarse al protocolo. Durante este periodo, aumentan los valores de correlación, aunque estos siguen siendo relativamente bajos ~ 0.25 . La zona BA7, caracterizada anteriormente y donde veíamos grandes diferencias entre los grupos, muestra una correlación bastante alta (prácticamente 0.4), lo cual ilustra que la actividad de esta zona es muy similar durante los diferentes tragos de las sesiones, independientemente de ser un sujeto disfágico o sano.

Posteriormente, a lo largo del intervalo [0.5 a 1s], la variabilidad aumenta mucho en los sujetos disfágicos. Hipotetizamos que se debe a la frecuente fracción del trago experimentada por los sujetos disfágicos (Clavé et al., 2007). Se ha observado que muchas veces dejan restos de comida en la boca, tras realizar el primer trago, lo cual hace que sigan manteniendo una actividad motora. Sin embargo, como esto no ocurre todas las veces, las gráficas muestran bastante variabilidad. En cambio, los en los sujetos sanos durante dicho intervalo ya han finalizado el trago, reduciéndose sus correlaciones hasta el intervalo de [1 a 1.5s] donde se observa prácticamente la misma gráfica que la representada antes de la instrucción [-0.5 a 0s]. Pensamos que la baja correlación se debe a la falta de atención, divagación y a los diferentes subprocesos que toman parte del reposo.

Finalmente, los sujetos disfágicos también tienden a volver a un estado de relajación con bajas correlaciones en la última ventana temporal analizada, aunque siempre mostrándose algo mayor que los sujetos sanos. Se atribuye esta mayor correlación a la motivación y el sentimiento de recompensa que experimentan los pacientes, tras haber realizado un trago satisfactoriamente.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

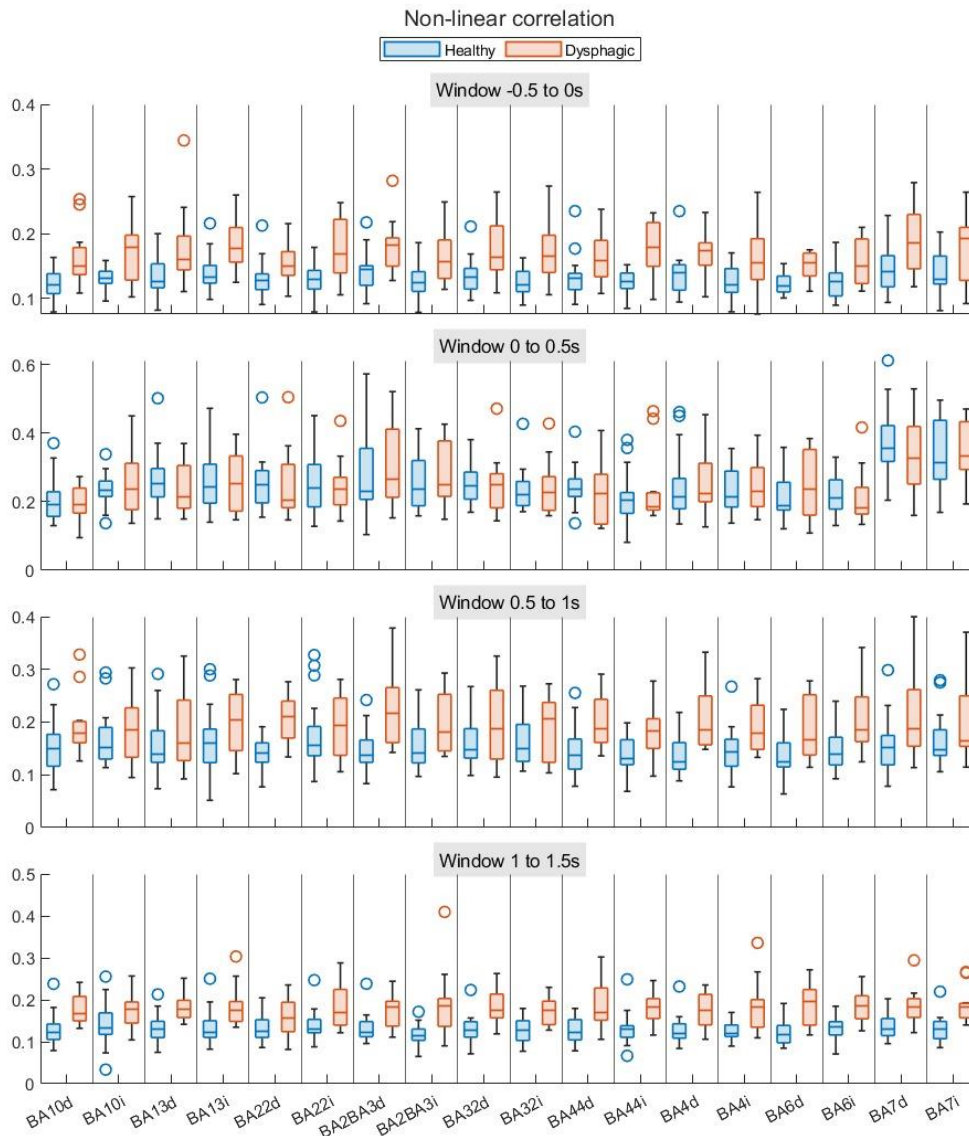


Figura 52: Gráficos de cajas y bigotes correspondientes a la distribución de los valores de la correlación no lineal del estudio intrasujeto en diferentes intervalos temporales (4 ventanas de 0.5s entre -0.5 y 1.5s) para los sujetos sanos (azul) y patológicos (naranja).

3.2. Intersujeto

Con la variabilidad intersujeto se pretende responder a otras preguntas: ¿Qué diferencias hay entre los ERP de los pacientes y el grand ERP de los sanos? ¿Cómo se parecen entre sí los tragos de los pacientes sanos? ¿Qué áreas presentan más similitudes? ¿Hay más áreas implicadas en un paciente disfágico?

La hipótesis que se baraja es que los sujetos sanos tienen activaciones muy similares entre ellos, de tal forma que se podría obtener una activación referencia, que muestre las características principales de una señal electroencefalográfica durante el proceso deglutorio en sujetos sanos. Además, se hipotetiza que los sujetos disfágicos podrán adaptar sus activaciones para suplir las deficiencias de las zonas cerebrales afectadas. Esto se podrá observar con las diferencias de activación de la señal referencia (grand ERP de los sanos) con la activación (ERP) de cada sujeto, y recogiendo los resultados en la Figura 53 siguiente gráfica:

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

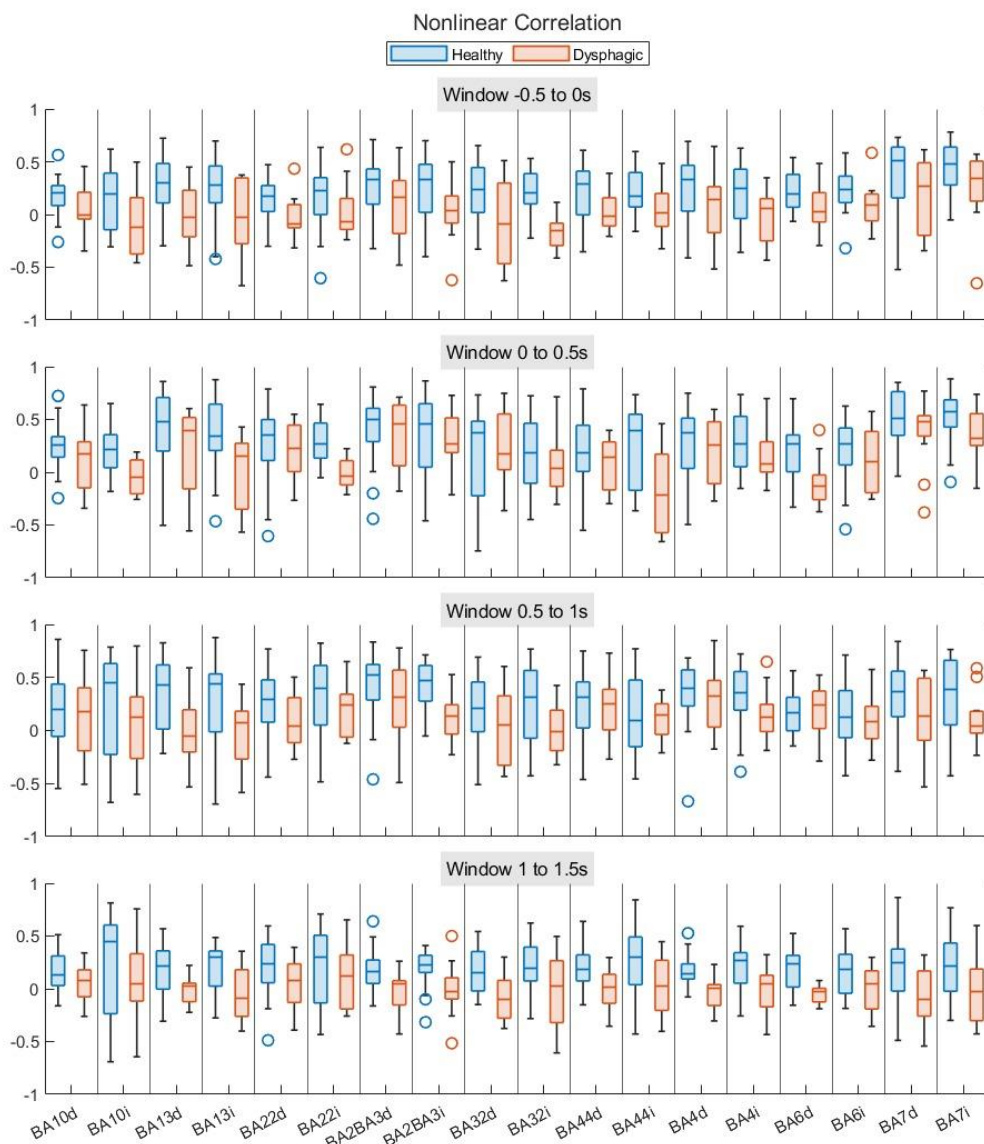


Figura 53: Gráficos de cajas y bigotes correspondientes a la distribución de los valores de la correlación no lineal del estudio intersujeto en diferentes intervalos temporales (4 ventanas de 0.5s entre -0.5 y 1.5s) para los sujetos sanos (azul) y patológicos (naranja).

Cabe mencionar que los sujetos disfágicos presentan en general valores bajos de correlación no lineal, i.e. poca similitud morfológica entre sus ERP y el gERP de los sujetos sanos. De hecho, muchas veces incluso pueden presentar actividades contrarias a la referencia, como podemos ver en la zona BA32 izquierda con un valor de -0.2. Estos valores bajos de correlación no lineal con el grand ERP para los sanos, hacen pensar que esa referencia es poco pertinente, y que comparar a un sujeto disfágico con ésta quede desvalorizado. Cuanto mayor sea la similitud en forma de los sujetos sanos con gERP mayor será su correlación no lineal, y es por ello por lo que nos fijamos detenidamente en las zonas que expresen esta similitud. De acorde a esto, se marca un 'umbral' con la mediana de los sanos (de 0.4), si éste se supera, marcará cuando existe un 'patrón' común de actividad en condiciones sanas y, únicamente se comparará con los patológicos las zonas y ventanas que cumplan esta condición.

En general, los valores de correlación no lineal del grupo sano están por encima de los valores del grupo disfágico, por lo que se podría decir que el ERP de un sujeto sano se parece 'bastante más' al gERP del grupo de sano que el ERP de un sujeto disfágico.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

Durante la preparación del trago (de -0.5s a 0s), los sujetos sanos tienen correlaciones relativamente (~ 0.3) bajas y con un orden de magnitud similar entre sus zonas. Sin embargo, la similitud morfológica es especialmente notable en el área BA7, con un 0.45 de correlación no lineal. Curiosamente contrasta con los valores de la Tabla 12, pero recordemos que la correlación no lineal aporta información sobre la similitud en forma de la señal y no tanto de sus amplitudes como lo hacía el anterior estudio.

La **BA7**, que para los sujetos sanos es bastante parecida (especialmente en la ventana previa a la instrucción y durante el inicio de la actividad [0 a 0.5s], atendiendo a la necesidad neurofisiológica de coordinarse ante un estímulo visual que conlleva una acción motora, según vimos en “1.4 Regiones corticales involucradas en el proceso deglutorio”). Durante la ventana [-0.5 a 0s] las métricas presentan una variabilidad para sujetos disfágicos muy dispar con medianas relativamente bajas, especialmente en el hemisferio derecho. Esto implica que la forma de la señal suele variar mucho, por lo que consideramos que la actividad de los disfágicos en esta zona no se adapta a la referencia durante este intervalo temporal. Sin embargo, durante la primera ventana tras la instrucción de trago [0 a 0.5s] las métricas son muy similares, con baja variabilidad y medianas semejantes. Esto nos hace pensar que la actividad de esta zona no está afectada en los disfágicos, al menos, en la forma de activarse. Realmente no está en contra de las diferencias estadísticas que veíamos en la Tabla 12, porque realmente estas se dan debidas a desplazamientos en la amplitud de la señal, no tanto en la forma en la que se produce. En el resto de las ventanas temporales se pierde esta correlación, también debida a que no existe correlación relevante en los sujetos sanos, por lo que no se analiza la semejanza con el grand ERP.

Otra zona relevante en la que nos podemos fijar es la **BA2 BA3**, la cual muestra poca correlación durante la preparación [-0.5 a 0s], con amplias diferencias entre los grupos y, sin embargo, durante la actividad deglutoria, [0 a 0.5s], las métricas se asemejan en el hemisferio derecho, mientras que el izquierdo muestra una gran diferencia. Esto podría explicar una característica cambiante en las personas con disfagia durante la actividad, puesto que la sensibilidad que expresa esa zona motora se ve condicionada para el grupo de los pacientes, cuya capacidad de propiocepción sensorial se ve notablemente reducida (Scoppa et al., 2020). Además, esta diferencia se ve acentuada en la tercera ventana temporal [0.5 a 1s], lo cual realza la diferencia en la forma de activación de la señal electroencefalográfica de la zona BA2BA3.

Durante la ventana de 0.5 a 1s, las métricas para los sujetos sanos son muy variables, presentando por lo general, medianas altas. Por lo que nos permitimos una comparación general de la ventana. En ella observamos que los valores de los coeficientes de correlación no lineal en pacientes disfágicos suele ser muy diferente, ya que las métricas son bajas y no destaca especialmente su gran variabilidad. Por lo que podemos considerar un intervalo temporal muy diferente para todas las zonas, con excepción de la zona premotora BA6, la prefrontal BA10 derecha, la lateral BA44 y la motora primaria BA4 derecha, que presentan unas métricas muy similares entre los dos grupos. Estas zonas corresponden mayoritariamente a la zona frontal, y según la ventana temporal en la que se encuentran estas similitudes [0.5 a 1], podría corresponderse a la memoria y la sensación de recompensa al comer (Fuster, 2009).

Finalmente, la actividad del último tramo temporal presenta correlaciones muy bajas para los sanos o mucha variabilidad en las zonas con mayor mediana, por ello se presentan resultados difusos y sin gran capacidad diagnóstica. Esto es acorde a lo que cabe esperar, puesto que en dicho intervalo temporal [1 a 1.5s] se puede asumir que se ha finalizado la deglución y ya se pone de manifiesto la variabilidad en la actividad mental subsiguiente que no está conducida.

4. Conectividad

A continuación, se realiza el estudio comparativo de la conectividad funcional de las épocas de interés (antes y después del evento), en sujetos sanos y disfágicos determinando las conexiones entre distintas áreas corticales con diferencias estadísticamente significativas entre pre-evento y post-evento (durante deglución).

Como se indicó en el capítulo de Métodos, primero hemos dividido el estudio en tres bandas de frecuencia: alfa 2, beta 1 y beta 2 (descritas en la Tabla 10) y, para cada una, hemos usado la métrica PLV determinando las conexiones estadísticamente significativas entre el intervalo pre-evento [-250 a 0ms] con ventanas temporales post-evento de 250ms, pertenecientes al intervalo entre 0 y 1500ms.

En general, si existe un incremento de la conectividad funcional puede interpretarse como la necesidad de coordinar y utilizar más recursos cerebrales para atender a los estímulos cognitivamente exigentes y para controlar de forma proactiva y ajustarse para la ejecución eficiente de las próximas acciones (López et al., 2019).

4.1. Alfa 2

En la Figura 54 y la Figura 55 se muestran los resultados significativos de conectividad funcional ($p < 0,001$) en la banda alfa 2 (8-10 Hz) en seis ventanas temporales: 0-250ms, 250-500ms, 500-750ms, 750-1000ms, 1000-1250ms, 1250-1500ms.

El color rojo representa valores de conectividad más tras la orden de deglución en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

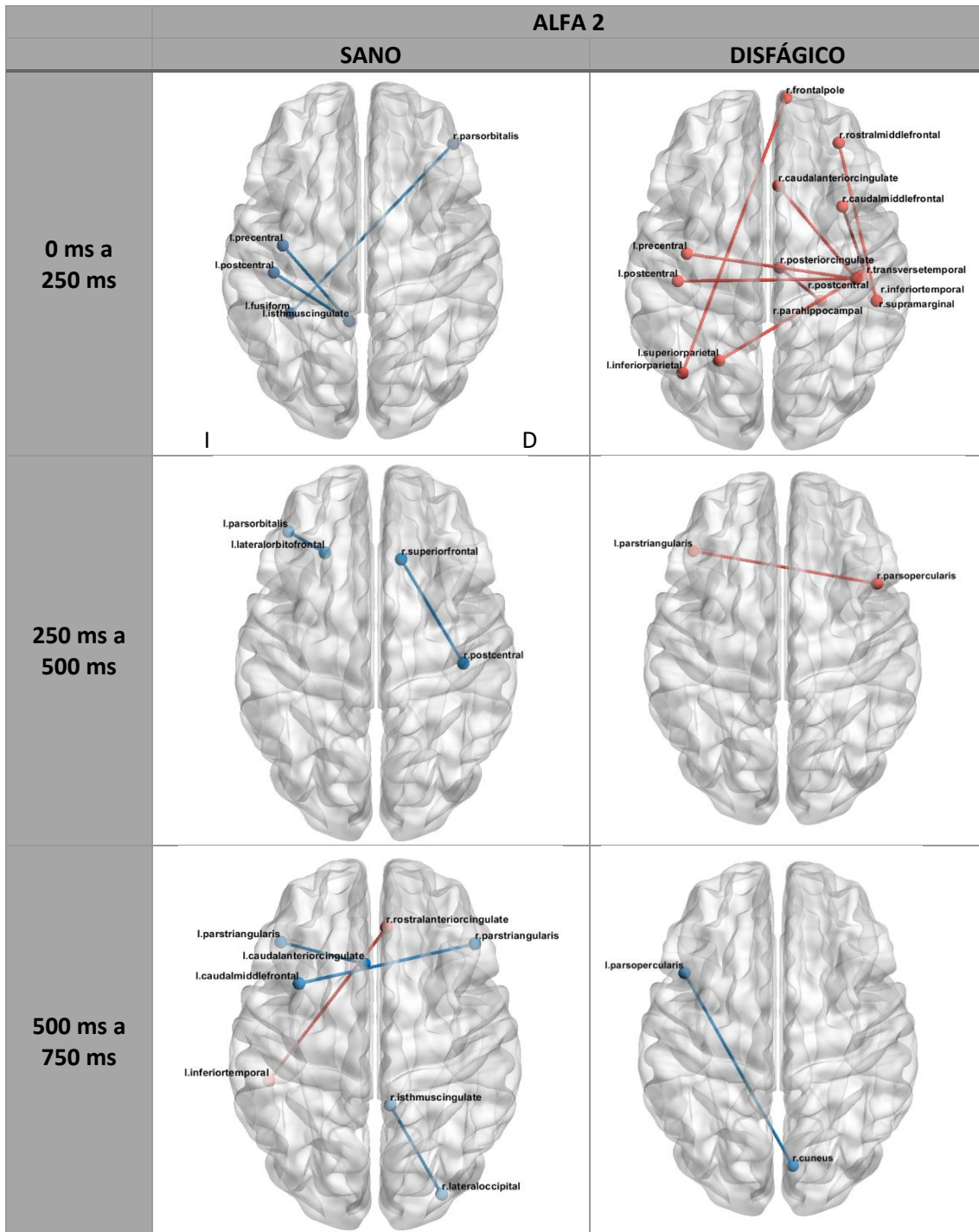


Figura 54: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda alfa 2 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

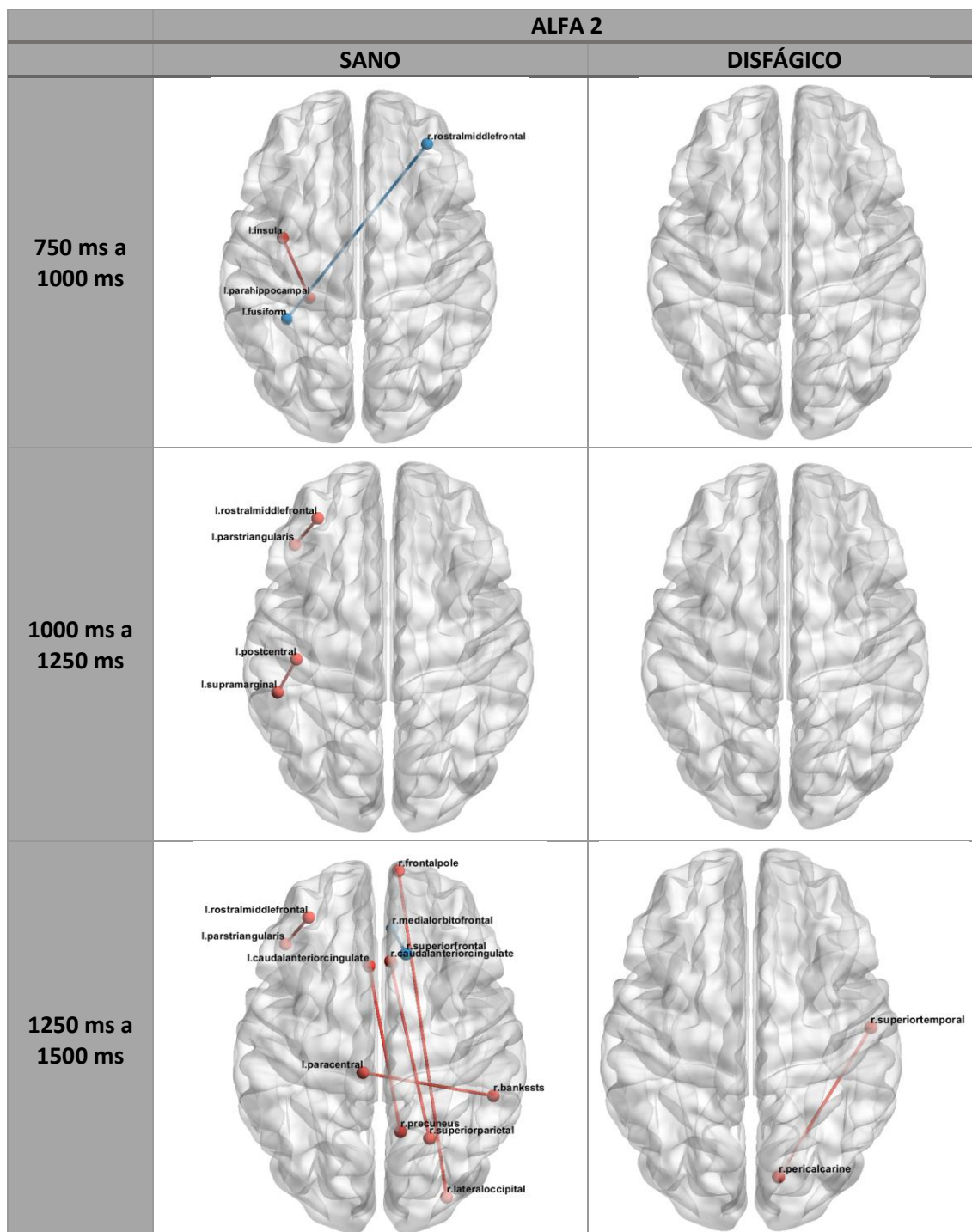


Figura 55: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda alfa 2 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

La banda alfa 2 muestra claras diferencias entre los grupos para todos los intervalos temporales. Para los sujetos sanos empieza con un decremento de la sincronización que existe entre las zonas centrales del hemisferio izquierdo, especialmente el lóbulo límbico posterior (BA31) – *isthmuscingulate* – con la actividad de la zona motora primaria y secundaria – *postcentral* y *precentral*, respectivamente. En cambio, los sujetos disfágicos muestran un claro aumento de la sincronización, involucrando a ambos hemisferios y con gran representación entre las zonas motoras de ambos hemisferios. Este incremento en la sincronización de la banda alfa ha sido

documentado en el estudio de (Herrmann et al., 2004) para tareas que requieren uso de memoria y demostrando el incremento para las de mayor complejidad. Por tanto, también lo podemos relacionar con la dificultad que tienen los pacientes para realizar la deglución. Además, las regiones frontales sincronizadas con la corteza parietal inferior sugieren que los dos sistemas (**fronto-parietal** y **cingulo-opercular**) están implicados en el control cognitivo (Dosenbach et al., 2008). Como se comentó anteriormente, la lateralización en pacientes disfágicos está documentada en varios estudios (Daniels et al., 2006; Mosier et al., 1999; Teismann et al., 2011), pero no hay un consenso verdadero sobre cuál es el más dominante y no se encuentran estudios específicos sobre la banda alfa 2. En el presente trabajo empieza con un aumento de la sincronización del hemisferio derecho en disfágicos, mientras que en los sanos empieza con decremento del izquierdo.

Durante la segunda ventana temporal (250 a 500ms), se reduce el número de los cambios significativos respecto del basal. Sin embargo, sigue habiendo diferencias estadísticas, mostrando desincronizaciones para los sanos y sincronizaciones en los disfágicos. Además, la zona frontal es la más afectada por estos cambios de fase con respecto al reposo. Presenta disminución en cuanto a la conectividad de las zonas BA44-BA11 – *paropercularis* y *lateral orbito frontal* – y BA8-BA1 – *postcentral* y *superior frontal*. Cuyas zonas corresponden a la activación de patrones como la toma de decisiones y el razonamiento, implicando la poca necesidad de procesar la acción por parte del grupo sano. Mientras, los disfágicos atienden a un aumento de la conectividad de la zona *paropercularis* (BA44) con lo que se entiende una mayor implicación.

Posteriormente, la diferencia de entre (500 y 750 ms) se dispara para los sujetos sanos, reduciendo la sincronización con respecto al reposo de las zonas frontales e implicando lo mismo que en la ventana anterior, una disminución del razonamiento y la toma de decisiones. Sin embargo, aparece el primer aumento de la sincronización entre la zona lateral inferior y la BA22 – *rostanteriorcingulate*. También, aparece un descenso de la sincronización en entre la zona parietal derecha – *inths muscingulate* – y la zona latero occipital. Los disfágicos solamente muestran un cambio significativo en decremento de la sincronización de la BA44 – *paropercularis* – con el cúneo parietal derecho. Esta conexión está específicamente relacionada con la actualización de las asociaciones estímulo-respuesta para ejecutar una tarea (Brass & Cramon, 2004).

Posteriormente ($t > 750$ ms) los disfágicos no muestran cambios significativos, mientras que los sanos muestran cambios en varias zonas, especialmente en el hemisferio izquierdo. El último intervalo temporal (1250-1500ms) muestra la excepción, con aumentos estadísticamente significativos respecto del basal en la sincronización entre zonas muy alejadas entre sí en los sujetos sanos, como son la frontal y la parieto-occipital, reflejándose en mayor medida en el hemisferio derecho. Se sabe que esta región desempeña un papel importante como parte de la **red fronto-parietal**, manteniendo la información sobre la tarea y el contexto (López et al., 2019). En cambio, para los disfágicos, no existen tales cambios, se refleja únicamente entre la BA22 – *superiotemporal* – y la BA17 – *pericalcarine* – principal responsable del córtex visual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2. Beta 1

En general, la actividad de la onda beta 1 (15-22 Hz) corresponde con un incremento de la sincronización de las zonas cerebrales, que involucra, en diferentes intervalos temporales, a varias regiones cerebrales (Figura 56 y Figura 57). Por tanto, podemos interpretar que, se produce una coordinación de los recursos cerebrales por la necesidad de coordinar una tarea, atendiendo a la demanda cognitiva que conlleva.

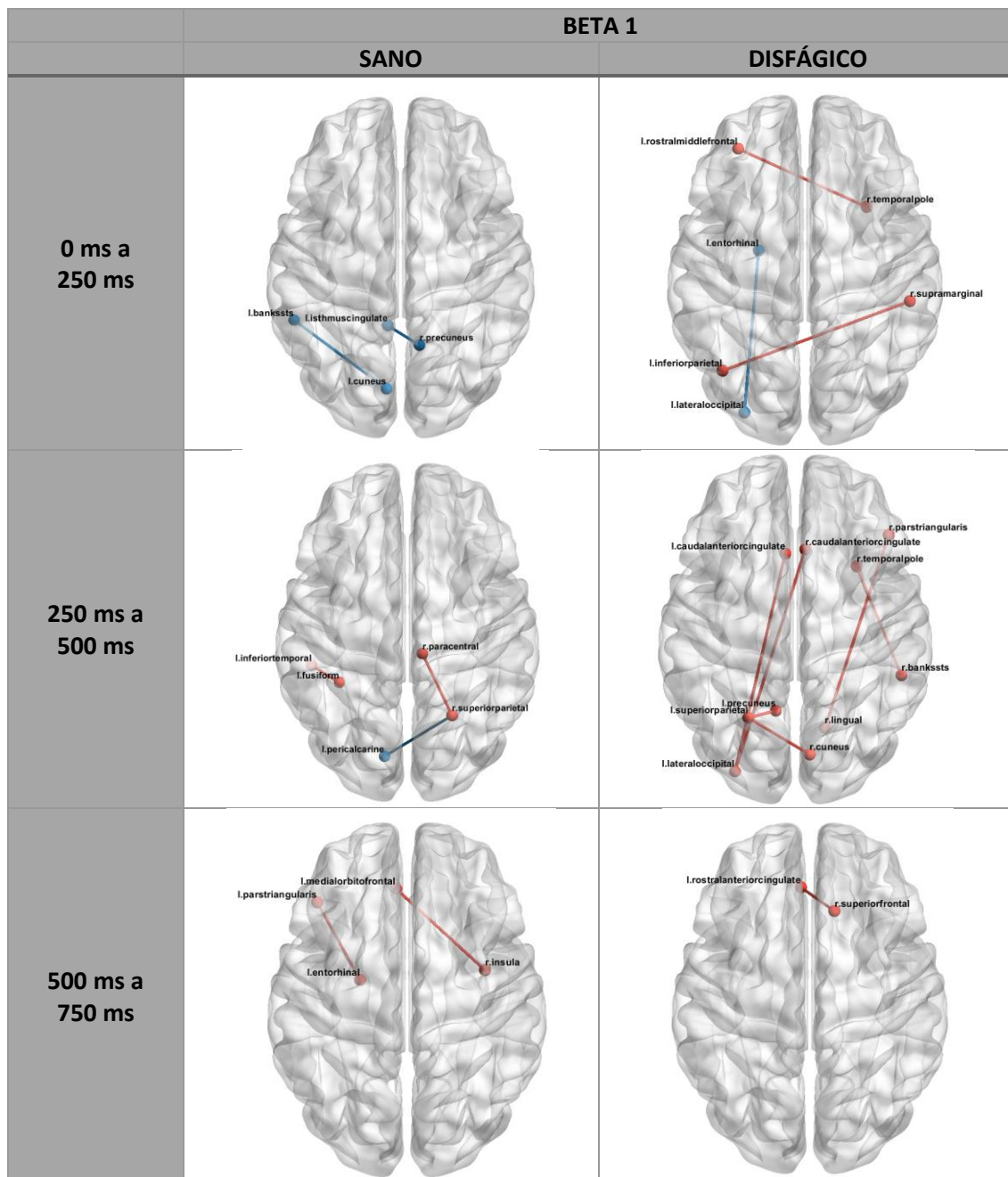


Figura 56: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda beta 1 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

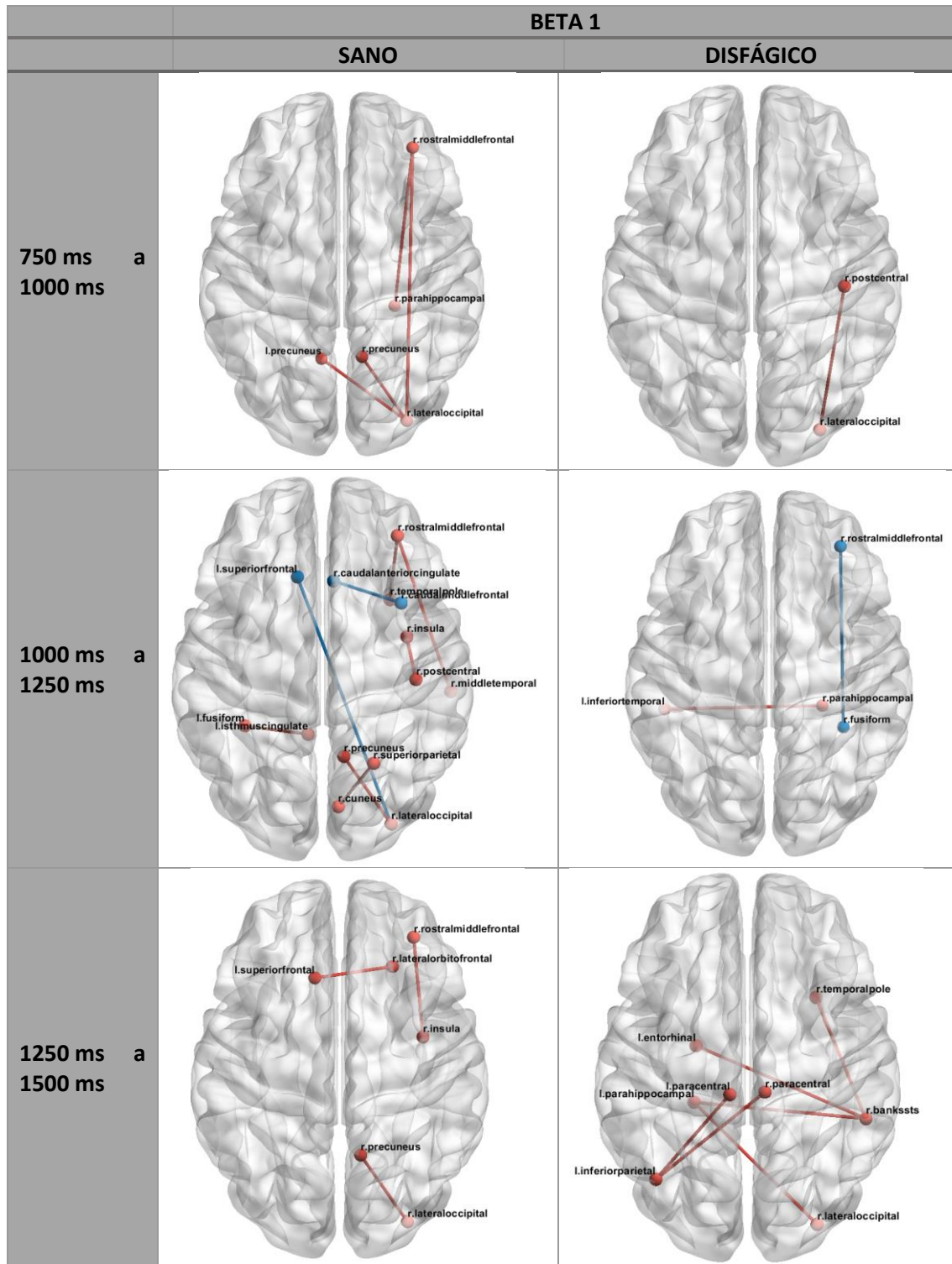


Figura 57: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda beta 1 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

Más específicamente se observa que durante el intervalo de 0 a 250ms, se produce un decremento de la sincronización en los sujetos sanos. Ocurre entre la zona parietal y la zona temporal izquierda, involucrando a la B22i – bankssts – y la BA18i – cuneus; así como la BA7d – precuneus – con la BA31i – isthmusCingulate. Así, no ocurre lo mismo para el sujeto disfágico, que ya empieza a mostrar incrementos de la sincronización en zonas frontales BA10 –

rostralmiddlefrontal – y la BA38 – *temporal pole*. Y también muestra activaciones *inferioparietal-supramarginal* – BA39 y BA40. Por último, muestra un descenso de la sincronización por parte del hemisferio izquierdo en la zona límbica y occipital. El aumento en el grupo disfágico en comparación con el sano puede sugerir que intervienen con más recursos, compensando las deficiencias originadas por su patología.

A continuación, en la ventana de 250 a 500ms, los sujetos sanos comienzan a presentar un aumento en la sincronía de sus zonas que se refleja en subzonas de la BA20 – la zona inferior temporal y la zona fusiforme y también entre la zona posterior frontal y superior parietal, BA6 y BA7 respectivamente, asociadas a la atención voluntaria de cara a una tarea según (Feige et al., s. f.). En cuanto a los sujetos disfágicos, presentan un aumento de la sincronización en varias zonas cerebrales, especialmente entre las zonas frontales y parietales. Este resultado es interesante ya que forma parte de la conocida **red fronto-parietal** que refleja un control de movimientos voluntarios (López et al., 2019) y la actividad de la banda beta es especialmente prominente durante contracciones isométricas (Larsen et al., 2018). Esto podría deberse al esfuerzo o control adicional voluntario ejercido por los sujetos disfágicos al tragar.

Durante la siguiente ventana, 500 a 750ms, los cambios se presentan en la zona frontal para ambos grupos, con aumentos de la sincronización. Para los sanos podemos ver la mayor sincronización de la ínsula, BA13, con la BA11 – *mediaorbitofrontal* – zonas relacionadas con la capacidad de ignorar las distracciones y mantener la atención, lo cual tendría sentido en esta ventana temporal (Fuster, 2009). En cambio, para los disfágicos aumenta la zona BA32 y la BA8 – *rostralanteriorcingulate* y *superiorfrontal* –, que también forman parte de la zona frontal, conocida por esa sensación de recompensa, concentración y atención en las tareas (Fuster, 2009).

Seguidamente, durante la ventana de 750 a 1000ms, destaca el aumento de la sincronización de la zona latero-occipital derecha, BA18, con otras zonas. Esto ocurre para ambos grupos, con mayor participación cerebral en los sujetos sanos y mayoritariamente centrada en el hemisferio derecho. Para los sujetos sanos específicamente destaca la conexión bilateral del precúneo, BA7, con esta zona. La red temporal-parietal-occipital está caracterizada para esta banda de frecuencias en (Kunicki et al., 2019) y destaca para varias tareas, entre ellas la integración somatosensorial. Esta misma red se puede ver activada para los sujetos disfágicos entre la zona BA18 y la postcentral.

Entre los 1000 y los 1250ms aumenta el número de conexiones con cambios significativos respecto del basal en el grupo sano y específicamente centrado en el hemisferio derecho, como se veía en la ventana anterior. La activación de la **red temporal-parietal-occipital** se mantiene en el grupo de los sanos incluyendo a más áreas de la zona. Además, aparece la activación fronto-temporal, con una red centrada en el hemisferio derecho que involucra a varias subzonas. Esto concuerda con (Kropotov, 2016), donde sujetos realizan una actividad bimanual tras una instrucción. En su estudio se reportan sincronizaciones frontales con frecuencias alrededor de los 16Hz localizadas frontalmente. Estas zonas frontales se sincronizan tras la presentación de la instrucción de realizar una tarea a partir de los 700ms. Además, la coordinación de la inhibición del movimiento también se coordina mediante la banda beta (Tempel et al., 2020). En cuanto a los sujetos disfágicos, durante esta ventana temporal no se observan los cambios mencionados para los sujetos sanos. Esto puede ser debido a los diferentes tiempos de deglución asociados a ambos grupos, puesto que se observa experimentalmente el rumiado y la subdivisión el trago para los pacientes en la mayoría de los tragos, sin posibilidad de darse esa inhibición.

A lo largo de la última ventana estudiada de 1250 a 1500ms, se observa mayor actividad en los sujetos disfágicos, con la red central – parietal – occipital, enormemente representada por varios aumentos de sincronización. Se vuelve a relacionar esta red con la actividad motora y el control sensorimotor del movimiento (Chung et al., 2017) y se considera que muchos sujetos disfágicos pueden estar preparándose para relanzar otro trago. En cambio, para los sanos, continúan vestigios de la anterior red, por lo que se considera una continuación del proceso neurofisiológico anterior.

4.3. Beta 2

Los fenómenos que se observan en la banda Beta 2, de 23 a 30Hz, (ver la Figura 58 y la Figura 59) destacan por los cambios en la sincronización de la zona central motora y sus colindantes. Como veremos posteriormente, corresponde a fenómenos documentados y por tanto los resultados presentan un gran interés.

En la primera ventana temporal [0 a 250ms] las conectividades que presentan diferencias estadísticamente significativas respecto del basal del grupo sano se encuentran distribuidas entre la zona frontal-central y temporal-occipital. Estas redes forman parte de los procesos de preparación a la acción motora, especialmente si involucran al BA6 – paracentral – y BA44 – *parsopercularis*, cuya sincronización aumenta y estas áreas forman parte de la iniciación y secuenciación de los movimientos (visto en el capítulo introductorio 1.4). Para el grupo disfágico, se muestran solamente aumentos en la sincronización, representando áreas frontales y postcentrales, además de regiones algo más profundas como las *hipocampales*, BA36, y el *isthmuscingulate*, BA31. Estas áreas se encuentran cerca de los ganglios basales, cuya actividad se conoce por la oscilación beta 2: **basal gangliar-thalamocortical**, recogida en (Kropotov, 2016). Además, la BA36 está relacionada con el reconocimiento de imágenes y con la memoria, y la BA31 vincula recuerdos a las emociones, lo que puede atribuirse a sensaciones de los pacientes al ver la instrucción del trago, puesto para ellos supone un mayor impacto emocional debido al esfuerzo al que se ven sometidos.

Seguidamente, durante la ventana de 250 a 500ms, el grupo de sanos muestra activaciones importantes en la zona central, con decremento de la sincronización entre la zona *paracentral* izquierda – BA6, con la *lateralorbitofrontal* – BA11. Además, sigue estando presente la activación de **la red fronto-parietal**. La activación de los disfágicos se muestra muy diferente, con una mayor sincronización entre las zonas temporales inferiores de ambos hemisferios entre sí.

Entre los 500 y los 750ms se observa mayores sincronizaciones para ambos grupos, más distribuida y presente en los sanos, pero para ambos se activa una occipital derecha, con activación de la zona *lingual* derecha, BA18, con el hemisferio izquierdo, ya sea para la zona frontal (sano), como la zona lateral (disfágico).

Muy interesante es lo mostrado por la ventana temporal entre los 750 y los 1000ms. Se produce una disminución de la sincronización de ambos hemisferios de la zona *posteriorcingulate* – BA24 con otras zonas cerebrales. Esto se vuelve a observar en los disfágicos, pero en la siguiente ventana temporal (1000 a 1250ms), con lo que parece un proceso neurológico importante que se desfasa para los disfágicos. Según (Kropotov, 2016), existe un ritmo llamado ritmo vértice beta – **'vertex beta rhythm'** que recoge todas estas características, una desincronización de altas frecuencias (23-30Hz) y de forma simétrica centrada en la corteza central motora.

Las diferencias desaparecen para el intervalo de tiempo entre 1000 y 1250 para los sanos, así como también prácticamente desaparecen para el intervalo 1250-1500ms para los sujetos disfágicos. En este último intervalo, el grupo de los sanos recupera las diferencias con respecto

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

al intervalo de reposo, mostrando sincronizaciones frontales, posiblemente relacionadas con la sensación de recompensa que describíamos en el capítulo introductorio 1.4.

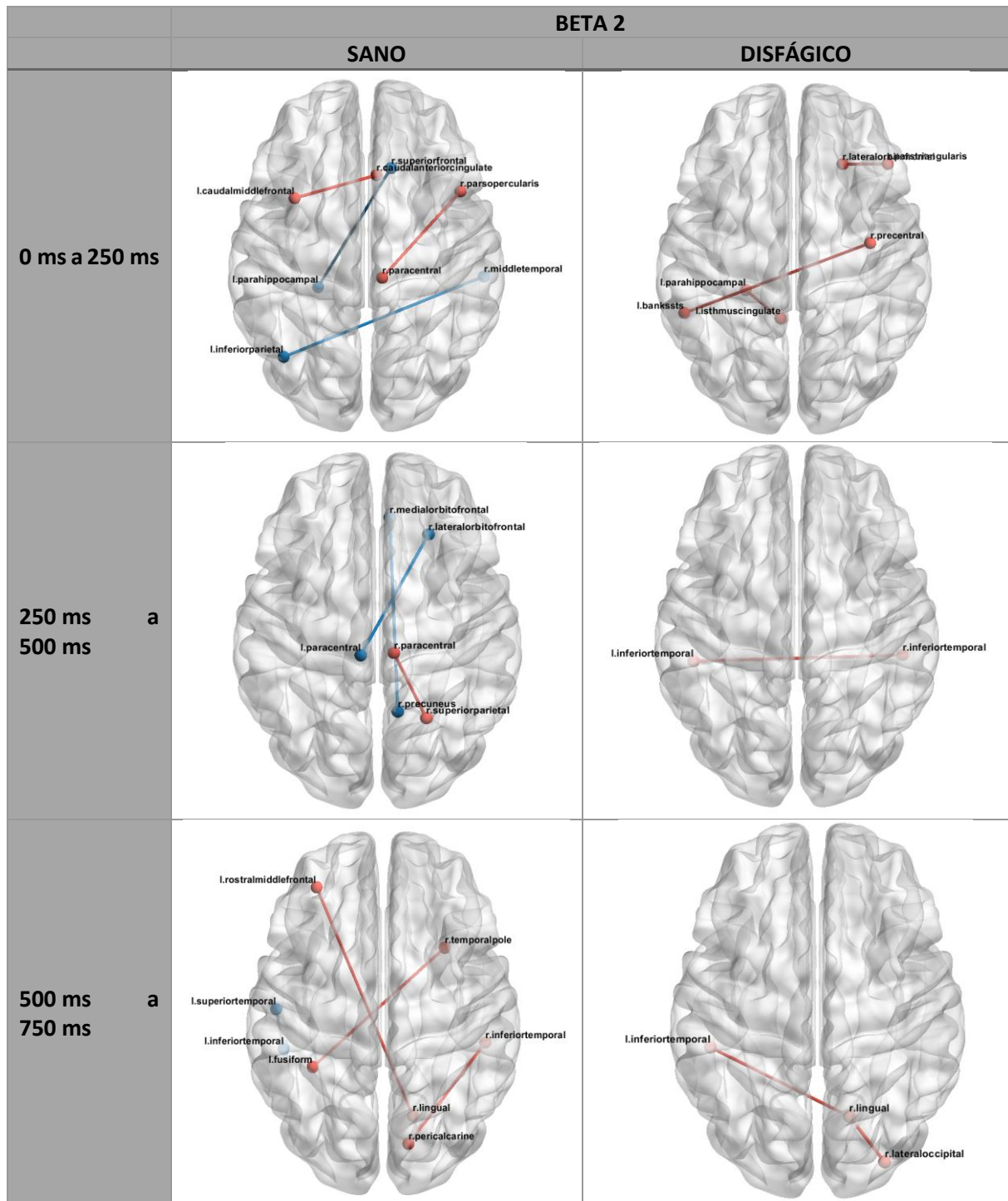


Figura 58: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda beta 2 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

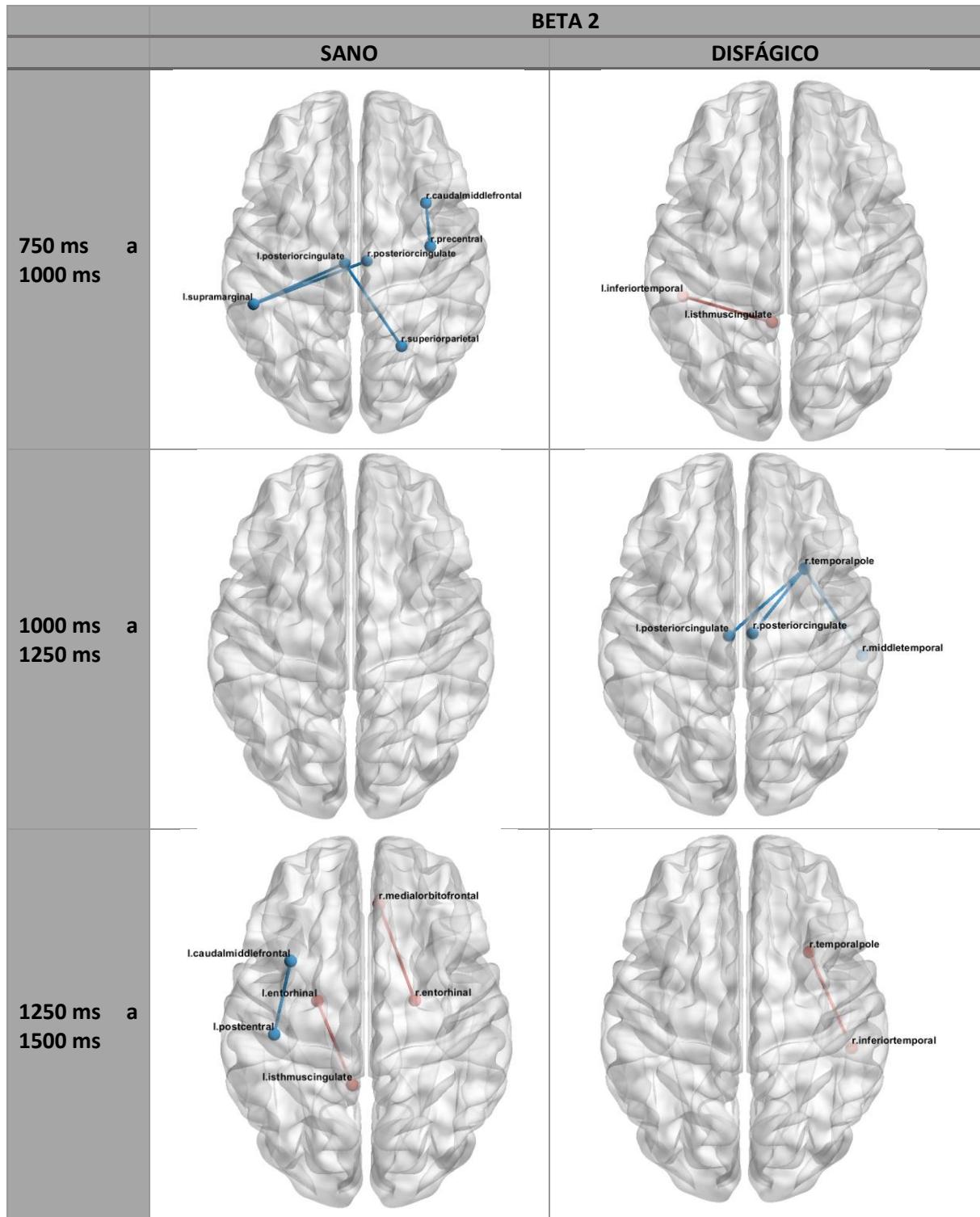


Figura 59: Diferencias estadísticamente significativas de las matrices de conectividad entre el reposo y la actividad para ambos grupos en la banda beta 2 en diferentes ventanas temporales. El color rojo representa valores de conectividad más altos para ventana de análisis en comparación con el estado de preparación [-250ms a 0ms], y el color azul ilustra valores de conectividad más bajos.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

En **general** el presente trabajo fin de máster analiza y cuantifica las posibles diferencias existentes entre sujetos sanos y con disfagia tras ictus, en la actividad cerebral recogida mediante electroencefalografía durante el proceso deglutorio. Se identifican biomarcadores que sirven para la valoración y seguimiento de estos pacientes durante el proceso de rehabilitación. Estas conclusiones generales se desglosan en las siguientes conclusiones específicas:

Conclusión específica 1: Se genera de una base de datos de 13 registros de encefalografía e información clínica de pacientes con ictus neurogénico durante un proceso deglutorio protocolizado (añadiendo parámetros clínicos, nutricionales, terapéuticos y de evaluación de sujetos con disfagia tras ictus) y se amplía la base de datos de registro en sujetos sanos hasta 21 pacientes.

Conclusión específica 2: Se identifica de la secuencia de activación de las distintas regiones cerebrales en sujetos sanos y patológicos. Se obtienen resultados coherentes con la bibliografía y se especifican las principales diferencias existentes en cada zona cerebral estudiada. Se ha comprobado la activación occipital en coherencia con estudios previos, lo cual valida las conclusiones que se infieren sobre las diferentes zonas. Se identifican activaciones diferentes en la zona frontal, específicamente la BA10, como una zona con mayor activación asociada a la concentración, la sensación de recompensa y la toma de decisiones por parte del grupo disfágico. Además, se caracteriza la zona motora (tanto la primaria como las suplementarias: BA4, BA6, BA2 y BA3) por su implicación durante la deglución, en concordancia con los estudios previos. Destaca también la activación lateral cerebral (BA22), sin un dominio hemisférico específico, pero muy cercano al giro motor primario y somatosensorial, caracterizado por el control de la mandíbula, la lengua y facial.

Además, se estudian las diferencias significativas entre la media de los Potenciales Evocados de cada grupo asociados al proceso deglutorio. Gracias al estudio se caracterizan varias zonas: en la zona parietal (BA7) se observan diferencias significativas en la forma de activación durante el comienzo de la actividad [0 a 500ms]. Estas diferencias ya se recogían en otros estudios. Además, también se identifica la contrafase que ocurre entre los hemisferios de la zona motora primaria (BA4), efecto que se ha reflejado en los ritmos rítmicos de la banda frecuencial beta 1, pero que, en su conjunto, no ha sido documentada anteriormente. Se observa también, la zona BA32, como la zona más diferente en el intervalo temporal estudiado, precisamente se relaciona con la concentración y tiene sentido encontrar grandes diferencias. Por último, destacar la ventana de 0 a 500ms como la más diferente entre los grupos, debido a que es el intervalo donde se visualiza la instrucción y se procesa y produce la activación cerebral para realizar el movimiento deglutorio.

Conclusión específica 3: Se cuantifica la variabilidad intra e inter sujeto de los Potenciales Evocados asociados al proceso deglutorio en las regiones de interés mediante valores estadísticos de la correlación no lineal entre potenciales evocados. Se cuantifica la diferencia entre cada trago con el potencial evocado de cada sujeto (estudio intrasujeto) y la diferencia del

potencial evocado de cada individuo con la media del potencial evocado poblacional deglutorio de los sujetos sanos (estudio intersujeto), teniendo en cuenta la información espacial.

Se observa que las correlaciones del estudio intrasujeto son mayores en pacientes disfágicos que en sanos. Se supone que ocurre debido a la motivación y a la atención que ponen durante la realización de un movimiento incómodo que los sanos realizan de prácticamente automática.

En el estudio intersujeto, que calcula la correlación no lineal entre el ERP de los sujetos y el patrón de activación referencia (grand ERP de los sanos) son mayores en sanos que en los disfágicos, probablemente debido a que los sujetos disfágicos tienen diferentes áreas cerebrales afectadas por el ictus y la neuroplasticidad ha relocalizado la activación neural durante la deglución.

Conclusión específica 4: se ha realizado el estudio comparativo de la conectividad funcional de las épocas de interés (antes y después del evento), en sujetos sanos y disfágicos determinando las conexiones estadísticamente significativas entre post-evento (durante deglución) y pre-evento. Éste muestra activaciones sincronizadas de redes conocidas, como son: la frontal-parietal, cuya conectividad destaca en las tres bandas estudiadas (alfa 2, beta 1 y beta 2); y la cíngulo-opercular, presentada especialmente en la banda alfa 2. Aparecen, diferencias temporales en las activaciones de estas redes y también en su aparente intensidad, ya que usualmente se sincronizan menos zonas por parte del grupo disfágico. Cabe destacar la mayor activación de la red fronto parietal para los sujetos disfágicos en la banda beta 1 al inicio de la deglución (250 a 500ms), posiblemente debido al mayor esfuerzo y concentración que deben ejercer. En la banda beta 2, encontramos sincronizaciones atribuidas al vértice beta, recogido en la literatura, y caracterizado por ocurrir de forma simétrica en la banda motora.

Estos hallazgos pueden ser relevantes para entender mejor el funcionamiento del cerebro durante el proceso deglutorio normal y disfágico. Partiendo de estos resultados y con trabajos posteriores de investigación, esperamos ayudar a diagnosticar precozmente la disfagia, su seguimiento y a mejorar las posibles técnicas rehabilitadoras que se apliquen para detener o revertir la progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO 7. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS

El trabajo sirve como una base sólida para continuar con un proyecto amplio, centrado en el diagnóstico de la disfagia y su seguimiento. Se ha desarrollado en base a los datos disponibles que, en realidad, presentan obvias deficiencias. Entre ellas destaca la diferencia de edad entre los grupos del estudio. En futuros trabajos se deberá ampliar la base de datos con controles de edad similar a los pacientes, de tal forma que se reduzcan al máximo las posibles disimilitudes en la activación cerebral durante la deglución. Además, realizar exactamente el mismo protocolo con las mismas sustancias solventaría muchas diferencias que posiblemente se hayan visto reflejadas en los resultados.

Los pacientes disfágicos muestran diferentes localizaciones en las áreas afectadas por el ictus, con lo que sería interesante recolectar una base de datos suficientemente grande para comparar las diferentes casuísticas derivadas de la zona de afectación del ictus.

Se aconseja realizar con Brainstorm un mapa cerebral equivalente al atlas de Brodmann, completando el que ofrece el programa actualmente. De esta forma no tendrán que establecerse similitudes con otros atlas cerebrales complicando la exploración y la explicación de los resultados.





Se recomienda buscar otras métricas además de la correlación no lineal, incluyendo desviaciones temporales de ésta última, de tal forma que se solventen los problemas derivados de la reacción a un estímulo. La señal, puede quedarse desfasada según la velocidad de reacción, que puede ser mayor o menor según las circunstancias. Ahora, estos desfases quedan reflejadas como diferencias en la morfología de los tragos, pero podrían solamente ser desviaciones temporales.

Se recomienda ampliar la investigación en cuanto a la conectividad funcional. Sería interesante estudiar las diferencias de la conectividad que existen entre los grupos para diferentes instantes temporales, de tal forma que veamos caracterizadas las diferencias entre las redes neuronales observadas.

Para futuros estudios, se recomienda realizar un análisis multimodal EEG-EMG, determinando la coherencia entre ambas señales y utilizando la activación muscular como el inicio promovedor del evento, y no la instrucción otorgada por el ordenador.

CAPÍTULO 8. ANEXOS

1. ANEXO: CDR



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:

PACIENTE: NHC

Fecha de nacimiento: edad: sexo:

Diagnóstico y fecha (describir hemisferio, hemorrágico o isquémico, zona, arteria dependiente):
Fecha del ictus:
Tipo de ictus: Isquémico Hemorrágico
Lateralidad:

- Derecha
- Izquierda

Clasificación de OxfordShire (si lo veis interesante): Es para dar una idea del tamaño del ictus, sólo se usa para los isquémicos.

- Lacunar
- Afectación parcial territorio anterior (PACI)
- Afectación total territorio anterior (TACI)
- Afectación posterior (POCI)

Localización

- Troncoencéfalo: Mesencéfalo Protuberancia Bulbo
- Ganglios basales
- Frontal
- Parietal
- Temporal
- Occipital

TOMA DE DATOS 1: VALORACIÓN RECLUTAMIENTO/PRE-TERAPIA

Fecha:

Volumen y consistencia (1):
número de repeticiones (1):

Volumen y consistencia (2):
número de repeticiones (2):

Espesante sabor: ¿Gustó?: si/no

MECV-V: Textura y volumen máximo de seguridad.
Escala de la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA): /30
Índice de Barthel:/100
Índice motor: /100
Balance motor hemicuerpo sano: cintura escapular /5, miembro superior distal/5, cintura pélvica /5, miembro inferior distal /5
Test de control de tronco-TCT): /100



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

CONUT: /8

Dinamometría prensil de la mano sana(registrada por percentil mediante un dinamómetro digital: valor absoluto

IMC:

Pérdida de peso:

GLIM:

TOMA DE DATOS 2: VALORACIÓN SEGUIMIENTO/POST-TERAPIA

Fecha:

Volumen y consistencia (1):

número de repeticiones (1):

Volumen y consistencia (2):

número de repeticiones (2):

Espesante sabor: ¿Gustó?: si/no

MECV-V: Textura y volumen máximo de seguridad.

Escala de la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA): /30

Índice de Barthel:/100

Índice motor: /100

Balance motor hemicuerpo sano: cintura escapular /5, miembro superior distal/5, ~~cintura~~ cintura pélvica /5, miembro inferior distal /5

Test de control de tronco-TCT₁: /100

CONUT: /8

Dinamometría prensil de la mano sana(registrada por percentil mediante un dinamómetro digital: valor absoluto

IMC:

Pérdida de peso:

GLIM:

TERAPIAS:





Isométricos/Isotónicos/ Isocinéticos y número de sesiones:

~~Vitalstim~~ y número sesiones:

TDCS y número sesiones:

¿IOPI?

2. ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO

 GENERALITAT VALENCIANA <small>CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA</small>	 Hospital Pare Jofré	 Hospital la Pedrera	 UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
--	--	--	---

Para cuestiones específicas adicionales sobre la protección de datos también puede contactar con el delegado de protección de Datos en la dirección dpd@gva.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título	<u>Exploración de la capacidad de evaluación de la disfagia neurógena por ictus mediante electroencefalografía y electromiografía.</u>
---------------	---

Yo,

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con <<nombre del investigador>>
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante	Firma del investigador
Fecha: ____/____/____	Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

*Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI.

Firma del representante legal, familiar o persona vinculada de hecho	Firma del investigador
Fecha: ____/____/____	Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

VERSIÓN IV (modificada el 29 de noviembre de 2019) Página 4

CAPÍTULO 9. REFERENCIAS

- Baillet, S., & Garnero, L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(5), 374-385. <https://doi.org/10.1109/10.568913>
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6), 14-30. <https://doi.org/10.1109/79.962275>
- Baillet, S., Riera, J. J., Marin, G., Mangin, J. F., Aubert, J., & Garnero, L. (2001). Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom. *Physics in Medicine and Biology*, 46(1), 77-96. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/1/306>
- Bakheit, A. M. O. (2001). Management of neurogenic dysphagia. *Postgraduate Medical Journal*, 77(913), 694-699. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.913.694>
- Barger, N., Sheley, M. F., & Schumann, C. M. (2015). Stereological study of pyramidal neurons in the human superior temporal gyrus from childhood to adulthood: Stereological Study of the Human STG. *Journal of Comparative Neurology*, 523(7), 1054-1072. <https://doi.org/10.1002/cne.23707>
- Barinaga, M. (1995). Remapping the Motor Cortex: The primary motor cortex of the brain does not contain an orderly map of the body but is instead a complex mosaic of neurons controlling different body parts. *Science*, 268(5218), 1696-1698. <https://doi.org/10.1126/science.7792588>
- Bonnet, M. (1995). *Equations integrales et elements de frontiere: Applications en mecanique des solides et des fluides*. CNRS Editions.
- Brankač, J., Stewart, M., & E. Fox, S. (1993). Current source density analysis of the hippocampal theta rhythm: Associated sustained potentials and candidate synaptic generators. *Brain Research*, 615(2), 310-327. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90043-M](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90043-M)
- Brass, M., & Cramon, D. Y. von. (2004). Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(4), 609-620. <https://doi.org/10.1162/089892904323057335>
- Braunwald, E., & Harrison, T. R. (Eds.). (2001). *Harrison's principles of internal medicine* (15. ed). McGraw-Hill.
- Changoluisa, V., Varona, P., & De Borja Rodriguez, F. (2020). A Low-Cost Computational Method for Characterizing Event-Related Potentials for BCI Applications and Beyond. *IEEE Access*, 8, 111089-111101. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3000187>
- Chikara, R. K., Lo, W.-C., & Ko, L.-W. (2020). Exploration of Brain Connectivity during Human Inhibitory Control Using Inter-Trial Coherence. *Sensors*, 20(6), 1722. <https://doi.org/10.3390/s20061722>
- Choi, S. (2005). Independent Component Analysis. *Independent Component Analysis*, 28.
- Chung, J. W., Ofori, E., Misra, G., Hess, C. W., & Vaillancourt, D. E. (2017). Beta-band activity and connectivity in sensorimotor and parietal cortex are important for accurate motor

- performance. *NeuroImage*, 144, 164-173.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.008>
- Clavé, P., Arreola, V., Velasco, M., Quer, M., Maria Castellví, J., Almirall, J., García Peris, P., & Carrau, R. (2007). Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cirugía Española*, 82(2), 62-76.
[https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(07\)71672-X](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(07)71672-X)
- Cocho, D., Sagales, M., Cobo, M., Homs, I., Serra, J., Pou, M., Perez, G., Pujol, G., Tantinya, S., Bao, P., Aloy, A., Sabater, R., Gendre, J., & Otermin, P. (2017). Reducción de la tasa de broncoaspiración con el test 2 volúmenes/3 texturas con pulsioximetría en una unidad de ictus. *Neurología*, 32(1), 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.005>
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2), 162-176. <https://doi.org/10.1162/jocn.1993.5.2.162>
- Daniels, S. K., Corey, D. M., Fraychinaud, A., DePolo, A., & Foundas, A. L. (2006). Swallowing Lateralization: The Effects of Modified Dual-Task Interference. *Dysphagia*, 21(1), 21-27. <https://doi.org/10.1007/s00455-005-9007-2>
- de Ulíbarri, J. I., González-Madroño, A., de Villar, N. G., González, P., González, B., Mancha, A., Rodríguez, F., & Fernández, G. (2005). CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr. Hosp.*, 8.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Dhamala, M., Rangarajan, G., & Ding, M. (2008). Estimating Granger Causality from Fourier and Wavelet Transforms of Time Series Data. *Physical Review Letters*, 100(1), 018701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.018701>
- Dodds, W. J., Stewart, E. T., & Logemann, J. A. (1990). Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *American Journal of Roentgenology*, 154(5), 953-963. <https://doi.org/10.2214/ajr.154.5.2108569>
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Duarte, E., Morales, A., & Pou, M. (2007). Test de control de tronco: Predictor precoz del equilibrio y capacidad de marcha a los 6 meses del ictus. *European Stroke Conference Glasgow, United Kingdom*, 8.
- Duffau, H., Capelle, L., Lopes, M., Faillot, T., Sichez, J.-P., & Fohanno, D. (2000). The Insular Lobe: Physiopathological and Surgical Considerations. *Neurosurgery*, 47(4), 801-811. <https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00001>
- Dziewas, R., Allescher, H.-D., Aroyo, I., Bartolome, G., Beilenhoff, U., Bohlender, J., Breitbach-Snowdon, H., Fheodoroff, K., Glahn, J., Heppner, H.-J., Hörmann, K., Ledl, C., Lücking, C., Pokieser, P., Schefold, J. C., Schröter-Morasch, H., Schweikert, K., Sparing, R., Trapl-Grundschober, M., ... Pflug, C. (2021a). Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia – S1 guideline of the German Society of Neurology. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00122-3>
- Dziewas, R., Allescher, H.-D., Aroyo, I., Bartolome, G., Beilenhoff, U., Bohlender, J., Breitbach-Snowdon, H., Fheodoroff, K., Glahn, J., Heppner, H.-J., Hörmann, K., Ledl, C., Lücking, C.,

REFERENCIAS

- Pokieser, P., Schefold, J. C., Schröter-Morasch, H., Schweikert, K., Sparing, R., Trapl-Grundschober, M., ... Pflug, C. (2021b). Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia – S1 guideline of the German Society of Neurology. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00122-3>
- EventIDE (2021 enero 2004). (2012). OkazoLab.
- Faure, P., & Korn, H. (2001). Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences - Series III - Sciences de La Vie*, 324(9), 773-793. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(01\)01377-4](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(01)01377-4)
- Feige, B., Aertsen, A., & Kristeva-Feige, R. (s. f.). *Dynamic Synchronization Between Multiple Cortical Motor Areas and Muscle Activity in Phasic Voluntary Movements*. 8.
- Finke, S., Gulrajani, R. M., & Gotman, J. (2003). Conventional and reciprocal approaches to the inverse dipole localization problem of electroencephalography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(6), 657-666. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.812198>
- Fleming, G. W. T. H. (1938). *Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation*. (Brain, vol. Lx, p. 389, Dec , 1937.) Penfield, W., and Boldrey, E. *Journal of Mental Science*, 84(352), 868-868. <https://doi.org/10.1192/bjp.84.352.868-a>
- Foldvary-Schaefer, N., & Grigg-Damberger, M. M. (2012). Identifying Interictal and Ictal Epileptic Activity in Polysomnograms. *Sleep Medicine Clinics*, 7(1), 39-58. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2012.01.002>
- Fuster, J. M. (2009). *The Prefrontal Cortex (4th ed.)*. Academic Press.
- García-Rill, E. (Ed.). (2015). *Waking and the reticular activating system in health and disease*. Academic Press.
- Gil, B. M., Blanco, F. J. G., & Fonseca, R. G. (s. f.). DISFAGIA Y ASPIRACIÓN. *Fundación Jiménez Díaz. Madrid*, 26.
- Goebel, R., Zilverstand, A., & Sorger, B. (2010). Real-time fMRI-based brain-computer interfacing for neurofeedback therapy and compensation of lost motor functions. *Imaging in Medicine*, 2(4), 407-415. <https://doi.org/10.2217/iim.10.35>
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: Opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-45>
- Grave de Peralta Menendez, R., Murray, M. M., Michel, C. M., Martuzzi, R., & Gonzalez Andino, S. L. (2004). Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *NeuroImage*, 21(2), 527-539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.051>
- Guerrero, J. F. (2010). *Bioseñales*. Open Course Ware.
- Guevara, M. R., Glass, L., Mackey, M. C., & Shrier, A. (1983). Chaos in neurobiology. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-13(5), 790-798. <https://doi.org/10.1109/TSMC.1983.6313073>
- Guijarro, E. (2021). *Apuntes Neuroingeniería* (2016.^a ed.).
- Gutierrez, M., Mas, G., & Imaz, J. (En desarrollo). *Evaluación de la capacidad diagnóstica de los estudios neurofisiológicos de electroencefalografía y electromiografía en la disfagia neurógena por ictus*.
- Hamalainen, M. (2007). *Neural activity*.
- Hamdy, S., Aziz, Q., Rothwell, J. C., Singh, K. D., Barlow, J., Hughes, D. G., Tallis, R. C., & Thompson, D. G. (1996). The cortical topography of human swallowing musculature in

- health and disease. *Nature Medicine*, 2(11), 1217-1224.
<https://doi.org/10.1038/nm1196-1217>
- Hamdy, S., Mikulis, D. J., Crawley, A., Xue, S., Lau, H., Henry, S., & Diamant, N. E. (1999). Cortical activation during human volitional swallowing: An event-related fMRI study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 277(1), G219-G225.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219>
- Harrewijn, A., van der Molen, M. J. W., van Vliet, I. M., Houwing-Duistermaat, J. J., & Westenberg, P. M. (2018). Delta-beta correlation as a candidate endophenotype of social anxiety: A two-generation family study. *Journal of Affective Disorders*, 227, 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.019>
- Harris, M. L., Julyan, P., Kulkarni, B., Gow, D., Hobson, A., Hastings, D., Zweit, J., & Hamdy, S. (2005). Mapping Metabolic Brain Activation during Human Volitional Swallowing: A Positron Emission Tomography Study Using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(4), 520-526.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600042>
- Hernández-Gutiérrez, M. I., & Carrillo-Mora, P. (2017). *Aplicaciones terapéuticas de la estimulación cerebral no invasiva en neurorrehabilitación*. 10.
- Herrmann, C. S., Senkowski, D., & Röttger, S. (2004). Phase-Locking and Amplitude Modulations of EEG Alpha: Two Measures Reflect Different Cognitive Processes in a Working Memory Task. *Experimental Psychology*, 51(4), 311-318. <https://doi.org/10.1027/1618-3169.51.4.311>
- Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 781-787.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.781>
- iMotions*. (2019). iMotions. <https://imotions.com/guides/electroencephalography-eeeg/>
- J. Álvarez Hernández, M. P. V., M. León-Sanz, A. García de Lorenzo, S. Celaya-Pérez, P. García-Lorda, K. Araujo, B. Sarto Guerri; on behalf of the PREDyCES® researches,-. (2012). PREVALENCIA Y COSTES DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS; ESTUDIO PREDyCES. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 4, 1049-1059.
<https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5986>
- James, C. J., & Hesse, C. W. (2005). Independent component analysis for biomedical signals. *Physiological Measurement*, 26(1), R15-R39. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/26/1/R02>
- Jensen, G. L., Cederholm, T., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G. A., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A. J. S., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... Gossum, A. (2019). GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(1), 32-40. <https://doi.org/10.1002/jpen.1440>
- Jeong, J., Chae, J., Kim, S. Y., & Han, S. (2001). Nonlinear Dynamic Analysis of the EEG in Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(1), 58-67. <https://doi.org/10.1097/00004691-200101000-00010>
- Jestrović, I., Coyle, J. L., Perera, S., & Sejdić, E. (2018). Influence of attention and bolus volume on brain organization during swallowing. *Brain Structure and Function*, 223(2), 955-964.
<https://doi.org/10.1007/s00429-017-1535-7>

REFERENCIAS

- Jing, Y., Lin, T., Li, W., Wu, C., Li, X., Ding, Q., Wu, M., Xu, G., & Lan, Y. (2020). Comparison of Activation Patterns in Mirror Neurons and the Swallowing Network During Action Observation and Execution: A Task-Based fMRI Study. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 867. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00867>
- Joundi, R. A., Martino, R., Saposnik, G., Giannakeas, V., Fang, J., & Kapral, M. K. (2017). Predictors and Outcomes of Dysphagia Screening After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, *48*(4), 900-906. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015332>
- Kawai, T., Watanabe, Y., Tonogi, M., Yamane, G., Abe, S., Yamada, Y., & Callan, A. (2009). Visual and Auditory Stimuli Associated with Swallowing: An fMRI Study. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, *50*(4), 169-181. <https://doi.org/10.2209/tdcpublication.50.169>
- Kropotov, J. D. (2016). Beta and Gamma Rhythms. En *Functional Neuromarkers for Psychiatry* (pp. 107-119). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410513-3.00009-7>
- Kunicki, C., C Moiola, R., Pais-Vieira, M., Salles Cunha Peres, A., Morya, E., & A L Nicolelis, M. (2019). Frequency-specific coupling in fronto-parieto-occipital cortical circuits underlie active tactile discrimination. *Scientific Reports*, *9*(1), 5105. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41516-3>
- Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., & Papadopoulos, T. (2005). A common formalism for the Integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *24*(1), 12-28. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.837363>
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, *8*(4), 194-208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Scientific Reports*, *8*(1), 12269. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
- Landa, L., Krpoun, Z., Kolarova, M., & Kasperek, T. (2014). Event-related Potentials and Their Applications. *Activitas Nervosa Superior*, *56*(1-2), 17-23. <https://doi.org/10.1007/BF03379603>
- Larsen, L. H., Zibrandtsen, I. C., Wienecke, T., Kjaer, T. W., Langberg, H., Nielsen, J. B., & Christensen, M. S. (2018). Modulation of task-related cortical connectivity in the acute and subacute phase after stroke. *European Journal of Neuroscience*, *47*(8), 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/ejn.13874>
- Lendínez-Mesa, A., Fraile-Gomez, M. del P., García-García, E., Díaz-García, M. del C., Casero-Alcázar, M., Fernandez-Rodríguez, N., & Fernandes-Ribeiro, A. S. (2014). Disfagia orofaríngea: Prevalencia en las unidades de rehabilitación neurológica. *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*, *39*(1), 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.sedene.2014.03.001>
- Li, S., Ma, Z., Tu, S., Zhou, M., Chen, S., Guo, Z., Gong, Q., He, L., Huang, X., Yao, D., Lui, S., Yu, B., Wang, X., Zhou, D., & He, C. (2014). Altered Resting-State Functional and White Matter Tract Connectivity in Stroke Patients With Dysphagia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *28*(3), 260-272. <https://doi.org/10.1177/1545968313508227>
- Liu, A. K., Dale, A. M., & Belliveau, J. W. (2002). Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy. *Human Brain Mapping*, *16*(1), 47-62. <https://doi.org/10.1002/hbm.10024>

- Liu, H., Gao, X., Schimpf, P. H., Yang, F., & Gao, S. (2004). A Recursive Algorithm for the Three-Dimensional Imaging of Brain Electric Activity: Shrinking LORETA-FOCUSS. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *51*(10), 1794-1802. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.831537>
- López, M. E., Pusil, S., Pereda, E., Maestú, F., & Barceló, F. (2019). Dynamic low frequency EEG phase synchronization patterns during proactive control of task switching. *NeuroImage*, *186*, 70-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.068>
- Lorey, B., Naumann, T., Pilgramm, S., Petermann, C., Bischoff, M., Zentgraf, K., Stark, R., Vaitl, D., & Munzert, J. (2013). How equivalent are the action execution, imagery, and observation of intransitive movements? Revisiting the concept of somatotopy during action simulation. *Brain and Cognition*, *81*(1), 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.09.011>
- Maffiuletti, N. A., Minetto, M. A., Farina, D., & Bottinelli, R. (2011). Electrical stimulation for neuromuscular testing and training: State-of-the art and unresolved issues. *European Journal of Applied Physiology*, *111*(10), 2391-2397. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2133-7>
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J.-M., Luxen, A., & Franck, G. (1997). Functional Neuroanatomy of Human Slow Wave Sleep. *The Journal of Neuroscience*, *17*(8), 2807-2812. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02807.1997>
- Martin, R. E., MacIntosh, B. J., Smith, R. C., Barr, A. M., Stevens, T. K., Gati, J. S., & Menon, R. S. (2004). Cerebral Areas Processing Swallowing and Tongue Movement Are Overlapping but Distinct: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neurophysiology*, *92*(4), 2428-2443. <https://doi.org/10.1152/jn.01144.2003>
- Martino, R., Foley, N., Bhogal, S., Diamant, N., Speechley, M., & Teasell, R. (2005). Dysphagia After Stroke: Incidence, Diagnosis, and Pulmonary Complications. *Stroke*, *36*(12), 2756-2763. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb>
- MATLAB (Versión 2021b). (1984). [MathWorks]. <https://es.mathworks.com/>
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A., Fox, P., & Lancaster, J. (1995). A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development. *NeuroImage*, *2*(2), 89-101. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1012>
- McCormick, D. A., McGinley, M. J., & Salkoff, D. B. (2015). Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Current Opinion in Neurobiology*, *31*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.10.003>
- Miga, M. I., Kerner, T. E., & Darcey, T. M. (2002). Source localization using a current-density minimization approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *49*(7), 743-745. <https://doi.org/10.1109/TBME.2002.1010860>
- Miller, A. J. (1982). Deglutition. *Physiological Reviews*, *62*(1), 129-184. <https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.1.129>
- Mira, J. M., Imaz Higera, J., Ye Lin, Y., García Casado, F. J., Gutierrez Delgado, M., Más Sesé, G., Belda Calabuig, A., & Prats Boluda, G. (s. f.). *Development of techniques to minimise the interference of muscle activity on the electroencephalographic signal during swallowing*. 4.
- Mormann, F., Lehnertz, K., David, P., & E. Elger, C. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D:*

REFERENCIAS

- Nonlinear Phenomena*, 144(3-4), 358-369. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00087-7)
- Mosher, J. C., Lewis, P. S., & Leahy, R. M. (1992). Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(6), 541-557. <https://doi.org/10.1109/10.141192>
- Mosier, K. M., Liu, W.-C., Maldjian, J. A., Shah, R., & Modi, B. (1999). *Lateralization of Cortical Function in Swallowing: A Functional MR Imaging Study*. 7.
- Moya, F. (2021). *DISEÑO, INTEGRACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE REGISTRO SIMULTÁNEO DE EEG Y sEMG DEGLUTORIO*.
- Musiek, F. E., & Baran, J. A. (2020). *The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates* (Second edition). Plural Publishing, Inc.
- Natarajan, K., Acharya U, R., Alias, F., Tiboleng, T., & Puthusserypady, S. K. (2004). Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *BioMedical Engineering OnLine*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-3-7>
- Nolan, H., Whelan, R., & Reilly, R. B. (2010). FASTER: Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection. *Journal of Neuroscience Methods*, 192(1), 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.07.015>
- OMS. (2021, junio 9). *Obesidad y sobrepeso según la OMS*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=El%20%C3%ADndice%20de%20masa%20corporal%20%28IMC%29%20es%20un,el%20cuadrado%20de%20su%20talla%20en%20metros%20%28kg%2Fm2%29.>
- Operative Neurosurgery. (s. f.). *Ínsula. Operative Neurosurgery*. Recuperado 5 de enero de 2022, de <https://operativeneurosurgery.com/>
- Orenstein, D. (2016, julio 25). New theory explains how beta waves arise in the brain. *Health and Medicine*. <https://www.brown.edu/news/2016-07-25/beta>
- Ouyang, G., Hildebrandt, A., Sommer, W., & Zhou, C. (2017). Exploiting the intra-subject latency variability from single-trial event-related potentials in the P3 time range: A review and comparative evaluation of methods. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.023>
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). *Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem*. 1(1), 13.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 24, 5-12. <https://doi.org/pmid:12575463>
- Pernet, C., Basan, S., Doyon, B., Cardebat, D., Démonet, J.-F., & Celsis, P. (2003). Neural timing of visual implicit categorization. *Cognitive Brain Research*, 17(2), 327-338. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00134-4](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00134-4)
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2), 172-185. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012>
- Purves, D., & Williams, S. M. (Eds.). (2001). *Neuroscience* (2nd ed). Sinauer Associates.
- Puta, C., Franz, M., Blume, K. R., Gabriel, H. H. W., Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (2016). Are There Abnormalities in Peripheral and Central Components of Somatosensory Evoked Potentials in Non-Specific Chronic Low Back Pain? *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00521>

- Rapp, P. E. (1993). *Chaos in the neurosciences: Cautionary tales from the frontier*. 7.
- Rapp, P. E., Bashore, T. R., Martinerie, J. M., Albano, A. M., Zimmerman, I. D., & Mees, A. I. (1989). Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topography*, 2(1-2), 99-118. <https://doi.org/10.1007/BF01128848>
- Redolar, D. (2014). *Neurociencia cognitiva*. Editorial Médica Panamericana.
- Rehman, N. ur, & Aftab, H. (2019). Multivariate Variational Mode Decomposition. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 67(23), 6039-6052. <https://doi.org/10.1109/TSP.2019.2951223>
- Robbins, J., Kays, S. A., Gangnon, R. E., Hind, J. A., Hewitt, A. L., Gentry, L. R., & Taylor, A. J. (2007). The Effects of Lingual Exercise in Stroke Patients With Dysphagia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(2), 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.11.002>
- Robert, C., Gaudy, J.-F., & Limoge, A. (2002). Electroencephalogram processing using neural networks. *Clinical Neurophysiology*, 113(5), 694-701. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00033-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00033-0)
- Roden, D. F., & Altman, K. W. (2013). Causes of Dysphagia Among Different Age Groups. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 46(6), 965-987. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.08.008>
- Rodríguez-Bores Ramírez, L., Saracco-Álvarez, R., Escamilla-Orozco, R., & Fresán Orellana, A. (2014). Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 37(6), 517. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2014.062>
- Rousselet, G. A., Foxe, J. J., & Bolam, J. P. (2016). A few simple steps to improve the description of group results in neuroscience. *European Journal of Neuroscience*, 44(9), 2647-2651. <https://doi.org/10.1111/ejn.13400>
- Salamea Palacios, C., & Luna Romero, S. (2019). Calibración Automática en Filtros Adaptativos para el Procesamiento de Señales EMG. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 16(2), 232. <https://doi.org/10.4995/riai.2018.10204>
- Sánchez-Sánchez, E., Avellaneda-López, Y., García-Marín, E., Ramírez-Vargas, G., Díaz-Jimenez, J., & Ordonez, F. J. (2021). Knowledge and Practice of Health Professionals in the Management of Dysphagia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 2139. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042139>
- Sasegbon, A., Smith, C. J., Bath, P., Rothwell, J., & Hamdy, S. (2020). The effects of unilateral and bilateral cerebellar rTMS on human pharyngeal motor cortical activity and swallowing behavior. *Experimental Brain Research*, 238(7-8), 1719-1733. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05787-x>
- Scoppa, F., Saccomanno, S., Bianco, G., & Pirino, A. (2020). Tongue Posture, Tongue Movements, Swallowing, and Cerebral Areas Activation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Applied Sciences*, 10(17), 6027. <https://doi.org/10.3390/app10176027>
- Shahabi, H., Cassani, R., Medani, T., Tadel, F., & Baillet, S. (2022, junio 10). Tutorial Brainstorm Connectividad. *Connectivity*. <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/Connectivity>
- Shaker, R., Kern, M., Bardan, E., Taylor, A., Stewart, E. T., Hoffmann, R. G., Arndorfer, R. C., Hofmann, C., & Bonnevier, J. (1997). Augmentation of deglutitive upper esophageal sphincter opening in the elderly by exercise. *American Journal of Physiology-*

REFERENCIAS

- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 272(6), G1518-G1522.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.272.6.G1518>
- Signorelli, F., Guyotat, J., Elisevich, K., & Barbagallo, G. M. V. (2010). Review of current microsurgical management of insular gliomas. *Acta Neurochirurgica*, 152(1), 19-26.
<https://doi.org/10.1007/s00701-009-0450-y>
- Solís, C. L. B., Arrijoja, S. G., & Manzano, A. O. (2005). *Índice de Barthel (IB): Un instrumento esencial para la evaluación funcional y la rehabilitación*. 6.
- Spitzer, M., Kischka, U., Gückel, F., Bellemann, M. E., Kammer, T., Seyyedi, S., Weisbrod, M., Schwartz, A., & Brix, G. (1998). Functional magnetic resonance imaging of category-specific cortical activation: Evidence for semantic maps. *Cognitive Brain Research*, 6(4), 309-319. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(97\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(97)00020-7)
- Sumi, T. (1969). Some properties of cortically-evoked swallowing and chewing in rabbits. *Brain Research*, 15(1), 107-120. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90313-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90313-8)
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tadel, F., Bock, E., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2022, enero 28). Tutorial 26: Statistics. *Tutorial 26: Statistics*. https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/Statistics#Parametric_Student.27s_t-test
- Tass, P., Rosenblum, M. G., Weule, J., Kurths, J., Pikovsky, A., Volkman, J., Schnitzler, A., & Freund, H.-J. (1998). Detection of n: M Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. *Physical Review Letters*, 81(15), 3291-3294.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.81.3291>
- Tate, R. F. (1954). Correlation Between a Discrete and a Continuous Variable. Point-Biserial Correlation. *The Annals of Mathematical Statistics*, 25(3), 603-607.
<https://doi.org/10.1214/aoms/1177728730>
- Teismann, I. K., Suntrup, S., Warnecke, T., Steinsträter, O., Fischer, M., Flöel, A., Ringelstein, E. B., Pantev, C., & Dziewas, R. (2011). Cortical swallowing processing in early subacute stroke. *BMC Neurology*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-34>
- Tempel, T., Frings, C., & Pastötter, B. (2020). EEG beta power increase indicates inhibition in motor memory. *International Journal of Psychophysiology*, 150, 92-99.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.02.008>
- Terasawa, Y., Kurosaki, Y., Ibata, Y., Moriguchi, Y., & Umeda, S. (2015). Attenuated sensitivity to the emotions of others by insular lesion. *Frontiers in Psychology*, 6, 1314.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01314>
- Tirapu Ustárroz, J., García Molina, A., Luna Lario, P., Roig Rovira, T., & Pelegrín Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología*, 46(11), 684.
<https://doi.org/10.33588/rn.4611.2008119>
- TMSi (TMSi - SAGA 32/64+for EEG). (2021). <https://www.tmsi.com/products/saga-for-eeg/>
- Tomás, J. M. M. (s. f.). *DESARROLLO DE TÉCNICAS DE MINIMIZACIÓN DE INTERFERENCIA DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR DE LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA DURANTE LA DEGLUCIÓN*.
- Tomás, J. M. M., Higerá, J. I., Lin, Y. Y., Casado, F. J. G., Delgado, G., Sesé, G. M., Calabuig, A. B., & Boluda, G. P. (s. f.). *Development of techniques to minimize the interference of muscle activity on the electroencephalographic signal during swallowing*. 4.

- Trupe, L. A., Mulheren, R. W., Tippett, D., Hillis, A. E., & González-Fernández, M. (2018). Neural Mechanisms of Swallowing Dysfunction and Apraxia of Speech in Acute Stroke. *Dysphagia*, 33(5), 610-615. <https://doi.org/10.1007/s00455-018-9879-6>
- Tun, A. K., Lye, N. T., Guanglan, Z., Abeyratne, U. R., & Saratchandran, P. (2000). RBF networks for source localization in quantitative electrophysiology. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 28(3-4), 463-472. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v28.i34.190>
- Ungerleider, L. G. (1995). Functional Brain Imaging Studies of Cortical Mechanisms for Memory. *Science*, 270(5237), 769-775. <https://doi.org/10.1126/science.270.5237.769>
- Wallstrom, G. L., Kass, R. E., Miller, A., Cohn, J. F., & Fox, N. A. (2004). Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: A comparison of regression-based and component-based methods. *International Journal of Psychophysiology*, 53(2), 105-119. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.03.007>
- Westmark, S., Melgaard, D., Rethmeier, L. O., & Ehlers, L. H. (2018). The cost of dysphagia in geriatric patients. *ClinicoEconomics and Outcomes Research, Volume 10*, 321-326. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S165713>
- Wijting, Y. (2005). *VitalStim Therapy Certification Course Training Manual*.
- Woolsey, C. N., Erickson, T. C., & Gilson, W. E. (1979). Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 51(4), 476-506. <https://doi.org/10.3171/jns.1979.51.4.0476>
- Xia, M., Wang, J., & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS ONE*, 8(7), e68910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>
- Xu, X.-L., Xu, B., & He, B. (2004). An alternative subspace approach to EEG dipole source localization. *Physics in Medicine and Biology*, 49(2), 327-343. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/2/010>
- Yang, H., Ang, K. K., Wang, C., Phua, K. S., & Guan, C. (2016). Neural and cortical analysis of swallowing and detection of motor imagery of swallow for dysphagia rehabilitation—A review. En *Progress in Brain Research* (Vol. 228, pp. 185-219). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.03.014>
- Ye-Lin, Y., Prats-Boluda, G., Galiano-Botella, M., Roldan-Vasco, S., Orozco-Duque, A., & Garcia-Casado, J. (2022). Directed Functional Coordination Analysis of Swallowing Muscles in Healthy and Dysphagic Subjects by Surface Electromyography. *Sensors*, 22(12), 4513. <https://doi.org/10.3390/s22124513>
- Zheng, X., Zhang, M., Li, T., Ji, C., & Hu, B. (2021). A novel consciousness emotion recognition method using ERP components and MMSE. *Journal of Neural Engineering*, 18(4), 046001. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abea62>
- Zilles, K. (2018). Brodmann: A pioneer of human brain mapping—his impact on concepts of cortical organization. *Brain*, 141(11), 3262-3278. <https://doi.org/10.1093/brain/awy273>
- Zimmerman, E., Carnaby, G., Lazarus, C. L., & Malandraki, G. A. (2020). Motor Learning, Neuroplasticity, and Strength and Skill Training: Moving From Compensation to Retraining in Behavioral Management of Dysphagia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 29(2S), 1065-1077. https://doi.org/10.1044/2019_AJSLP-19-00088

PRESUPUESTO

CAPÍTULO 1. NECESIDAD DEL PRESUPUESTO

Durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster se han utilizado una gran cantidad de recursos, desde los humanos, con la colaboración de diferentes profesionales y técnicos, hasta los materiales, basados en el equipo encefalográfico, su amplificador, distintos tipos de electrodos y softwares de adquisición y análisis de señal. Todos estos recursos empleados suponen un coste muy elevado, por lo que hay que realizar un presupuesto que recoja el coste total del trabajo.

CAPÍTULO 2. CONTENIDO DEL PRESUPUESTO

1. COSTES PARCIALES

1.1. Cuadro de precios: Mano de obra

El siguiente apartado refleja los costes asociados al personal que ha trabajado en el desarrollo del proyecto. El coste total de este cuadro vendrá determinado por la cantidad de personas involucradas, el salario de cada una de estas personas y el tiempo que le han dedicado al proyecto.

Para el desarrollo de las actividades se requirió un alumno con titulación en el área de la Ingeniería Biomédica (formación multidisciplinar) y con capacidades informáticas. Respecto al salario, se toma como referencia los sueldos de los ingenieros junior, a los que se le atribuye un coste de 15€/h. En la Tabla 1 se muestra el cuadro de precios para la mano de obra. Cabe destacar que el tiempo empleado por el alumno no se corresponde con las 500 horas esperables por los 12 créditos ECTS que se le asignan al TFM debido a que al alumno se le concedió una Beca de Colaboración a la Investigación. Además, se requiere de la asistencia de un enfermero para realizar los registros con seguridad. Las tutorías de los profesores también se tendrán en cuenta, sabiendo que el sueldo atribuido es de unos 30€/h. La asesoría de los médicos responsables también hay que tenerla en cuenta, suponiendo un mismo sueldo que los ingenieros senior.

Finalmente, se tiene en cuenta la cuantía de la beca que se recibe por parte de M001. Se trata de un sueldo de 450€/mes. Añadiendo gastos de transporte para los desplazamientos al Hospital de La Pedrera y las dietas asociadas, en conjunto se financia con 1000€.

CONTENIDO DEL PRESUPUESTO

Tabla 13: Cuadro de precios de la mano de obra.

N.º	Código	Descripción	Precio (€/h)	Tiempo (h)	Total (€)
1	M001	Ingeniero especializado en Biomédica Junior	15	500 TFM	7500
2	M002	Ingeniera Biomédica Junior	15	50 TFM	750
3	M003	Enfermero	20	Registros (20h)	400
4	M004	Enfermero	20	Registros (20h)	400
5	M005	Ingeniero biomédico Senior	30	30	900
6	M006	Ingeniero biomédico Senior	30	30	900
7	M007	Médico rehabilitador	30	30	900
8	M008	Médico neurólogo	30	30	900
Total, sin beca					11.900 €
Beca		450€/mes	6 meses		2700
Desplazamiento					1000
Total					15.600 €

1.2. Cuadro de precios: Fungibles

Para llevar a cabo los registros habrá que tener en cuenta todos los materiales utilizados, desde los electrodos y geles, hasta las jeringuillas para suministrar la comida:

Tabla 14: Cuadro de precios de materiales fungibles.

N.º	Código	Descripción	Precio (€/u)	Cantidad (Uds.)	Total (€)
1	MAT001	Bote de gel electrolítico	3	4	12
2	MAT002	Bote de gel exfoliante	3	31	93
3	MAT003	Paquete de jeringuillas	8	11	88
4	MAT004	Electrodos unipolares	0,35	11	3,85

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS DE PATRÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGLUTORIO EN BASE A LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN PACIENTES CON DISFAGIA

N.º	Código	Descripción	Precio (€/u)	Cantidad (Uds.)	Total (€)
5	MAT005	Casco de malla 32 canales	1495	2	2990
6	MAT006	Cableado amplificador	81	1	81
7	MAT007	Espesante	7	2	14
8	MAT008	Botella de agua	0,45	7	3,15
9	MAT009	Agujas neurología	1	23	23
10	MAT010	Agujas suministro	2	23	46
11	MAT011	Cintas de velcro	20	1	20
12	MAT012	Alcohol desinfectante	0,7	2	1,4
13	MAT013	Gasas	0,3	40	12
14	MAT014	Sostén plástico	100	23	2300
Total					5.687 €

1.3. Cuadro de precios: Hardware

El hardware empleado en este proyecto ha sido un portátil personal del alumno y el amplificador electrofisiológico TMSi SAGA 32+/64. El modelo de ordenador utilizado para registrar y analizar las señales es un Dell Precision 15 5560 - i9-11950H.

Tabla 15: Cuadro de precios de hardware.

N.º	Código	Descripción	Precio (€/u)	Cantidad (Uds.)	Intervalo amortizado (años)	Total (€)
1	HW001	DELL Precision 5560	3350	1	0.1	3015
2	HW002	TMSi SAGA 32+/64.	20400	1	0.75	8115
Total						11.130 €

CONTENIDO DEL PRESUPUESTO

1.4. Cuadro de precios: Software

Se han utilizado varias aplicaciones, las cuales han sido proporcionadas por la Universidad Politécnica de Valencia. Las licencias de estas aplicaciones cuestan por alumno:

Tabla 16: Cuadro de precios de software.

N.º	Código	Descripción	Precio (€/u)	Cantidad (Uds.)	Periodo de amortización (años)	Intervalo amortizado (años)	Total (€)
1	SW001	QRA software	0	1	10	0.75	0
2	SW002	Event IDE software	950	1	10	0.75	71.25
3	SW003	Licencia de estudiante MATLAB R2022b	69	1	1	0,75	51,75
4	SW004	Licencia de estudiante Microsoft Office 365	149	1	1	0,75	111,75
Total							234,75

2. COSTE TOTAL

El coste total de ejecución del proyecto se corresponde con la suma de los costes parciales que se han presentado en el apartado anterior. A este coste ejecución, hay que incluirle los gastos generales y el beneficio industrial, que serán un 13% y un 6% respectivamente sobre el coste de ejecución. Así pues, obtendremos el presupuesto bruto. Finalmente, se obtiene el presupuesto neto incluyendo el 21% de IVA sobre el presupuesto bruto.

Tabla 17: Cálculo del presupuesto neto del proyecto.

DESCRIPCIÓN	TOTAL (€)
Coste mano de obra	15600
Costes materiales	5687
Coste de Hardware	11130
Coste de Software	234,75
Coste de ejecución total	32651,75
Gastos generales (13%)	4244,73
Beneficio industrial (6%)	19591,05
Presupuesto Bruto	56487,53
IVA (21%)	11862,38
PRESUPUESTO NETO TOTAL	68.349,91 €

Por tanto, el presupuesto neto del proyecto asciende a un total de **sesenta y ocho mil trescientos cuarenta y nueve euros con noventa y un céntimos**.