

# Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Intervention on Upper Limb Neurorehabilitation in Chronic Stroke

MARÍA ANTONIA FUENTES CALDERÓN

SALAMANCA · JULIO 2019





# PROGRAMA DE DOCTORADO: CIRUGÍA Y ODONTOESTOMATOLOGÍA



**VNiVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**TESIS DOCTORAL MENCIÓN INTERNACIONAL**

“Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based  
Intervention on Upper Limb Neurorehabilitation in Chronic Stroke”

“Estimulación Transcraneal de Corriente Directa y Realidad Virtual para la  
Rehabilitación Neurológica de Miembro Superior en Ictus Crónico”

**Dirigida por Roberto Llorens y Enrique Noé**

**Tutorizada por M.<sup>a</sup> José Sánchez Ledesma**

María Antonia Fuentes Calderón

2019







UNIVERSIDAD DE SALAMANCA. Departamento de Cirugía

**D. FRANCISCO S. LOZANO SANCHEZ, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca y Coordinador del Programa de Doctorado Cirugía y Odontología,**

**CERTIFICA:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada “*Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Intervention on Upper Limb Neurorehabilitation in Chronic Stroke*” realizada por Doña María Antonia Fuentes Calderón, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, cumple con los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Salamanca, a diez de julio de dos mil diecinueve.

**Fdo.: Prof. Dr. D. Francisco S Lozano Sánchez**



***Certificación:***

Dr. Enrique Noé Sebastián, Neurólogo y Director de Investigación del Servicio de Neurorehabilitación de Hospitales Vithas, Dr. Roberto Llorens Rodríguez, Coordinador de investigación del Neurorehabilitation and Brain Research Group, y Prof. Dra. María José Sánchez Ledesma, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca-España

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada “***Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based intervention on Upper Limb Neurorehabilitation in Chronic Stroke***”, que se presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca en la modalidad de *Tesis por compendio de publicaciones*, ha sido realizada por **María Antonia Fuentes Calderón**, con DNI No., Terapeuta Ocupacional por la Universidad de Salamanca y Magister en Neurorehabilitación por la Universidad Católica San Antonio de Murcia, bajo nuestra dirección en el Centro de Daño Cerebral Vithas Vinalopó y en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, dentro del Programa de Doctorado Cirugía y Odontología. Consideramos que reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes, por lo que autorizamos su presentación para ser evaluada.

Y para que así conste, a efectos legales, expiden el presente certificado en Salamanca, a 10 de junio de 2019

Fdo. Dr. Enrique Noé Sebastián

Fdo. Dr. Roberto Llorens Rodríguez

Fdo. Dra. M<sup>a</sup> José Sánchez Ledesma



*“Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es  
menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo  
e infundirles nobles y elevadas inquietudes”*

– Santiago Ramón y Cajal –



## **Agradecimientos**

A las personas del Servicio de Neurorehabilitación de Hospitales Vithas, tanto a los pacientes como a los profesionales, que han participado y colaborado con tanto entusiasmo en la aplicación del sistema y la recogida de datos.

A mi director, Roberto Llorens, y a mi co-director Enrique Noé, que con su creatividad y tenacidad han hecho posible este proyecto.

Al equipo del Coma Science Group, GIGA-Consciousness, por la oportunidad de vivir una experiencia inolvidable e intensificar mis ganas de investigar sobre las patologías neurológicas.

A Jaime Gonçalves por su Excel-lente apoyo alfanumérico y lingüístico

A mi madre, creadora de lo que soy hoy, por su apoyo kilométrico transfronterizo y por apuntarme a las clases de mecanografía. Y a mi hermano, que siempre está ahí, autor del diseño e imagen de esta tesis.

A mi tutora y madrina, María José Sánchez Ledesma, luchadora incansable.

A mis amistades verdaderas, por esa capacidad de saber ser y estar. Estimuladoras de mis neuronas espejo.

A la conexión del Wi-fi.

A mis compañeras/os de trabajo y de piso que han disfrutado y sufrido conmigo los altibajos de todo el desarrollo de esta Tesis.

Al **canto de la chicharra** que atraviesa la **coraza**.





# ÍNDICE GENERAL

<b>Índice de Figuras</b> .....	1
<b>Índice de Tablas</b> .....	3
<b>Glosario de Abreviaturas</b> .....	5
<b>Resumen/Abstract</b> .....	7
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	15
1.1 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO.....	18
1.1.1 Infarto aterotrombótico.....	19
1.1.2 Infarto cardioembólico .....	19
1.1.3 Enfermedad oclusiva del pequeño vaso. Infarto Lacunar.....	20
1.1.4 Infarto cerebral de causa inusual.....	20
1.1.5 Infarto cerebral de origen indeterminado .....	20
1.2 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO .....	23
1.2.1 Hemorragia intracerebral .....	23
1.2.2 Hemorragia subaracnoidea .....	24
1.3 FACTORES DE RIESGO .....	25
1.4 FISIOPATOLOGÍA .....	27
1.4.1 Fisiopatología del ictus isquémico.....	27
1.4.2 Fisiopatología del ictus hemorrágico.....	29
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL ICTUS .....	32
1.6 AFECTACIÓN MOTORA. MIEMBRO SUPERIOR PARÉTICO .....	34
1.7 TÉCNICAS DE REHABILITACIÓN DE MIEMBRO SUPERIOR .....	37
1.8 NEUROMODULACIÓN: TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA.....	39

1.8.1	Estimulación magnética transcraneal (EMT)	40
1.8.2	Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS)	41
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>45</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL, MÉTODO Y RESULTADOS</b>	<b>47</b>
3.1	MATERIAL Y MÉTODO	49
3.1.1	Participantes	49
3.1.2	Instrumentación	50
3.1.3	Procedimiento	53
3.1.4	Análisis de datos	54
3.2	RESULTADOS	54
3.2.1	Participantes	54
3.2.2	Función motora	56
3.2.3	Función sensitiva	59
<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>99</b>
7.1	Anexo I	101
7.2	Anexo II	111
7.3	Anexo III	121
7.4	Anexo IV	153

## Índice de figuras

- Figura 1. Principales causas del Daño Cerebral Adquirido
- Figura 2. Incidencia del Daño Cerebral Adquirido
- Figura 3. Clasificación de los accidentes cerebrovasculares según su naturaleza
- Figura 4. Porcentaje de las principales causas del accidente cerebrovascular
- Figura 5. Etiologías del ictus isquémico
- Figura 6. Descripción del sistema experimental
- Figura 7. Relación entre las etiologías del accidente cerebrovascular y las puntuaciones de la escala Fugl-Meyer pre y post intervención
- Figura 8. Resultados de la efectividad del sistema experimental en ambos hemisferios comparando los datos obtenidos según la escala Fugl-Meyer pre y post intervención.



## Índice de tablas

Tabla 1.	Porcentaje de Daño Cerebral Adquirido por edad y sexo
Tabla 2.	Clasificación topográfica de los infartos cerebrales
Tabla 3.	Factores de riesgo del ictus isquémico
Tabla 4.	Mecanismos fisiopatológicos de la hemorragia intracerebral
Tabla 5.	Porcentajes de las discapacidades más frecuentes en personas con accidente cerebrovascular
Tabla 6.	Principales alteraciones en el miembro superior tras accidente cerebrovascular
Tabla 7.	Datos generales de los pacientes tratados con el sistema experimental
Tabla 8.	Efectos de la intervención experimental en la función motora de la extremidad superior
Tabla 9.	Resultados de la escala Fugl-Meyer pre y post intervención
Tabla 10.	Resultados de la escala Wolf Motor Function Test pre y post intervención
Tabla 11.	Resultados de la escala de sensibilidad de Nottingham pre y post intervención



## **Glosario de Abreviaturas**

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ACA: Arteria Cerebral Anterior

ACM: Arteria Cerebral Media

ACV: Accidente cerebrovascular

AIT: ataque isquémico transitorio

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ARM: angio resonancia magnética

C3: corteza motora primaria izquierda

C4: corteza motora primaria derecha

DCA: Daño Cerebral Adquirido

DM: Diabetes Mellitus

EDAD: Encuesta de Discapacidad, Autonomía y situaciones de Dependencia

EEG: electroencefalograma

EMT: estimulación magnética transcraneal

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva

FMS: Fugl-Meyer Scale

Fp1: corteza supraorbital derecha

Fp2: corteza supraorbital izquierda

FSC: flujo sanguíneo cerebral

HSA: hemorragia subaracnoidea

HTA: hipertensión arterial

INE: Instituto Nacional de Estadística

LACI: del término anglosajón Lacunar Infarction

M1: corteza motora primaria

MAST: Mississippi Aphasia Screening Test

MAV: malformación arteriovenosa

MMSE: Mini-Mental State Examination

MMSS: miembro superior

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NMDA: ácido N-metil-D-aspartico

NSA: Nottingham Sensory Assessment  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PACI: Parcial Anterior Cerebral Infarction  
PEG: gastrostomía endoscópica percutánea  
PIC: presión intracraneal  
POCI: Posterior Circulation Cerebral Infarction  
RM: resonancia magnética  
RV: realidad virtual  
EMG: electromiografía  
SNC: Sistema Nervioso Central  
SVSR: Síndrome de Vigilia sin Respuesta  
TACI: Total Anterior Cerebral Infarction  
tACS: estimulación transcraneal de corriente alterna  
TC: tomografía computarizada  
TCE: traumatismo craneoencefálico  
tDCS: estimulación transcraneal de corriente directa  
tRNS: estimulación transcraneal de ruido aleatorio  
WMFT: Wolf Motor Function Test



## RESUMEN

El ictus es una de las principales causas de muerte, estancia hospitalaria y discapacidad en nuestros días, generando grandes limitaciones en las personas que lo padecen y de sus familias, interfiriendo en la productividad y en la calidad de vida. Afecta tanto a jóvenes como a adultos, aumentando su incidencia con la edad.

De acuerdo con el concepto de competencia interhemisférica, el equilibrio de la excitabilidad cortical entre ambos hemisferios se descompensa después de sufrir un ictus, independientemente de su etiología, de manera que la excitabilidad cortical y el área de representación del hemisferio afectado disminuyen y en el hemisferio sano aumenta. Este incremento de la inhibición del hemisferio dañado está asociado a la disfunción sensitivo-motora, por lo que la recuperación del equilibrio en la excitabilidad cortical interhemisférica está asociada a un mejor pronóstico en la rehabilitación funcional del hemicuerpo afectado.

La neurorrehabilitación es un proceso individualizado y específico que permite crear nuevas conexiones neuronales a través de un proceso de neuroplasticidad cuyo rendimiento puede ser mediado o incrementado con la ayuda de la tecnología. Entre estos dispositivos tecnológicos encontramos la Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) como técnica de estimulación cerebral no invasiva capaz de modular la excitabilidad cortical, promoviendo su reorganización y aumentando su rendimiento sensitivo-motor durante la aplicación simultánea con otras terapias complementarias con efecto sinérgico. Una de estas terapias es la realidad virtual (RV) cuya capacidad para habilitar la interacción del usuario en tiempo real con figuras o símbolos que no requieren movimiento real es especialmente interesante para permitir la participación en tareas activas por parte de personas con discapacidades graves que afectan a la función de la extremidad superior y cerrar así el ciclo de interacción-estimulación.

El objetivo general de este trabajo es determinar la efectividad de la combinación de tDCS y RV, en comparación con la terapia convencional, en la rehabilitación motora y sensitiva del miembro superior (MMSS) en pacientes con hemiparesia severa e ictus crónico.

De los 426 pacientes que recibieron rehabilitación en el Servicio de Neurorehabilitación del Hospital Vithas Valencia al Mar (Valencia, España) y en el Centro de Daño Cerebral Vithas Vinalopó (Elche, España), sólo 29 cumplieron los rigurosos criterios de selección: tiempo de evolución igual o mayor a seis meses, paresia severa de MMSS, ausencia de cambios en la función motora de MMSS en los dos últimos meses, capacidad para mantener la postura en sedestación durante al menos una hora y capacidad cognitiva preservada. Fueron excluidos los portadores de marcapasos, implantes cerebrales o metálicos, aquellos con dificultad en la comprensión del lenguaje, discapacidad visual severa y/o alteraciones emocionales o conductuales que pudieran interferir en los resultados.

La intervención experimental consistió en un protocolo de 25 sesiones de una hora de duración que incluye 30 minutos de terapia y 30 minutos con un sistema interactivo de realidad virtual que proporciona feedback audiovisual y táctil cuando detecta una intención de movimiento mientras recibe estimulación cerebral continua con tDCS. El intento de movimiento propositivo se interpreta a través de la mirada, la actividad muscular residual y los movimientos.

El modelo de terapia multimodal utilizado en nuestro estudio ha resultado ser útil y efectivo para la rehabilitación de miembro superior con afectación sensitivo-motora severa en pacientes con ictus, de etiología hemorrágica o isquémica, de larga evolución. Con la información recogida de los datos de los pacientes estudiados, observamos que en la recuperación motora de miembro superior se consigue una mejoría de 6 puntos de media en las mujeres con respecto a los 5 de media de los varones, independientemente de que los ACVs tengan origen isquémico o hemorrágico. En cuanto a la localización del ictus no se han observado diferencias valorables entre hombres y mujeres. Y tampoco con respecto a la edad, aunque hay que destacar que los mejores resultados los obtuvo el paciente más joven. En cuanto a la etiología, se observan mejores resultados en la función motora de pacientes con ictus isquémicos que en los casos hemorrágicos. Teniendo en cuenta la localización de la lesión, se han comprobado diferencias significativas entre el hemisferio izquierdo y el derecho, siendo los pacientes con la lesión en hemisferio derecho

quiénes mejores resultados han conseguido. Por otra parte, no se han recogido cambios valorables en cuanto a la sensibilidad tras la intervención experimental.

El diseño del sistema multimodal planteado en el estudio, que combina tDCS y realidad virtual, es válido y de fácil aplicación para la rehabilitación de miembro superior. En nuestro trabajo se observa que la terapia de asociación de tDCS y RV, aplicada según el sistema diseñado, muestra beneficios significativos en la rehabilitación de la función motora de miembro superior en un grupo de pacientes con ictus isquémico o hemorrágico de larga evolución.



## **Abstract**

Stroke is one of the main causes of death, hospital stay and disability in our days, generating great limitations in people who suffer it and their families, interfering in the productivity and quality of life. It affects both, young and adults, increasing its incidence with age.

According to the interhemispheric competition concept, cortical excitability balance between both hemispheres is descompensated after stroke, independently of its etiology, thus cortical excitability decreases in the affected hemisphere and increases in the healthy one. This inhibition in the damaged hemisphere is associated with sensorimotor dysfunction, so the balance recovery in interhemispheric cortical excitability is related to a better prognosis in the functional rehabilitation of the paretic extremity.

Neurorehabilitation is an individualized and specific process that allows creating new neuronal connections through neuroplasticity whose performance can be measured or increased with technology. Among these technological devices, Transcranial direct Current Stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique capable of modulating cortical excitability, promoting its reorganization and sensorimotor performance during simultaneous application with other complementary therapies with synergistic effect. One of these therapies is virtual reality (VR) whose ability to enable interaction with the user in real time with figures or symbols which do not represent movement is especially interesting to allow the participation of people with upper limb disabilities, and therefore, closing the interaction-stimulation cycle.

The general objective of this work is to determine the effectiveness of the combination of tDCS and VR, in comparison with conventional therapy, in motor and sensory rehabilitation of the upper limb in patients with severe hemiparesis and chronic stroke.

Of 426 patients who received rehabilitation in the Neurorehabilitation Service Vithas Valencia al Mar (Valencia, Spain) and in Brain Injury Center Vithas Vinalopó (Elche, Spain), only 29 met the rigorous selection criterion: time since onset longer than six months, severe upper limb paresis, absence of changes in motor function of upper limb in the last two months, ability to maintain

sitting posture for at least one hour and preserved cognitive capacity. Patients with pacemakers, cerebral or metallic implants, those with difficulty in understanding language, severe visual impairment and/or emotional or behavioral disfunctions that could interfere in the results were excluded.

The experimental intervention consists on a protocol of 25 one hour long sessions that includes 30 minutes of conventional therapy and 30 minutes with an interactive virtual reality system that provides audiovisual and tactile feedback when it detects an intention to move while receiving continuous brain stimulation with tDCS. Proactive movement is interpreted through the gaze, residual muscle activity and movements.

The multimodal therapy model used in our study has proved to be useful and effective for the rehabilitation of the upper limb with severe sensorimotor impairment in patients with long-term stroke, of hemorrhagic or ischemic etiology. With the information collected from the patients' data, we observed that in the upper limb motor recovery, an improvement of 6 points on average in women is obtained compared to 5 on average in men, regardless of whether the stroke had ischemic or hemorrhagic origin.

En cuanto a la localización del ictus no se han observado diferencias valorables entre hombres y mujeres. Y tampoco con respecto a la edad, aunque hay que destacar que los mejores resultados los obtuvo el paciente más joven. En cuanto a la etiología, se observan mejores resultados en la función motora de pacientes con ictus isquémicos que en los casos hemorrágicos. Teniendo en cuenta la localización de la lesión, se han comprobado diferencias significativas entre el hemisferio izquierdo y el derecho, siendo los pacientes con la lesión en hemisferio derecho quienes mejores resultados han conseguido. Por otra parte, no se han recogido cambios valorables en cuanto a la sensibilidad tras la intervención experimental. Regarding the topography of the stroke, no appreciable differences have been observed between men and women. And neither with respect to age, although it should be noted that the best results were obtained by the youngest patient. Respect to the etiology, better results are observed in the motor function of patients with

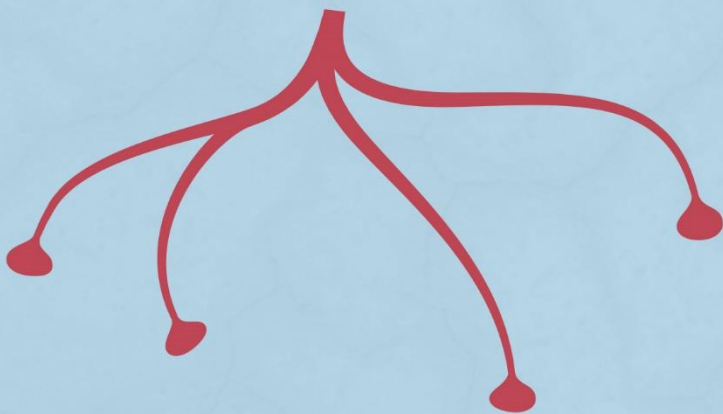
ischemic strokes than in hemorrhagic cases. Taking into account the location of the lesion, significant differences have been found between the left and the right hemisphere, with patients with the right hemisphere lesion having the best results. On the other hand, no appreciable changes have been recorded in terms of sensitivity after the experimental intervention.

In conclusion, the multimodal system design proposed in the study, combining tDCS and VR, is valid and easy to apply for upper limb rehabilitation. In our study, it is observed that the association therapy of tDCS and VR, applied according to the designed system, shows significant benefits in the rehabilitation of motor function of the upper limb in a group of patients with ischemic or hemorrhagic long-term stroke.





# I. INTRODUCCIÓN





El Daño Cerebral Adquirido (DCA), según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “hace referencia a una lesión en el cerebro que sucede después del nacimiento y que no está relacionado con enfermedades congénitas o degenerativas. Estas lesiones pueden ser temporales o permanentes y provocar una discapacidad funcional y/o problemas de adaptación psicosocial”<sup>1</sup>. Aunque la definición se ha ido modificando con el paso del tiempo, las descripciones posteriores<sup>2,3</sup> coinciden en que es una lesión de aparición súbita en una o varias estructuras cerebrales que genera un daño permanente y, que puede afectar a la funcionalidad y calidad de vida de las personas que lo sufren. Es un concepto heterogéneo, ya que es plurietiológico y tanto la afectación como la evolución del daño son variables.

La Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD)<sup>4</sup>, establece que en España existen más de 420.000 casos de DCA. El 78% son accidentes cerebrovasculares (ACV), seguidos de los traumatismos craneoencefálicos (TCE), anoxias, tumores o cáncer cerebral e infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), que ocupan el restante 22%<sup>5</sup> (Figura 1). La incidencia anual es de 104.701 casos nuevos, de los cuales 99.284 son por ACVs, 4.937 por TCEs y 481 debido a anoxias<sup>6</sup> (Figura 2). Teniendo en cuenta los datos demográficos, en cuanto a edad y sexo, se observa un mayor porcentaje de DCA en mujeres (52.5%) que en varones (47.5%)<sup>5,6</sup>. Es más frecuente en hombres de 6 a 64 años, pero a partir de los 65 años edad la incidencia aumenta en ambos sexos. De hecho, el 65.03% de las personas con DCA son mayores de 65 años<sup>6,7</sup> (Tabla 1).

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Ambos sexos</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Ambos sexos</b>
<b>6 a 64 años</b>	85.091	61.819	<b>146.910</b>	42.60%	28.06%	<b>34.97%</b>
<b>≥ 65 años</b>	114.643	158.511	<b>273.154</b>	57.40%	71.94%	<b>65.03%</b>
<b>Total</b>	<b>199.734</b>	<b>220.330</b>	<b>420.064</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Tabla 1. Porcentaje de Daño Cerebral Adquirido por edad y sexo

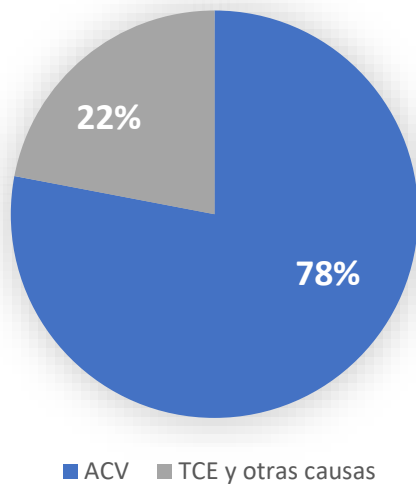


Figura 1. Principales causas del Daño Cerebral ADquirido

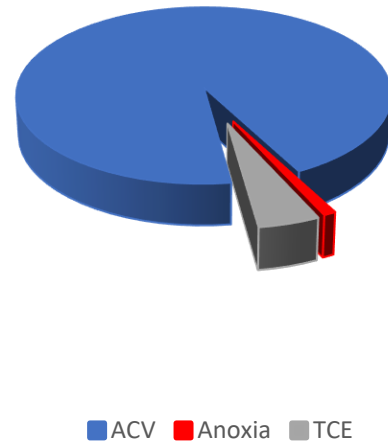


Figura 2. Incidencia del Daño Cerebral Adquirido. Fuente: encuesta EDAD<sup>4</sup>

El ACV, según la OMS, se define como “un síndrome clínico de desarrollo rápido debido a una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular y de más de 24 horas de duración”. Otra denominación para esta situación es el término ictus. Es la causa más frecuente de DCA y una de las más comunes de discapacidad crónica en el mundo<sup>8</sup>. Representa aproximadamente el 10% de la mortalidad global y la segunda causa más frecuente en Europa<sup>9</sup>. De los 650.000 fallecidos anualmente, 40.000 son españoles. En nuestro país, a pesar de que los estudios epidemiológicos son escasos, se acepta que es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en varones tras la cardiopatía isquémica, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>6, 7, 9</sup>. La incidencia anual es de 128 casos por cada 100.000 habitantes<sup>6, 10</sup>. De hecho, se produce un ictus cada 6 minutos, mientras que en Estados Unidos cada 40 segundos<sup>11</sup>. Puede parecer en cualquier rango etario, pero es más frecuente a partir de los 55 años y su riesgo aumenta con la edad. La OMS prevé un aumento de la incidencia del 27% entre el año 2000 y el 2025<sup>11, 12</sup>.

Las dos categorías principales de ACV, isquémico y hemorrágico, han tratado de definirse en numerosas ocasiones, teniendo en cuenta criterios clínicos, patogénicos, diagnósticos y pronósticos<sup>13-15</sup>. La última ordenación sistemática, la realizó el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) de Estados Unidos en 1990, teniendo en cuenta la presentación

clínica, los mecanismos patogénicos y las lesiones anatomopatológicas<sup>16</sup> (Figura 3). A partir de esta clasificación se han ido desarrollando otras diferentes, dependiendo del punto de vista de los autores.

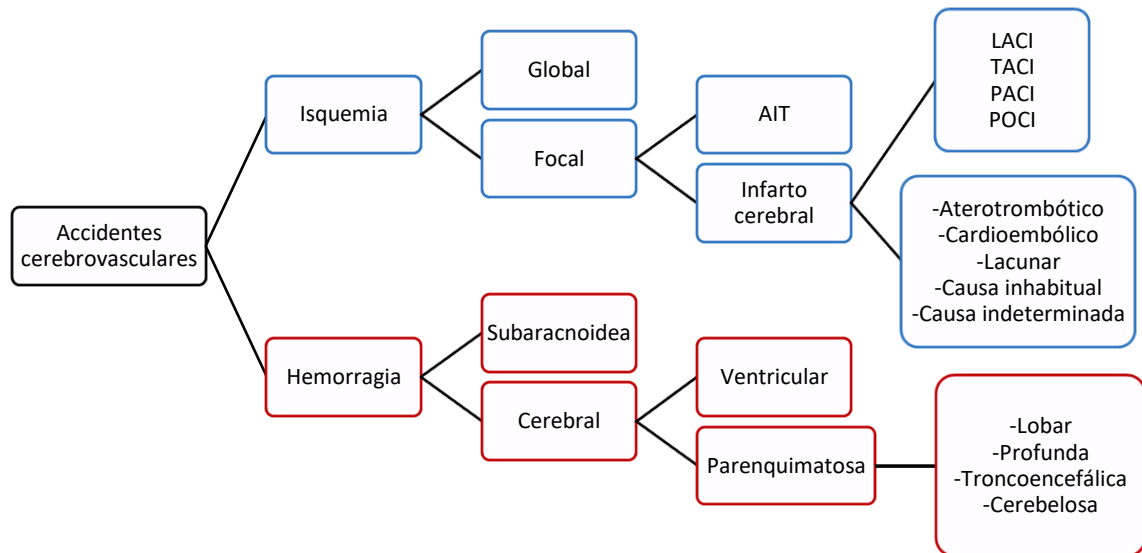


Figura 3. Clasificación de los accidentes cerebrovasculares según su naturaleza. Fuente: Arboix et al 2006. AIT: accidente isquémico transitorio; LACI: Lacunar Infarction; TACI: Total Anterior Cerebral Infarction; PACI: Parcial Anterior Cerebral Infarction; POCI: Posterior Circulation Infarction.

Más del 80% de los ACV son de naturaleza isquémica y el restante 20%, hemorrágica, de los cuales el 15% corresponden a hemorragias intracerebrales y el otro 5% a hemorragias subaracnoideas (HSA)<sup>13</sup> (Figura 4). El índice de mortalidad del ACV, que en la fase aguda asciende hasta el 21-25%, es más frecuente si es hemorrágico (50%) que si es isquémico (20-25%), incluso existe un alto porcentaje de la mortalidad de aquellos con origen indeterminado (10-20%)<sup>17</sup>. Por otra parte, el ACV es la segunda causa de demencia, debido a que su aparición reiterada en una misma persona puede dar lugar a la demencia vascular<sup>18</sup>.

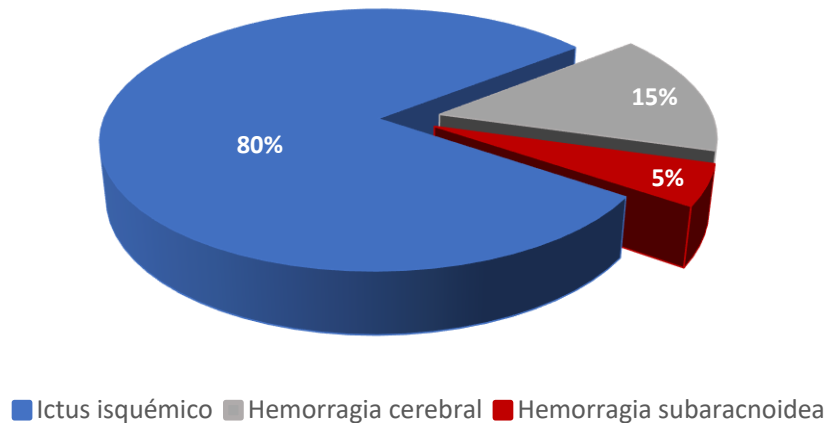


Figura 4. Porcentaje de las principales causas del accidente cerebrovascular

### 1.1 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

El ACV isquémico, a partir de ahora ictus isquémico, es el resultado de una interrupción o disminución del flujo sanguíneo cerebral que altera la función de una o varias regiones del encéfalo, de manera global o focalizada<sup>19</sup>. Cuando se trata de una isquemia cerebral global, la afectación procede de un descenso del aporte sanguíneo de todo el encéfalo, provocando una lesión difusa en ambos hemisferios cerebrales, pudiendo incluir o no al tronco del encéfalo y/o al cerebelo<sup>20</sup>. Clínicamente, puede ocasionar daños cerebrales severos, como el síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR) o muerte cerebral<sup>21</sup>.

Por otro lado, según la duración de su proceso de aparición, los ictus isquémicos focalizados, pueden alterar las funciones cerebrales de manera permanente (infarto cerebral)<sup>22</sup>, o temporal, más conocido como accidente isquémico transitorio (AIT)<sup>23</sup>. El AIT es un evento de crisis isquémica que produce un déficit neurológico localizado, como puede ser la pérdida de función motora, sensitiva o visual, con una duración inferior a 24 horas<sup>23</sup>.

En este sentido, teniendo en cuenta la causa subyacente y la permanencia del daño, el infarto cerebral puede ser: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inhabitual o de causa indeterminada. Epidemiológicamente, la mitad de los ictus isquémicos son aterotrombóticos por aterosclerosis de las grandes arterias, una cuarta parte lacunares, el 20% son cardioembólicos y el 5% que resta, ocurren debido a causas inhabituales o de origen indeterminado<sup>20, 24</sup> (Figura 5).

### 1.1.1 Infarto aterotrombótico

Se debe a la oclusión de las arterias grandes donde el trombo se forma sobre la placa aterosclerótica u otra lesión en la pared arterial. Representa del 25 al 45% de los ictus en mayores de 50 años<sup>20</sup>. La mayoría son secundarios a arteriosclerosis extracraneal (en la bifurcación carotídea, la carótida interna o las arterias vertebrales), mientras que la arteriosclerosis intracraneal (en la arteria cerebral media, la arteria cerebral posterior o la arteria basilar) supone sólo del 5 al 10% de los ictus aterotrombóticos<sup>14</sup>. Para su diagnóstico debe cumplir uno de los siguientes criterios<sup>20, 25</sup>:

- Aterosclerosis con estenosis, esto es, con una estenosis  $\geq 50\%$  del diámetro tubular u oclusión de la arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre en ausencia de otra etiología.
- Aterosclerosis sin estenosis, es decir, con una estenosis  $\leq 50\%$  en la arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre sin otra etiología que lo explique y teniendo al menos dos de los factores de riesgo para la enfermedad cerebral vascular: ser mayor de 50 años, tener hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo o hipercolesterolemia.

### 1.1.2 Infarto cardioembólico

Según la Guía del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, se define como “un infarto generalmente de tamaño medio (1.5 a 3cm) o grande (> 3cm), de topografía cortical, con inicio de los síntomas en vigilia, presentación instantánea (en minutos) o aguda (en horas) de la focalidad neurológica y máximo déficit neurológico en las primeras horas de la enfermedad. Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante”<sup>14</sup>. Representan aproximadamente un cuarto de los ictus isquémicos<sup>26</sup>.

### **1.1.3 Enfermedad oclusiva del pequeño vaso. Infarto lacunar**

Es un infarto de pequeño tamaño, <15mm de diámetro, que aparece por la obstrucción no trombótica de arterias cerebrales pequeñas y profundas (arterias perforantes) sobre todo en personas con antecedentes de riesgo cardiovascular y HTA. Teniendo en cuenta que las arterias perforantes tienen pocas conexiones colaterales, la oclusión del flujo sanguíneo conlleva generalmente a un infarto en la arteria dañada<sup>27, 28</sup>.

### **1.1.4 Infarto cerebral de causa inhabitual**

Todo aquel infarto en el que se ha descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se producen por diversas causas subyacentes que pueden dividirse en cuatro grandes grupos: alteraciones hematológicas, alteraciones de la pared vascular, alteraciones del flujo sanguíneo y otras causas (fármacos, tóxicos, migraña, etc.). Se da en torno al 6-15% de los casos, siendo más común en menores de 45 años, por su menor riesgo de padecer aterosclerosis o enfermedades del pequeño vaso<sup>16, 29</sup>.

### **1.1.5 Infarto cerebral de origen indeterminado**

Son aquellos que, tras un estudio diagnóstico exhaustivo, no corresponde a ninguna de las categorías de ictus anteriormente nombradas. Se incluyen todos aquellos infartos en los que<sup>30</sup>:

- No se descubre una causa concreta y no tienen factores de riesgo que los expliquen
- No pueden realizarse las pruebas complementarias oportunas para determinar su diagnóstico, bien por el estado clínico del paciente o bien por otras razones
- Coexiste más de una etiología posible, la más habitual es la cardioembólica y la aterotrombótica asociadas.

Su tamaño suele ser medio-grande. Los podemos encontrar tanto a nivel cortical como subcortical y pueden afectar al territorio carotídeo o vertebrobasilar. Su frecuencia oscila del 8-30%, siendo el margen tan amplio por la heterogeneidad de su diagnóstico<sup>14, 20</sup>.



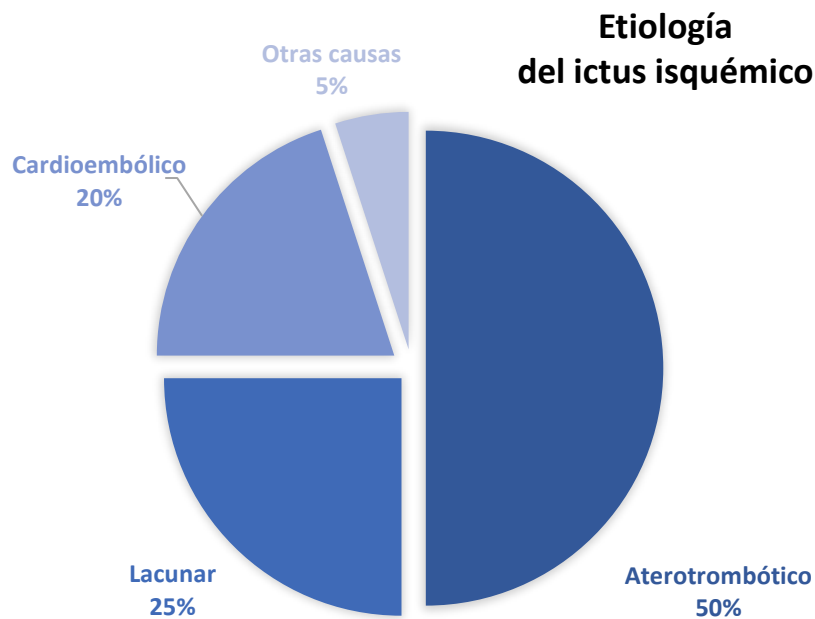


Figura 5. Etiologías del ictus isquémico

La clasificación universal del *Oxfordshire Community Stroke Project (1991)* del infarto cerebral isquémico, tiene en cuenta la localización y la extensión de la lesión y los subdivide según los acrónimos de su terminología anglosajona<sup>31</sup>: *Lacunar Infarction (LACI)*, *Total Anterior Cerebral Infarction (TACI)*, *Partial Anterior Cerebral Infarction (PACI)*, *Posterior Circulation Infarction (POCI)* (Tabla 2). Para verificar su diagnóstico clínico, localización y extensión, se realiza una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM)<sup>32</sup>. Como pruebas complementarias se pueden utilizar ecografía-doppler, ecocardiografías, angiografías con resonancia magnética (ARM) y angio-TC (muy útiles sobre todo cuando la lesión se encuentra en los vasos cervicales)<sup>33, 34</sup>.

<b>Tipos de infarto cerebral</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Territorio</b>
Infartos lacunares (LACI)	Déficit hemimotor puro Déficit hemisensitivo puro Déficit sensitivo-motor Ataxia-hemiparesia Disartria-mano torpe Movimientos anormales focales y agudos	Ganglios basales Protuberancia
Infartos totales de la circulación anterior (TACI)	Disfunción cerebral cortical (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales) Hemianopsia homónima Déficit motor y/o sensitivo por lo menos en dos regiones (cara, miembro superior o inferior)	Territorio superficial y profundo de ACM y ACA Territorio superficial y profundo de ACM
Infartos parciales de la circulación anterior (PACI)	Dos o tres características del TACI Disfunción cerebral cortical aislado Déficit sensitivo-motor puro más limitado que LACI (p.ej, de sólo una extremidad)	Porción superior e inferior de la ACM
Infartos de la circulación posterior (POCI)	Síndrome alterno Alteraciones oculomotoras Síndrome cerebeloso Hemianopsia homónima uni o bilateral	Territorio vertebrobasilar Cerebelo Tronco encefálico Lóbulos occipitales

Tabla 2. Clasificación topográfica de los infartos cerebrales. Modificado de Bamford et al.<sup>15</sup> ACM: Arteria Cerebral Media; ACA: Arteria Cerebral Anterior

## 1.2 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO

El ACV hemorrágico, a partir de ahora ictus hemorrágico, representa de un 10 a un 20% de todos los ictus (Figura 4)<sup>35</sup>. Se produce cuando una arteria cerebral se rompe, y se puede clasificar en dos categorías dependiendo de su localización<sup>36</sup>: en primer lugar, la hemorragia cerebral, que a su vez se subdivide en hemorragia ventricular y hemorragia parenquimatosa<sup>35</sup>; y en segundo lugar y menos frecuente, la HSA<sup>37</sup>. La etiología más frecuente es la HTA, seguido de angiopatía amiloidea, aneurismas, malformaciones vasculares, neoplasias, fármacos como los anticoagulantes, tóxicos (alcohol, drogas) y tumores, entre otras muchas causas<sup>36, 38</sup>.

### 1.2.1 Hemorragia intracerebral

El vertido hemático se produce en el interior del cerebro. Es la forma más frecuente en menores de 40 años y constituye aproximadamente el 15% de todos los ictus. Su incidencia es mayor en varones que en mujeres, con una proporción 7:3<sup>36</sup>. A partir de los 75 años, esta proporción se invierte debido a la mayor longevidad de la mujer<sup>7, 39</sup>. Se considera el tipo de ictus con mayor tasa de mortalidad en la fase aguda (30-50%), ocurriendo la mayoría de las veces en los dos primeros días tras el daño<sup>11, 17</sup>. Según la localización del sangrado, la hemorragia puede ser ventricular o parenquimatosa.

***Hemorragia ventricular/intraventricular***<sup>40</sup>. Se caracteriza por la acumulación de sangre en el interior de los ventrículos cerebrales. Se reconoce como primaria si el sangrado se encuentra exclusivamente en el sistema ventricular, ocasionado la mayoría de las veces por malformaciones arteriovenosas (MAV) o fístulas arteriovenosas. Y secundaria, si se produce por una extensión de una hemorragia en el espacio subaracnoideo o parenquimatoso, al sistema ventricular. Ocupan un porcentaje inferior al 5% de las hemorragias intracerebrales espontáneas, por lo que, en la mitad de los casos, se desconoce su etiología<sup>20, 35</sup>.

**Hemorragia parenquimatosa**<sup>41</sup>. Se debe a una ruptura de una arteria o una vena en el interior del parénquima encefálico. En ocasiones se asocia a una HSA por la extensión de una hemorragia en los ganglios basales. La HTA es el principal factor de riesgo, encontrándose en el 60% de los casos<sup>35</sup>, seguida de la ruptura de aneurismas, los angiomas cavernosos, el consumo de alcohol y tóxicos, fármacos anticoagulantes, angiopatía amiloide y los tumores cerebrales<sup>36,42</sup>. La situación clínica depende de la localización y la extensión del sangrado. La sintomatología de una hemorragia cerebral es difícil de diferenciar de otros tipos de ictus, aunque son más frecuentes en estos casos la pérdida de conciencia y las cefaleas severas<sup>20,35,36</sup>. La localización de la hemorragia puede orientarnos hacia la causa subyacente. Según la topografía, podemos clasificar la hemorragia parenquimatosa en varios subtipos más frecuentes según la localización. El resto de localizaciones son menos comunes<sup>12</sup>:

<b>Lobar</b>	Con mayor probabilidad se debe a causas distintas a la HTA: aneurismas, MAV, tumores. En la mayoría de los casos en edad avanzada se trata de angiopatía amiloidea. Suponen el 35% de las hemorragias intracerebrales
<b>Profunda</b>	En los ganglios basales, capsular o subtalámica. Es la más frecuente (50%) y donde existen mayores probabilidades de encontrar antecedentes de HTA.
<b>Troncoencefálica</b>	En la protuberancia ocurren mayor número de hemorragias que en el bulbo. Suelen ser graves, salvo en los casos de lesiones de pequeño tamaño. Ocupan alrededor del 6% del total de las hemorragias.
<b>Cerebelosa</b>	Son el 10% de las hemorragias infratentoriales.

### 1.2.2 Hemorragia subaracnoidea (HSA)

Es la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo y corresponde al 5% de todos los ictus<sup>36</sup>. Aunque es el menos frecuente, tiene un gran impacto en la población activa, dado que afecta a pacientes más jóvenes que el resto de los ictus, siendo la media de edad de 55 años. Su prevalencia

es mayor en mujeres, con una proporción 3:2<sup>43,44</sup>. Si el sangrado se produce directamente en el espacio subaracnoideo, se denomina hemorragia primaria; mientras que será secundaria si el sangrado se produce en otro lugar, como puede ser el parénquima cerebral, y desde ahí se extiende al espacio subaracnoideo. La causa más frecuente de las HSA espontánea es la rotura de aneurismas arteriales (85%), que pueden ser congénitos o secundarios a arteriosclerosis<sup>43</sup>. Otras causas menos frecuentes son las neoplasias y otras malformaciones vasculares. Su diagnóstico se realiza a través de TC craneal y, como prueba complementaria, con punción lumbar<sup>20,45</sup>.

### 1.3 FACTORES DE RIESGO

Conforme la definición de la OMS, un factor de riesgo es “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”<sup>46</sup>. La importancia de identificar los factores de riesgo permite implantar estrategias de control en aquellas personas que aún no han padecido la enfermedad (prevención primaria), o si ya la presentan, evitar o reducir las recidivas (prevención secundaria)<sup>47</sup>.

Los estudios epidemiológicos han posibilitado el reconocimiento de numerosos factores de riesgo para el ictus isquémico y hemorrágico, que se han clasificado como modificables, parcialmente modificables y no modificables<sup>18,47-49</sup>. Los factores de riesgo de los ictus isquémicos se muestran en la Tabla 3.

En el caso de los ictus hemorrágicos, los factores de riesgo difieren entre la hemorragia intracerebral y la HSA. En la hemorragia intracerebral, los principales están relacionados con la HTA, la edad, el consumo excesivo de alcohol, la anticoagulación y la angiopatía amiloide. De manera secundaria, factores relacionados con el tabaquismo y la hipocolesterolemia. No existe evidencia del uso de anticonceptivos orales como riesgo para la producción de este tipo de hemorragias<sup>41,42</sup>.

## A. Factores de riesgo bien documentados

## MODIFICABLES

Hipertensión arterial  
 Factores nutricionales/dietéticos  
 Sedentarismo  
 Obesidad  
 Diabetes Mellitus  
 Dislipemia  
 Cardiopatías potencialmente embolígenas  
 Estenosis carotídea asintomática  
 Uso de terapia de reemplazo hormonal

## POTENCIALMENTE MODIFICABLES

Homocisteinemia  
 Hipertrofia ventricular

## NO MODIFICABLES

Edad  
 Sexo  
 Factores hereditarios  
 Raza/Etnia  
 Localización geográfica

## B. Factores de riesgo menos documentados:

## POTENCIALMENTE MODIFICABLES

## Otras cardiopatías:

Miocardiopatía  
 Discinesia de la pared ventricular  
 Endocarditis no bacteriana  
 Calcificación del anillo mitral  
 Prolapso mitral  
 Contraste ecocardiográfico espontáneo  
 Estenosis aórtica  
 Foramen oval permanente  
 Aneurisma del septo atrial

Uso de anticonceptivos orales  
 Trastornos respiratorios del sueño  
 Consumo excesivo de alcohol  
 Consumo de drogas  
 Hematocrito elevado  
 Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina  
 Desencadenantes agudos: estrés  
 Migraña  
 Estados de hipercoagulabilidad e inflamación  
 Enfermedad subclínica  
 Ateromatosis aórtica  
 Factores socioeconómicos

## NO MODIFICABLES

Estación del año  
 Clima

---

Tabla 3. Factores de riesgo del ictus isquémico. Modificado de: Sacco RL et al.<sup>48</sup>

La HSA tiene relación directa con el tabaquismo, la edad, el sexo femenino, la HTA y la raza/etnia; seguidos de factores de dudosa relación como el consumo excesivo de alcohol, la anticoagulación y el uso de anticonceptivos orales; y no están relacionados con la angiopatía amiloide y la hipocolesterolemia<sup>43, 49</sup>.

El factor de riesgo más importante, por su alta prevalencia y riesgo para provocar ictus, tanto isquémicos como hemorrágicos, es la HTA<sup>49, 50</sup>.

## **1.4 FISIOPATOLOGÍA**

Desarrollaremos este apartado de manera independiente para el ictus isquémico y para el ictus hemorrágico dada su importancia tanto en la afectación funcional inicial como en la posible recuperación posterior.

### **1.4.1 Fisiopatología del ictus isquémico**

En condiciones fisiológicas normales, el metabolismo cerebral se mantiene en equilibrio con el flujo sanguíneo cerebral (FSC) que regula de forma dinámica la presión arterial y la barrera hematoencefálica. Estos factores garantizan la liberación continua de oxígeno y nutrientes para el mantenimiento de la homeostasis iónica y los potenciales de membrana celular en las distintas regiones del cerebro<sup>51</sup>. La enfermedad cerebrovascular isquémica es el resultado de una disminución o interrupción del FSC por debajo de un nivel crítico, cuya principal consecuencia es la falta de oxígeno y nutrientes necesarios para llevar a cabo el metabolismo cerebral<sup>16</sup>. Algunas neuronas mueren cuando la perfusión es inferior al 5% de lo normal durante más de 5 minutos, sin embargo, la extensión de la lesión dependerá de la severidad de la isquemia<sup>52</sup>. Si se trata de un daño leve, éste aparece lentamente, por lo que hay más margen de tiempo para perfundir la zona afectada antes de que se produzca la muerte neuronal<sup>51, 53</sup>. Por otra parte, cuando se trata de un caso de isquemia grave y ésta persiste durante 15-30 minutos, la muerte neuronal es irreversible<sup>52</sup>. El rápido restablecimiento del FSC podría revertir o reducir la lesión, teniendo en

cuenta que la velocidad del daño ocurre más rápidamente durante la hipertermia y se enlentece durante la hipotermia. La interrupción o disminución del FSC crea un área de isquemia rodeada por un “área de penumbra” donde se originan alteraciones funcionales, pero mantiene una actividad metabólica mínima a expensas de compensar el flujo insuficiente a través de la circulación colateral<sup>52, 54-56</sup>.

La FSC normal en un adulto joven es de aproximadamente 60ml/min/100g de tejido cerebral. Conforme va disminuyendo la cantidad de flujo se van perdiendo actividad y funcionalidad en las células<sup>57, 58</sup>.

< 25ml/min/100g	Electroencefalograma (EEG) se enlentece
18-20ml/min/100g	Desaparecen las descargas neuronales espontáneas
< 20ml/min/100g	Aparecen síntomas neurológicos
16-18ml/min/100g	Umbral de fallo eléctrico
< 8-6ml/min/100g	Umbral de fallo de membrana

Para el mantenimiento constante del FSC, existen diversos mecanismos de autorregulación (miógenos, neurógenos y metabólicos) que actúan en unos parámetros de presión arterial de 60 a 160mmHg. La zona de penumbra isquémica tiene estos mecanismos alterados por lo que la presión de perfusión depende de la presión arterial. En el caso del ictus, se tendría que elevar la presión arterial para aumentar la posibilidad de que la zona lesionada se perfunda. Si se produjeran descensos bruscos o normalización de la tensión arterial, se corre el riesgo de aumentar el área de isquemia<sup>51, 53, 57</sup>. Esta normalización, sólo es factible durante las 3 o 6 primeras horas tras sufrir un ictus, tiempo que se denomina “ventana de reperfusión”, ya que podría contribuir a evitar la extensión de la zona infartada<sup>59</sup>.

Por otro lado, la “ventana terapéutica”, es el período variable de tiempo durante el cual el restablecimiento del flujo y/o las medidas de citoprotección evitarían la muerte de las células que se encuentran en la zona de penumbra isquémica<sup>53, 60</sup>. El factor tiempo es muy importante a la hora de la intervención para salvar la mayor cantidad de tejido en esa zona<sup>59</sup>.



En la isquemia cerebral hay dos mecanismos de muerte celular tras la exposición a fenómenos nocivos, la apoptosis y la necrosis. La necrosis celular es un proceso pasivo que se inicia como consecuencia del déficit energético que a su vez produce una disminución de la función de la membrana con pérdida de gradiente iónico. Esto permite el paso del agua al interior del citoplasma, y como consecuencia, se produce el edema celular. Por último, tiene lugar la lisis de las membranas y la liberación del contenido citoplasmático, que ocasiona una respuesta inflamatoria<sup>61-63</sup>. Por su lado, la muerte celular por apoptosis se ha denominado muerte celular programada, debido a que es un procedimiento activo que depende del desencadenamiento de señales intracelulares que se inician tras la activación de genes expuestos a agentes nocivos, en este caso, la isquemia, y conducen a la activación de las enzimas proteolíticas (caspasas). Para que la apoptosis tenga lugar, es necesario una reserva energética que permita la expresión génica y la síntesis de las proteínas implicadas en el proceso<sup>61-64</sup>. En este caso no se produce la lisis de la membrana plasmática ni la liberación de contenido celular ni tiene lugar un proceso inflamatorio, sino que la célula se fragmenta en numerosas partes denominadas cuerpos apoptóticos que posteriormente serán fagocitados, generalmente por macrófagos<sup>61, 62</sup>.

Existe evidencia de que en una misma lesión isquémica algunas células mueren por necrosis, otras por apoptosis y otras por una combinación de ambas. Los marcadores de necrosis son más abundantes cuanto mayor es la intensidad del daño y más larga es la duración de la isquemia. Si la isquemia es grave, es decir, que la disponibilidad energética es escasa o nula, predominan los mecanismos pasivos, que conllevan a la cascada isquémica y finalmente a la muerte por necrosis. Por otra parte, si la isquemia es leve y existe disponibilidad energética, aunque sea baja o residual, se inician procesos activos hacia la apoptosis<sup>63-65</sup>.

#### **1.4.2 Fisiopatología del ictus hemorrágico**

Consideraremos de manera independiente la fisiopatología de cada de las formas de ictus hemorrágico.

***Fisiopatología de la hemorragia intracerebral***

La fisiopatología de la hemorragia intracerebral es un proceso de varias fases (Tabla 4). En el proceso patológico, en la primera etapa, se origina la rotura de los vasos lesionados, formando un hematoma. A nivel celular, aparece edema además de daño neuronal con macrófagos y neutrófilos alrededor del hematoma, delimitando el tejido cerebral lesionado. El vertido hemático se acumula y disecciona el tejido cerebral a través de la sustancia blanca, provocando disfunción neuronal por compresión. Puede quedar tejido neuronal intacto tanto en el interior como alrededor del hematoma formado<sup>35, 66</sup>.

<b>Fases</b>	<b>Eventos</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Mecanismos</b>
Proceso patológico	Rotura vascular	1-10 seg	Cambios vasculares crónicos: lipohialinosis, amiloide
Origen del hematoma	Formación hematoma	< 1h	HTA, trastornos de coagulación
Progresión/crecimiento	Expansión hematoma	1-6h	HTA, lesión tisular y vascular perihematoma
Lesión secundaria	Formación de edema	24-72h	Toxicidad humoral y celular, degradación de sangre

Tabla 4. Mecanismos fisiopatológicos de la hemorragia intracerebral

Las hemorragias no son eventos estáticos, si no que pueden crecer y lo hacen sobre todo en las primeras horas, un 26% en la primera hora y un 38% durante las 20 primeras horas<sup>67</sup>. Se asocian con la expansión del hematoma tanto los déficits de coagulación en la zona dañada como la HTA aguda. Este es el mecanismo responsable del deterioro neurológico en las primeras 24h<sup>35</sup>.

En la última etapa, la existencia del hematoma ya formado, inicia la fase edematosa y el daño neuronal localizado. Esto ocurre de 24 a 48 horas después de la hemorragia y se mantiene hasta más de 5 días, incluso semanas<sup>68</sup>. La hiperglucemia se ha considerado como un marcador pronóstico de la mortalidad a los 30 días de evolución de los pacientes con hemorragia intracerebral, ya que actúa como fuerza osmótica, conduciendo el agua hacia el espacio extracelular<sup>69</sup>.

La presión que ejercen los hematomas supratentoriales y el edema asociado pueden provocar una herniación cerebral que comprima el tronco del encéfalo y que además podría producir hemorragias secundarias en la protuberancia y el mesencéfalo<sup>70</sup>. Sin embargo, en el caso de la hemorragia intraventricular el sangrado puede producir una hidrocefalia aguda, al igual que en el hematoma cerebeloso que también conlleva la compresión del tronco del encéfalo, desplazamiento de la línea media (si el hematoma es > 3cm) o herniación<sup>35, 71</sup>. Estos factores son pronósticos del deterioro de la conciencia, el estado de coma y la muerte<sup>40</sup>.

### ***Fisiopatología de la HSA***

De forma general, a la HSA se le asocia un descenso del FSC y del metabolismo cerebral. Los espacios subaracnoideos están formados por los compartimentos supratentorial e infratentorial comunicados entre sí<sup>72</sup>. Cuando ocurre una hemorragia, la extravasación de la sangre a estos espacios provoca un cúmulo de derivados de las células sanguíneas alrededor del origen de la hemorragia que puede llegar a extenderse a las estructuras parenquimatosas y al sistema ventricular. Por otra parte, se eleva la presión intracraneal (PIC), disminuyendo así la presión del FSC. Una hipoperfusión sanguínea puede llevar a la isquemia cerebral y dar lugar a la pérdida de conciencia. Los casos de fallecimiento durante la fase aguda se han explicado por la destrucción neural provocada por la presión de la sangre extravasada, por isquemia secundaria al aumento de la PIC y muerte súbita por arritmias ventriculares. Con la recidiva de los episodios hemorrágicos, se puede incrementar la PIC debido al efecto del propio volumen del resangrado, el edema cerebral y la posible hidrocefalia obstructiva<sup>37, 43, 73</sup>.

La ruptura de las células sanguíneas y la liberación de sustancias, activa procesos inflamatorios complejos que varios días después del inicio de la hemorragia intervienen en la formación de la isquemia cerebral tardía, donde el vasoespasmo cerebral, producido por la constricción de las arterias intracraneales, es un factor fundamental<sup>74, 75</sup>. Éste puede producir isquemia cerebral focal, donde se observan signos de AIT o ictus isquémico establecido. Los principales factores pronósticos de mortalidad y dependencia funcional se refieren al deterioro del nivel de conciencia,

la edad avanzada y el volumen de sangre en la prueba de neuroimagen inicial. A mayor volumen de sangre, peor pronóstico<sup>72, 73</sup>.

## 1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL ICTUS

La mayor prevalencia de DCA se asocia con el ictus, sobre todo isquémico, a excepción de las personas más jóvenes, donde es el TCE la patología causal de DCA más relevante<sup>76</sup>. El ictus, conlleva múltiples secuelas de variable complejidad que, dependiendo de la localización, la intensidad y la extensión de la lesión, pueden afectar a diferentes sistemas. Es evidente que la fundamental es la esfera neurológica, dado que es el origen del problema, pero no se deben obviar las repercusiones que estas lesiones pueden tener de manera secundaria sobre otros aparatos o sistemas y el impacto social, económico y sanitario que conllevan los altos porcentajes de discapacidad en nuestra sociedad actual<sup>77, 78</sup> (Tabla 5).

Tipo de discapacidad	Discapacidad por ACV
Visual	31%
Audición	26%
Comunicación	39%
Aprendizaje y aplicación del conocimiento	34%
Movilidad	86%
Autocuidado	74%
Actividades de la Vida Diaria (ABVD)	75%
Interacción personal	30%

Tabla 5. Porcentajes de las discapacidades más frecuentes en personas con accidente cerebrovascular. ACV: accidente cerebrovascular.

Las manifestaciones clínicas del ictus se pueden agrupar en torno a diferentes dimensiones, que pueden repercutir a nivel perceptivo-cognitivo, conductual, psicopatológico, del lenguaje, motor y en la funcionalidad de las actividades diarias<sup>17, 76, 79</sup>. Se recogen a continuación de manera esquemática:

<b>Cognitivo</b>	Alteración de las funciones cerebrales superiores
	Desorientación temporo-espacial
	Procesos atencionales y memoria alterados
	Procesamiento de información enlentecido
	Dificultad en la planificación, organización y resolución de problemas
	Dificultad en el razonamiento
	Inflexibilidad mental
	Déficits perceptivos y visuoespaciales

<b>Conductual</b>	Falta de control sobre las propias emociones Alteración del estado de ánimo: agresividad, impulsividad, agitación, apatía, depresión, ideas delirantes, paranoia, etc. Desinhibición verbal o social Depresión.
<b>Comunicación</b>	Dificultad comprensión y/o expresión del lenguaje Disartria Parafasias Anomia Estereotipias Dificultad en la repetición del lenguaje oral Agrafia Discalculia Alexia Jergafasia
<b>Motor</b>	Afectación sensitiva y/o motora Monoparesia, hemiparesia, tri paresia, tetraparesia Monoplejía, hemiplejia, diplejia, tetraplejia Problemas de coordinación Alteración del equilibrio Alteraciones del tono muscular Deformidad articular
<b>Deglución</b>	Adaptación de la dieta Disfagia PEG o sonda nasogástrica
<b>Funcionalidad</b>	Pérdida de autonomía en ABVD: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Alimentación</li><li>▪ Vestido</li><li>▪ Higiene personal</li><li>▪ Higiene corporal</li><li>▪ Control de esfínteres</li></ul> Pérdida de autonomía en Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD): <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Preparación de comidas</li><li>▪ Tareas domésticas</li><li>▪ Gestiones económicas</li><li>▪ Responsabilidad en la toma de medicación</li></ul> Necesidad de supervisión y/o asistencia de otra persona Necesidad de adaptación del entorno Uso de productos de apoyo Pérdida de rol social Disminución de círculos sociales Pérdida de capacidad para participar en actividades de ocio Incapacidad para desempeñar rol laboral

## 1.6 AFECTACIÓN MOTORA. MIEMBRO SUPERIOR PARÉTICO

Tras sufrir un ictus, los déficits que aparecen en el miembro superior (MMSS) son muy importantes debido a que su presencia limita la inclusión de la extremidad en las actividades diarias de la persona y su participación en el entorno, disminuyendo generalmente su calidad de vida<sup>80</sup>. La discapacidad funcional de MMSS es una secuela común en estos casos, que afecta hasta el 85% de los supervivientes<sup>81, 82</sup> y persiste con cierto grado de severidad del 30 al 60% de los casos seis meses después del daño, limitando la completa recuperación del uso funcional a solo el 5-20% de ellos<sup>83, 84</sup>.

La mano tiene máxima representación cortical y gran cantidad de funciones. Su posición en el extremo distal del MMSS le permite desarrollar el 57% de la funcionalidad de una persona<sup>85</sup>. El MMSS es una extremidad de fuerza y precisión, que para su uso funcional requiere estabilidad en las articulaciones proximales para permitir la movilidad de las distales. Así, el hombro permite orientar el MMSS en los tres planos del espacio, mientras que el codo posibilita a la mano acercarse o alejarse del tronco, favoreciendo la función de alcance. Los movimientos combinados de muñeca y antebrazo, proporcionan a la mano la posición adecuada para la prensión, el agarre o las pinzas. La estructura y biomecánica tan compleja que posee la mano, permite realizar multitud de movimientos, adaptaciones y ajustes posturales, que conducen al reconocimiento de los objetos, manipularlos y así adecuarse a las diferentes formas y volúmenes. Entre las funciones de la mano podemos encontrar la función de protección, orientación, apoyo, manipulación y también como medio de expresión a través de los gestos para poder comunicar emociones, necesidades y pensamientos<sup>86</sup>.

Una de las afecciones motoras más frecuentes es la hemiparesia, un término que reúne los síntomas motores secundarios al ictus, que incluye debilidad, alteración del control motor, alteraciones sensitivas y espasticidad (Tabla 6). Aunque la focalidad neurológica predomina claramente en el miembro superior y/o inferior del hemicuerpo afectado, esta lesión desorganiza los mecanismos neurológicos que se encargan del control postural, del equilibrio y de los movimientos globales del cuerpo<sup>87</sup>.

En la etapa inicial de la hemiparesia se origina una disminución del tono muscular o flacidez en el hemicuerpo afectado que da lugar a una debilidad muscular, de modo que la persona no puede sentir ni mover las extremidades correspondientes<sup>88</sup>. Posteriormente, esta flacidez se invierte totalmente dando lugar a un estado de espasticidad que genera un patrón postural típicamente flexor, pronador y aductor, que conlleva a la incapacidad de la extensión del brazo y manipular objetos. Si este estado perdura en el tiempo los tejidos blandos se contraerán, dando lugar a un incremento de la rigidez muscular y a la aparición de dolor articular tanto en el hombro como en la muñeca<sup>89, 90</sup>. Las personas con hemiparesia no pueden controlar la movilidad activa global de su brazo ni analítica de la mano. Se fijan patrones anómalos derivados de la incapacidad para graduar y coordinar los movimientos<sup>87</sup>. De este modo, aparecen gradualmente las sinergias, que pueden comenzar de forma refleja o a partir del intento de realizar acciones voluntarias con movimientos activos de MMSS. Se entiende como sinergia, aquellos movimientos en bloque con patrón de total flexión o extensión acompañados de la incapacidad para disociarlos o coordinarlos. Esta sinergia, flexora o extensora, puede ir acompañada de reacciones asociadas, que producen un aumento del tono muscular en forma de reflejo o reacción postural en el MMSS afecto<sup>89, 91</sup>.

Por otra parte, y no menos importante, las alteraciones sensitivas en las personas con hemiparesia pueden llegar a ser tan incapacitantes como las motoras. Es más, los déficits sensitivos pueden obstaculizar la recuperación de la función motora. Las afectaciones más frecuentes se encuentran en la sensibilidad superficial (responden a estímulos dolorosos, calor, frío y texturas), la sensibilidad profunda (presión, vibración, dolor profundo), propiocepción (da información sobre la posición del cuerpo en el espacio y los movimientos de la extremidad) y la estereognosia (dificultad para reconocer objetos a través del tacto, con ojos cerrados)<sup>92, 93</sup>.

Aparte de la evolución de los déficits principales que se presentan en el MMSS<sup>87-93</sup> (Tabla 6) en personas que han sufrido un ictus, existen complicaciones en la recuperación de la funcionalidad del brazo, especialmente en el hombro.

<b>Etapa</b>	<b>Afectación en MMSS</b>
Flacidez	Pérdida de sensibilidad y de movilidad Bajo tono muscular Mano y dedos en flexión Cintura escapular retraída y deprimida
Espasticidad	Aumento excesivo del tono muscular Aducción y rotación interna de hombro Pronación de antebrazo Flexión de codo, muñeca y dedos Aducción del pulgar Rigidez Pérdida de capacidad de extensión Contracturas ligamentosas Disfunciones tendinosas Dolor articular hombro-muñeca
Sinergia flexora	Retracción y/o elevación de cintura escapular Rotación externa de hombro Abducción de hombro hasta 90° Supinación completa de antebrazo Flexión de codo hasta ángulo agudo
Sinergia extensora	Fijación de la cintura escapular en extensión Rotación interna Abducción delante del cuerpo Pronación completa del antebrazo Extensión completa de codo
Alteraciones sensitivas	Sensibilidad superficial Propiocepción Sensibilidad profunda Estereognosia

Tabla 6. Principales alteraciones en el miembro superior tras accidente cerebrovascular. *MMSS: miembro superior*

Una de ellas es la subluxación de la articulación glenohumeral, ésta ocurre por la separación de la cabeza del húmero de la cavidad glenoidea escapular debido a las alteraciones de los tejidos blandos referidas anteriormente y a la pérdida de capacidad motora. Por tanto, puede aparecer por la pérdida del mecanismo pasivo de bloqueo de la cabeza humeral, por la impotencia funcional del manguito de los rotadores o por un aumento de la tensión muscular cervical<sup>94, 95</sup>.

Otra de las complicaciones es el hombro doloroso, cuya incidencia en el primer año oscila entre el 38-70% de los ictus<sup>88</sup>. En estos casos predomina el patrón de espasticidad flexora. Se observa un aumento de tono, con rotación interna del húmero y contracción de los rotadores internos. La



escápula queda en posición elevada con rotación hacia abajo y abducción. Por tanto, al realizar la abducción del brazo, la escápula no ejecuta la rotación pertinente, por lo que el troquiter choca con el borde superior de la glenoide. El dolor es uno de los principales obstáculos para la realización de movimientos activos del MMSS y su inclusión durante la ejecución de las actividades diarias, como vestirse, peinarse, afeitarse, cepillarse los dientes, entre otras<sup>94-96</sup>.

Por último, el síndrome hombro-mano-dedo, es bastante frecuente, presentándose entre el 12.5% y el 27% de los casos<sup>95</sup>. Es la causa más común de dolor en el hombro en estado de reposo. Puede haber alteración en el retorno venoso por inmovilización o mala postura de la articulación, falta de atención hacia el lado afecto, traumatismos leves y repetidos por falta de sensibilidad, provocando edematización. Al inicio del síndrome aparece edema en el dorso de la mano y los dedos, calor y dolor que aumentan con la movilización. Al avanzar el síndrome, aumenta la intensidad del dolor, aparece sudoración y piel fría y empieza a aparecer rigidez articular. Finalmente, el dolor disminuye, la piel se vuelve fina, pálida y brillante, y se instaura rigidez y deformidad articular en la muñeca<sup>97,98</sup>.

No siempre es posible la recuperación completa de las funciones perdidas post-ictus, siendo el MMSS uno de los retos más difíciles del programa neurorehabilitador. Dada incidencia de los déficits de MMSS y su impacto en la participación en las actividades de la vida diaria<sup>81</sup>, la vida social<sup>99</sup> y la calidad de vida de las personas que lo padecen, su rehabilitación es un objetivo obligatorio de las disciplinas de Fisioterapia y Terapia Ocupacional<sup>100, 101</sup>.

## **1.7 TÉCNICAS DE REHABILITACIÓN DE MIEMBRO SUPERIOR**

Aunque no existe una intervención estandarizada para mejorar la funcionalidad del MMSS después del ictus<sup>102</sup>, se cree que la recuperación funcional ocurre en respuesta al ejercicio activo y a la inclusión atencional y motora del miembro afecto en movimientos orientados a tareas<sup>103, 104</sup>. La afectación severa de la función de MMSS impide los movimientos activos, lo que representa el mayor desafío para las intervenciones convencionales. De acuerdo con esto, el

pronóstico de las personas con este tipo de afectación es incierto. Se espera una menor recuperación funcional de los pacientes que presentan peor condición motriz en el momento que inician el tratamiento rehabilitador<sup>105</sup>.

Los enfoques convencionales, de las áreas de Terapia Ocupacional y Fisioterapia, para el tratamiento de la hemiparesia severa crónica están dirigidos a las movilizaciones articulares pasivas para preservar los rangos articulares y la flexibilidad de la extremidad afecta<sup>106</sup> o a compensar la disfunción a través del entrenamiento del brazo menos afecto en ejercicios orientados a tareas utilizando una sola mano<sup>107</sup>. Aunque la movilidad pasiva puede estimular las vías motoras<sup>108</sup> y la compensación puede aportar cierto grado de autosuficiencia<sup>107</sup>, la ausencia de movimientos auto-inducidos y el no uso de la extremidad afecta puede conducir a una disminución de su representación sensoriomotora en los circuitos neuronales disponibles a largo plazo<sup>109</sup> y, por consiguiente, disminución de las posibilidades de mejora clínica, un efecto que se conoce como el aprendizaje del no uso<sup>107, 110</sup>.

Se han propuesto diferentes intervenciones terapéuticas para superar el declive neuronal causado por este daño, a través de la modulación de la excitabilidad del circuito motor cortical en ausencia de movimiento<sup>111</sup>.

La imaginación motora es la ejecución mental de un movimiento sin respuesta ni activación muscular<sup>112</sup>, se ha demostrado que induce un reclutamiento espacial y temporal de áreas corticales motoras que refleja la modulación producida durante la práctica motora real<sup>112-114</sup>. Curiosamente, la imaginación motora no está restringida a personas con alguna función residual y, a diferencia de las terapias de movilización pasiva, incorpora el manejo voluntario<sup>112</sup>. Aunque su aplicación en la disfunción severa en pacientes con ictus crónico ha revelado mejoras prometedoras<sup>115</sup>, el ictus puede afectar en la habilidad para entender y practicar diferentes aspectos de la imaginación motora, una técnica que es intrínsecamente compleja<sup>116</sup>.

La terapia de espejo, por otro lado, es una intervención basada en la focalización de la mirada en el reflejo de los movimientos del brazo sin paresia en un espejo que se sitúa en medio del plano

sagital del paciente, como si fueran producidos por el lado afecto<sup>117</sup>. Con esta terapia se puede superar la dificultad para imaginar el movimiento mientras se modula de manera similar la actividad de la corteza motora primaria (M1). En varios estudios se ha evidenciado un aumento de la excitabilidad de M1 o aumento de la activación ipsilateral, aunque los hallazgos son algo inconsistentes<sup>118</sup>. Si bien, la terapia de espejo ha demostrado ser efectiva para la mejora de la función motora en pacientes con ictus crónico con afectación leve a moderada<sup>119, 120</sup>, su efecto en pacientes con ictus y afectación severa está limitada a un pequeño cambio en la sensación táctil<sup>121</sup>.

La capacidad de la imaginería motora y la terapia de espejo para modular la actividad cerebral en el hemisferio ipsilesional está apoyado por la teoría del sistema de las neuronas espejo<sup>122</sup> y sugiere que estas intervenciones podrían ser funcionalmente similares a la preparación y ejecución de los procesos motores<sup>123</sup>. Por otra parte, el empleo de la realidad virtual (RV)<sup>124</sup> incorpora la capacidad para proporcionar estimulación multimodal controlada en uno o más canales sensoriales<sup>125</sup>, lo que ha motivado también su uso en la imaginería y en la observación motora<sup>126-128</sup>. Su capacidad para habilitar la interacción del usuario en tiempo real con figuras o símbolos que no requieren movimiento real es especialmente interesante para permitir la participación de personas con discapacidades graves de la función de la extremidad superior en tareas activas y cerrar el ciclo de interacción-estimulación<sup>129</sup>.

Estos métodos, utilizados individualmente, han demostrado evidencia científica que garantiza su efectividad en ciertas patologías motoras. Sin embargo, para pacientes con severa o completa discapacidad funcional del MMSS, existen pocas opciones con efectividad real<sup>130, 131</sup>. En este caso, frecuentemente se utilizan las terapias robóticas<sup>129, 132</sup>.

## **1.8 NEUROMODULACIÓN: TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA**

La estimulación cerebral no invasiva hace referencia a técnicas como la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) y la Estimulación Transcraneal de Corriente Directa, más conocida como

tDCS por sus siglas en inglés (*Transcranial Direct Current Stimulation*). Ambas, tienen un mecanismo de acción similar, provocando la despolarización de las neuronas en la corteza cerebral, generando y propagando un potencial de acción que se extiende a través de las redes neuronales existentes<sup>133, 134</sup>.

### **1.8.1 Estimulación Magnética Transcraneal (EMT)**

La EMT utiliza el principio de inductancia de Faraday, en el que un pulso de corriente eléctrica fluye a través de una bobina de alambre de cobre, de aproximadamente un centímetro de diámetro y más de un metro de largo, para transportar la corriente desde el generador de pulsos hasta la bobina estimuladora que no permite ningún contacto eléctrico entre el paciente y el estimulador<sup>135-137</sup>. Cuando el pulso pasa por la bobina estimuladora, genera un campo magnético en el cuero cabelludo de 1.5-2 Teslas y podría estimular neuronas a 2-3 cm del cráneo. Sin embargo, debido a las conexiones sinápticas intracerebrales, se pueden estimular regiones cerebrales más profundas<sup>138</sup>. El circuito básico de un estimulador magnético tiene una configuración para controlar la temperatura, la intensidad y la frecuencia del pulso. El dispositivo consiste en un condensador con un circuito de carga y descarga que utiliza un interruptor electrónico llamado thyristor que envía miles de amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación<sup>139</sup>. La corriente eléctrica necesaria para generar un campo magnético que estimule la corteza cerebral es de 7 a 10 kA, que se aplica en un pulso de aproximadamente 1ms de duración. Las propiedades biológicas del estímulo dependen de si el pulso es monofásico o polifásico<sup>139, 140</sup>.

Otro elemento importante es la bobina, que se coloca sobre la cabeza de la persona que va a recibir la estimulación. Puede ser de diferentes tamaños y formas. Todas están formadas por una o más bobinas de cable de cobre de 1cm de grosor y más de un metro de largo, que transporta la energía eléctrica desde el generador de pulsos hasta la superficie de las bobinas, cubiertas con un molde aislante. La más utilizada es la bobina circular y la bobina en forma de 8<sup>141, 142</sup>. La focalización y capacidad de penetración de los estímulos generados depende de la geometría de la bobina y el

tipo, orientación y nivel de actividad de las neuronas que se van a estimular. En general, la bobina en forma de 8 produce una estimulación más fuerte y focalizada que la circular<sup>134, 142</sup>.

Dependiendo de la intensidad y la frecuencia de la estimulación, hay diferentes tipos de EMT: de pulso simple, aplica un estímulo cada dos o tres segundos sobre una zona específica<sup>143</sup>; de pulsos pareados, puede aplicar estímulos a la misma o diferente intensidad desde la misma bobina y región del cerebro, o desde dos bobinas diferentes para estimular diferentes zonas<sup>144</sup>. Por último, EMTr puede ser de baja frecuencia (un estímulo por segundo, 1Hz) o alta frecuencia (más de 20 estímulos por segundo, a 5, 10 o 20Hz). La importancia del ajuste de la intensidad de la estimulación con EMT se encuentra en su poder de modulación de la excitabilidad neuronal. Por tanto, la baja frecuencia induce un efecto inhibitorio y la alta frecuencia provoca un efecto excitatorio<sup>144, 145</sup>.

### **1.8.2 Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS)**

En la tDCS una pequeña cantidad de corriente eléctrica directa, de entre 1 y 2 mA, se aplica en el cuero cabelludo con dos electrodos. La corriente eléctrica fluye de acuerdo a la ley de Ohm y despolariza o hiperpolariza células piramidales en su membrana basal dependiendo de la dirección de la corriente<sup>133</sup>. La tDCS induce pequeñas corrientes que no evocan potenciales de acción, pero cambian la actividad neuronal debido a los efectos acumulativos. A largo plazo, el efecto de la tDCS depende de la intensidad y la duración de la estimulación y ocurre a través de los mecanismos dependientes de la NMDA similares a la potenciación o depresión sináptica<sup>146</sup>.

El dispositivo consiste en set de electrodos metálicos o de goma conductora (ánodo y cátodo), una esponja que cubre el electrodo y un medio de contacto con electrolitos (solución salina, gel o crema conductora) para facilitar la distribución de la corriente en el cuero cabelludo<sup>147</sup>.

Ya que el tamaño y la forma del cráneo varía de persona a persona, es importante utilizar un sistema común para la localización de la posición de los electrodos. Hay varios métodos para abordar este problema: el sistema internacional 10-20 o 10-5, sistema de neuronavegación o la

colocación con la ayuda del registro de la actividad neurofisiológica. En la actualidad, el posicionamiento de los electrodos basado en la fisiología, sólo puede realizarse para la corteza motora y otras cortezas primarias, como, por ejemplo, la sensitiva<sup>148-150</sup>.

Considerando la intensidad y frecuencia de la estimulación, además de la tDCS, si la corriente tiene amplitud y frecuencia aleatoria (0.1 – 640Hz), estaríamos hablando de estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS). Por otra parte, si la corriente envía ondas con forma sinusoidales usando unos parámetros específicos de baja frecuencia (1, 10, 15, 30 y 45Hz), nos referimos a la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS)<sup>151</sup>.

La EMT y la tDCS han demostrado su capacidad para modular la excitabilidad cortical a través de la aplicación de un campo magnético o una corriente eléctrica de baja intensidad en el cuero cabelludo utilizando una bobina o electrodos empapados en solución salina, respectivamente. Cuando las aplicamos sobre M1 puede influir en la neuroplasticidad y causar efectos en el aprendizaje motor<sup>152</sup>, que pueden contribuir a la mejora de la función motora después del ictus<sup>153, 154</sup>. Mientras que la evidencia actual sugiere un potencial similar en la efectividad de ambas técnicas<sup>155, 156</sup>, los costes generales más bajos, los menores riesgos de seguridad, y el potencial para ser aplicada simultáneamente durante las sesiones de rehabilitación, apuntan a que la tDCS muestra mayor facilidad para la integración de la técnica en la clínica<sup>157</sup>. A diferencia de los resultados inconsistentes en etapas anteriores, la tDCS ha revelado resultados positivos en la mejora de la función motora del MMSS parético en pacientes con ictus crónico<sup>158-161</sup>. Curiosamente, la combinación de la tDCS y la terapia de espejo ha manifestado efectos adicionales en el rendimiento motor<sup>162</sup> y, del mismo modo, su combinación con la imaginación motora ha mostrado que no solo modula las conexiones neuronales del movimiento<sup>163-165</sup> también el rendimiento motor en tareas que implican al miembro superior<sup>166, 167</sup>. Por último, la suma de la tDCS a la observación motora y a la ejecución de tareas mediada por RV aumenta la mejora a nivel motor tras un ictus, que puede estar apoyado por un incremento a corto plazo de la facilitación corticoespinal<sup>168-170</sup>.



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## **HIPÓTESIS**

La intervención con tDCS combinada con RV basada en la observación de tareas motoras puede desencadenar respuestas activas conscientes, lo que origina beneficios sensitivo-motores y proporciona un marco de referencia factible para el tratamiento rehabilitador de individuos con ictus crónico y afectación severa de la funcionalidad de MMSS.

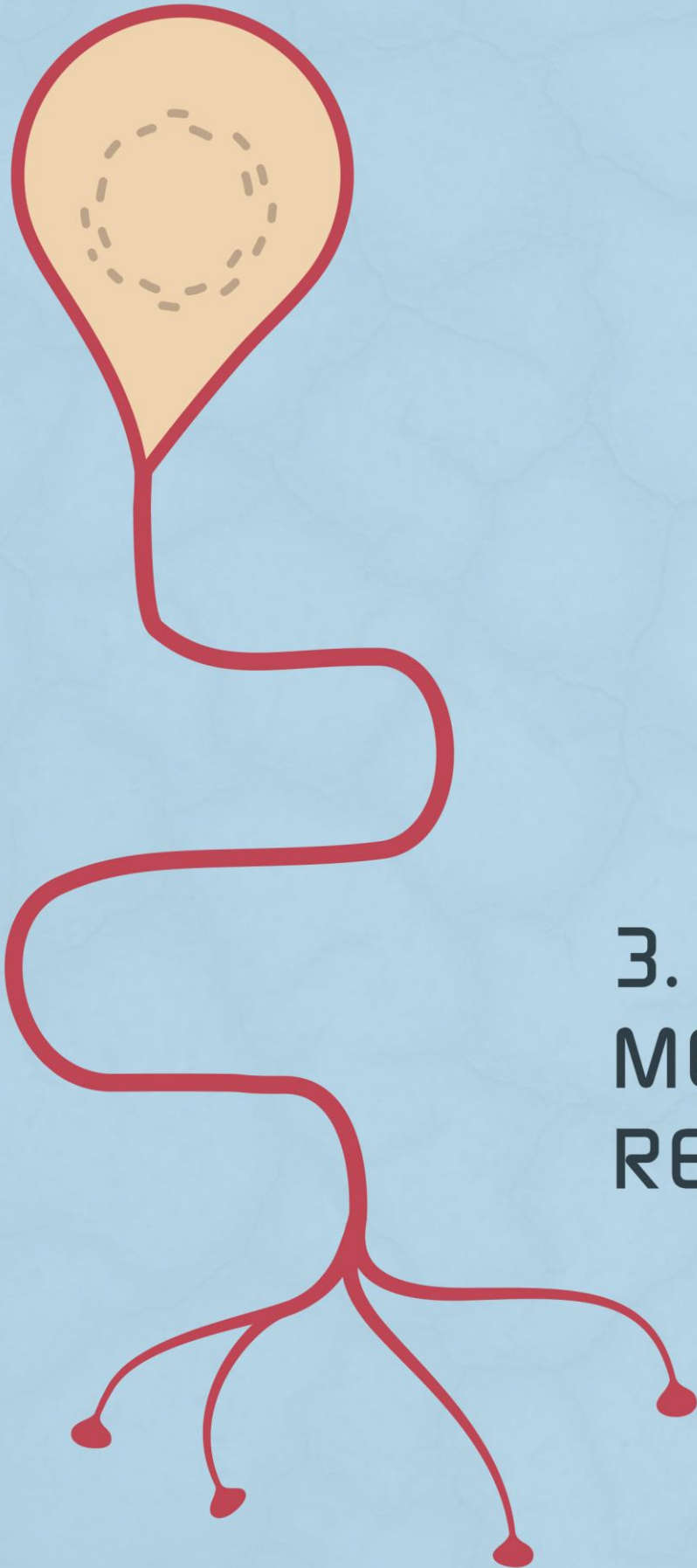
## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la efectividad de la combinación de tDCS y RV en la rehabilitación motora y sensitiva de MMSS en pacientes con afectación severa e ictus crónico en comparación con la terapia convencional.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Diseñar el sistema experimental de estimulación multimodal con tDCS y realidad virtual para la rehabilitación de miembro superior.
2. Verificar que el uso del sistema de estimulación multimodal es adecuado para pacientes con afectación sensitivo-motora severa de miembro superior por ictus de larga evolución.
3. Analizar si los factores demográficos pueden influir en la efectividad de la terapia de rehabilitación.
4. Analizar los parámetros de estimulación con tDCS y su influencia en los resultados.
5. Valorar los resultados sobre la función motora según la subescala de miembro superior de la Fugl-Meyer.
6. Analizar los parámetros de tiempo y habilidad funcional según la escala motora de Wolf Motor Function Test.
7. Estudiar el efecto de la terapia multimodal empleada en este estudio sobre el tacto, la propiocepción y la estereognosia según la Nottingham Sensory Assessment.





### 3. MATERIAL, MÉTODO Y RESULTADOS



### 3.1 MATERIAL Y MÉTODO

En este capítulo se describen los participantes, los materiales y el método empleados en este trabajo. Se incluirá cuando corresponda la referencia a los artículos científicos originales publicados como producto del estudio realizado. Cada una de las publicaciones está precedida por un breve resumen en castellano que facilita una revisión rápida de su contenido (ver Anexos I y II y III).

#### 3.1.1 Participantes

El reclutamiento de participantes se realizó en el Servicio de Neurorehabilitación del Hospital Vithas Valencia al Mar (Valencia, España) y en el Centro de Daño Cerebral Vithas Vinalopó (Elche, España). Los criterios de inclusión para la colaboración en el estudio fueron, primero, tiempo de evolución desde el ictus igual o mayor a seis meses; segundo, paresia severa de MMSS definida por el método Brunnstrom<sup>171</sup> en la fase I o II y una puntuación inferior a 19 en la subescala de MMSS de la escala de valoración Fugl-Meyer<sup>172</sup> (FMS); tercero, ausencia de cambios en la función motora de MMSS, descritas en las escalas anteriores, en los últimos dos meses; cuarto, capacidad para mantener la postura en sedestación durante al menos 60 minutos; y por último, una puntuación de 23 en la prueba de Mini-Mental State Examination<sup>173</sup> (MMSE). Por otro lado, se excluyeron los participantes que tenían, en primer lugar, marcapasos; segundo, implantes cerebrales u otros objetos metálicos, como por ejemplo, válvulas; tercero, dificultad en el lenguaje que pudiera obstaculizar la comprensión de las instrucciones, comprobándose a través del Mississippi Aphasia Screening Test<sup>174</sup> (MAST); cuarto, discapacidad visual severa; y finalmente, alteraciones emocionales o conductuales que impidieran la adecuada colaboración en el estudio.

De esta manera, durante el reclutamiento, de un total de 426 pacientes ambulatorios que asistían a un programa de Neurorehabilitación en los dos centros mencionados, únicamente 41 (9.6%) cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio. Los candidatos potenciales

fueron registrados en una lista e invitados de manera aleatoria a participar en el estudio hasta que se alcanzó el tamaño de muestra requerido. 32 pacientes aceptaron y se distribuyeron de manera aleatoria entre dos grupos: un grupo control y un grupo experimental. Un participante del grupo experimental tuvo problemas de salud no relacionados con el estudio y sólo asistió a una sesión en una semana, y otros dos, uno de cada grupo, fueron dados de alta y retirados del estudio, por lo que sus datos se excluyeron del análisis. Resultaron al final 29 pacientes, 15 en el grupo control y 14 en el grupo experimental.

### 3.1.2 Instrumentación

El equipo experimental consiste en un sistema interactivo de RV que proporciona feedback audiovisual y táctil cuando detecta una intención de movimiento por parte de la persona que lo está utilizando, a la vez que recibe estimulación cerebral continua con tDCS<sup>175, 176</sup>. El intento de movimiento propositivo se interpreta a través de la mirada, la actividad muscular residual y los movimientos. Para una descripción más extendida y detallada de las partes que componen el equipo y cómo funciona ver Anexo IV.

La mirada se estima a través de un dispositivo de *eye-tracking* de bajo coste, EyeX (Tobii Technology AB, Danderyd, Sweden). Este instrumento puede estimar el punto al que está mirando el usuario en una pantalla, basándose en los reflejos de luz infrarroja<sup>177</sup>, a una velocidad de fotogramas mínima de 30Hz en un rango de operación de 50 a 90 cm. La actividad muscular y el movimiento se registran utilizando un brazalete de bajo coste, Myo (Thalmic Labs, Kitchener, ON, Canada), que controla los gestos y los movimientos. Este dispositivo dispone de siete sensores de acero inoxidable de grado médico que rodean el brazo, que ofrecen una superficie de actividad electromiográfica<sup>178</sup> (sEMG) a 200 Hz, un giroscopio de tres ejes que recoge la velocidad angular a 50Hz, misma velocidad de aceleración del acelerómetro de tres ejes que también se incluye en el dispositivo. Los datos de actividad que se registran con el sEMG son

principalmente de los músculos braquiorradial, palmaris longus y de los flexores y extensores de los dedos de la mano.

La estimulación audiovisual se proporciona por medio de una pantalla de 15.6 pulgadas y dos altavoces integrados en un ordenador portátil. El feedback vibrotáctil se localiza en las articulaciones metacarpofalángicas de los dedos pulgar, índice y meñique, usando tres vibradores incrustados en una banda de velcro hecha a mano. Los transmisores vibran independientemente a  $200\pm 400$  Hz para simular colisiones con los elementos virtuales. tDCS se administra utilizando un sistema inalámbrico híbrido de ocho canales de EEG/tDCS, Starstim (Neuroelectronics, Barcelona, España), que incluye un gorro de neopreno de 39 posiciones donde se insertan los electrodos, basado en el sistema 10-10. Este sistema permite la transferencia de corriente, a través de electrodos de esponja empapados en solución salina, hasta 2mA, con una resolución de  $1\mu A$ .



Figura 6. Descripción del sistema experimental. La intervención proporciona estimulación visual y auditiva a través de una pantalla (a) y los altavoces del portátil (b); estimulación vibrotáctil (c) y tDCS (d). La interacción se realizó a través de la mirada detectada por un eye-tracking (e) y la actividad muscular se detectó por el sEMG (f)

La actividad en la que se basa la RV simula la tarea de recoger manzanas en un huerto. Una representación individualizada del participante se ubica en frente del árbol, donde una serie de manzanas aparecen en cuatro posibles localizaciones fijas, tanto en las ramas de la izquierda como de la derecha, desapareciendo tras unos segundos. El objetivo del ejercicio consiste en coger con la mano virtual representada en la pantalla, las manzanas que crecen secuencialmente en las ramas del árbol, antes de que aparezcan, mediante la realización o el intento de ejecución de movimiento con la extremidad parética. Específicamente, los participantes tienen que mirar fijamente las manzanas e intentar mover su brazo afecto como si estuvieran intentando alcanzar las manzanas virtuales con sus manos reales. Tienen diez segundos para coger la manzana, con un intervalo de tiempo de cuatro segundos desde que desaparece una manzana y vuelve a aparecer la siguiente.

Se considera que un intento es válido si los participantes miran fijamente la manzana durante dos segundos y son capaces de producir una actividad muscular, velocidad angular o aceleración mayor del 80% de sus valores máximos, como se registra durante la calibración inicial. Si esto ocurre, el sistema audiovisual proporciona un sonido “ganador” y una animación durante diez segundos que muestra cómo el brazo virtual se extiende hacia la manzana, la alcanza, se la lleva hacia la boca, la muerde varias veces (con su efecto sonoro correspondiente) y vuelve a colocar el brazo en la posición inicial. La estimulación vibrotáctil, por último, aparece cuando la mano agarra la manzana y con cada mordida.

Por otra parte, se considera un intento fallido si los participantes no logran realizar las tareas visuales, musculares o de movilidad que hemos referido. En este caso, el sistema audiovisual produce un efecto de sonido “perdedor”, pero no genera estimulación vibrotáctil. Si la actividad muscular o la movilidad superan los umbrales requeridos, aunque los participantes no fijen la mirada en la manzana, si no a otro punto, una animación de seis segundos muestra cómo el brazo virtual se extiende hacia ese punto y falla el intento. De lo contrario, los brazos virtuales permanecen quietos. Además de este feedback intrínseco, los participantes también reciben feedback extrínseco, que incluye el tiempo restante de la actividad, el registro del número de intentos realizados y el número de manzanas recogidas.



### 3.1.3 Procedimiento

Todos los participantes asistieron a un total de 25 sesiones de una hora de duración, administradas de tres a cinco veces por semana. Los del grupo control recibieron tratamiento de fisioterapia convencional, consistente en ejercicios de movilidad pasiva en aquellos segmentos donde no apareció movilidad activa, para reproducir movimientos de rango articular y muscular, además de elongación del tejido. En aquellas partes donde se detectó capacidad de movimiento activo residual, se animó a los participantes a realizar movimientos asistidos por los terapeutas.

Por su lado, los participantes del grupo experimental, combinaron 30 minutos de actividad con el sistema de estimulación multimodal que hemos descrito previamente, con 30 minutos de fisioterapia convencional, en ese orden. Al inicio de la sesión, un fisioterapeuta cualificado equipó a cada participante con el brazalete sEMG, la banda de estimulación vibrotáctil y el equipo de tDCS. Para realizar el ejercicio, el participante se encontraba sentado en una silla con la espalda apoyada en el respaldo y sus brazos sobre una mesa colocada frente a la silla. El ordenador portátil se situó aproximadamente a 50cm de la cabeza del participante y a 40 cm por debajo del nivel de los ojos. El *eye-tracker* estaba enfocado hacia los ojos, y dos electrodos de tDCS, con una superficie de 25cm<sup>2</sup> fueron empapados en solución salina. El electrodo correspondiente al ánodo se colocó sobre la M1 (C3 o C4 para paresia izquierda o derecha, respectivamente) y el cátodo sobre la corteza supraorbital contralesional (en Fp2 para la paresia izquierda o Fp1 para la derecha). La impedancia se mantuvo por debajo de 10 k $\Omega$  y el voltaje por debajo de 26 V. La intensidad máxima del estímulo se estableció en 2mA.

Tras la calibración de la coordinación del *eye-tracking* y los umbrales de actividad muscular y movimiento ajustados a las características de cada participante individualmente<sup>175</sup>, se iniciaron las sesiones. La estimulación con tDCS se realizó de manera ininterrumpida durante toda la sesión. Estas sesiones se llevaron a cabo en un área dedicada a la unidad de fisioterapia, donde un responsable supervisó todas las sesiones y evitó los movimientos compensatorios extremos, proporcionando una señal táctil para corregir los movimientos.

Un fisioterapeuta ajeno al sistema experimental dedicó una sesión previa a la intervención y una posterior para la valoración de las condiciones sensitivo-motoras de los participantes. Las funciones motora y sensitiva de las estructuras corporales se evaluaron a través de la subescala de MMSS de la escala FMS<sup>172</sup>, que fue la principal medida de resultado, y la Nottingham Sensory Assessment<sup>179</sup> (NSA). Por último, las actividades corporales fueron evaluadas en cuanto a los parámetros de tiempo y de habilidad funcional de la Wolf Motor Function Test (WMFT)<sup>180</sup>.

### **3.1.4 Análisis de datos**

Para determinar las diferencias estadísticamente significativas existentes entre los valores de las diferentes escalas se realizaron pruebas T de student para medidas repetidas, comparando los valores obtenidos en las valoraciones sensitivo-motoras antes de comenzar la intervención experimental y tras finalizar las 25 sesiones de nuestro protocolo. Para ello, como paso previo, se evaluó la normalidad de la distribución de los datos con el test Kolmogórov-Smirnov. La significación estadística se fijó en un p valor <0.05.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS Statistics software, versión 22 (IBM, Armonk, NY, USA).

## **3.2 RESULTADOS**

### **3.2.1 Participantes**

Durante el proceso de reclutamiento, de un total de 426 pacientes que asistían al programa de Neurorehabilitación, tal y como comentamos en el apartado de material y método, únicamente 41 cumplieron los rigurosos criterios de inclusión en el estudio. De ellos, aceptaron 32 pacientes, que se repartieron aleatoriamente en un grupo control y un grupo experimental. Tras excluir del análisis de resultados a 3 pacientes, la información obtenida de 29 pacientes, 15 en el grupo control y 14 en el grupo experimental, fue analizada para la obtención de resultados.

En el trabajo recogido en el Anexo III se estudian los resultados obtenidos tras la comparación entre ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de demografía (sexo y edad), datos clínicos (etiología, lado parético y tiempo de evolución del ictus) ni en las escalas de valoración clínica, al inicio. Sin embargo, la mejora suministrada por la intervención experimental fue significativamente mayor que la proporcionada por la terapia convencional. En contraste con los participantes del grupo control que mostraron mejoras limitadas, los pacientes incluidos en la intervención experimental demostraron un incremento consistente de la función motora de MMSS. En cuanto a la evaluación de la sensibilidad, no se encontraron diferencias entre el grupo experimental y el grupo control. Tras la intervención, se observó un efecto favorable a nivel táctil y de estereognosia, comparable entre ambos grupos.

No obstante, en este apartado de resultados de nuestro trabajo de Tesis Doctoral nos hemos detenido en la valoración pormenorizada de los datos incluidos en los pacientes del grupo experimental (Tabla 7), extendiendo la recogida de datos y el análisis a otras variables que nos parecen de gran interés como son la etiología y topografía de la lesión cerebral, el hemisferio parético o los resultados individualizados de las escalas sensitivas y motoras. Aspectos éstos que a nuestro juicio merecen una valoración más detallada y no recogida en ninguna de nuestras publicaciones por el momento.

De esta manera, hemos analizado con más detenimiento la muestra final de los pacientes tratados con la combinación de técnicas, que consistió en 11 varones y 3 mujeres, con una media de edad de  $57.6 \pm 6.9$  años y una media de tiempo de evolución de  $8.7 \pm 2.3$  meses. 6 pacientes sufrieron ictus de etiología hemorrágica y 8 de etiología isquémica.

Paciente	Edad	Sexo	Etiología	Localización (subtipo)	Extremidad afecta	Tiempo de evolución (meses)
1	54	H	Isquemia	PACI	Derecha	7
2	54	M	Isquemia	PACI	Derecha	7
3	63	H	Hemorragia	-	Izquierda	8
4	62	M	Hemorragia	-	Izquierda	10
5	40	H	Hemorragia	-	Izquierda	12
6	53	H	Isquemia	LACI	Izquierda	6
7	62	H	Isquemia	TACI	Derecha	7
8	53	H	Isquemia	PACI	Izquierda	8
9	66	H	Hemorragia	-	Derecha	10
10	61	H	Isquemia	PACI	Izquierda	10
11	63	M	Isquemia	LACI	Derecha	9
12	59	H	Isquemia	TACI	Izquierda	8
13	64	H	Hemorragia	-	Izquierda	6
14	53	H	Hemorragia	-	Izquierda	14

Tabla 7. Datos generales de los pacientes tratados con el sistema experimental

### 3.2.2 Función motora

Se detectaron cambios significativos en las medidas relacionadas con la función motora global del MMSS, tiempo de ejecución y habilidad funcional (Tabla 8).

	Valoración inicial	Valoración final	Significancia
<i>Fugl-Meyer Subescala</i>			T (p= 0,000)
<i>Extremidad superior</i>	9.50±5.11	14.79±7.37	
<i>Wolf Motor Function Test</i>			
<i>Tiempo (s)</i>	1653.0±208.9	1547.1±263.4	T (p= 0,013)
<i>Habilidad funcional</i>	8.86±11.77	11.07±13.04	T (p= 0,007)

Tabla 8. Efectos de la intervención experimental en la función motora de la extremidad superior

Paciente	FMS inicial	FMS final
1	14	19
2	13	18
3	11	18
4	10	19
5	15	28
6	16	16
7	9	10
8	15	23
9	0	5
10	5	10
11	12	17
12	6	17
13	3	3
14	4	4

Como comentamos anteriormente, los pacientes que recibieron 25 sesiones de una hora de tratamiento con el equipo experimental, mostraron una mejora consistente, corroborada por la escala FMS ( $p= 0,000$ ); y por el tiempo ( $p= 0,01$ ) y la subescala de habilidad funcional ( $p= 0,007$ ) de la escala WMFT, cuyos resultados individualizados, pre y post intervención, se encuentran en la Tabla 9 y 10, respectivamente.

Tabla 9. Resultados escala Fugl-Meyer pre y post intervención.

Estos cambios en la FMS también son significativos teniendo en cuenta la etiología de la lesión. En este sentido, se observa que los 8 pacientes con ictus isquémico tuvieron una mejoría significativa ( $p= 0,004$ ) mayor que los otros 6 con ictus hemorrágico ( $p= 0,04$ ) (Figura 7). En cambio, para la escala WMFT no encontramos diferencias significativas entre las dos etiologías.

En relación a la localización de los ictus isquémicos, se han recogido datos de 2 infartos lacunares (LACI), 2 infartos completos de la circulación anterior (TACI) y 4 infartos parciales de la circulación anterior (PACI). No se observaron diferencias valorables en cuanto al sexo en relación a los infartos lacunares, mientras que, en la interrupción de la circulación anterior, ya sea total o parcial, en nuestro grupo experimental, eran más frecuentes en varones que en mujeres.

Independientemente de la etiología, 9 de nuestros 14 pacientes presentaban lesión, hemorrágica o isquémica, en el hemisferio derecho. Se observó mayor efectividad del sistema experimental en cuanto a la función motora en los pacientes con lesión en el hemisferio derecho ( $p= 0,002$ ), en comparación con aquellos que tenían lesión en el hemisferio izquierdo ( $p= 0,028$ ) (Figura 8). Además, según la WMFT, estos pacientes también obtuvieron mejoría significativa en cuanto al tiempo de ejecución de movimientos ( $p=0,04$ ) y en la habilidad funcional ( $p=0,01$ ) con respecto al grupo de pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo.

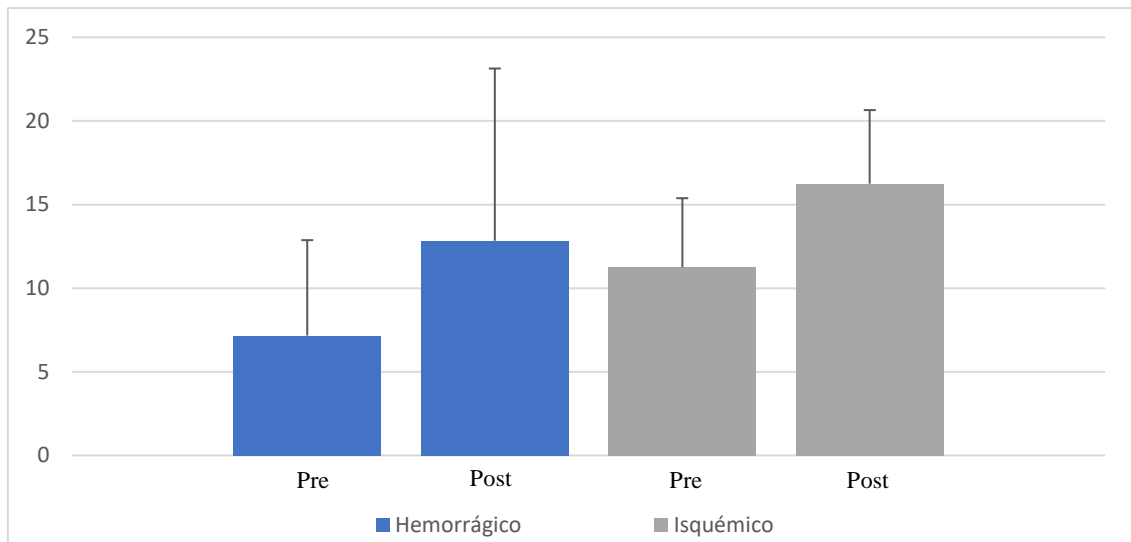


Figura 7. Relación entre las etiologías del accidente cerebrovascular y las puntuaciones de la escala Fugl-Meyer pre y post intervención con el sistema experimental.

El mayor intervalo de mejora lo encontramos en el paciente nº 5 (FMS= + 13 puntos). Varón de 40 años con 12 meses de evolución tras hemorragia temporoparietal (ver Anexo I). La diferencia principal con el resto de los pacientes es la edad, siendo el más joven de los participantes.

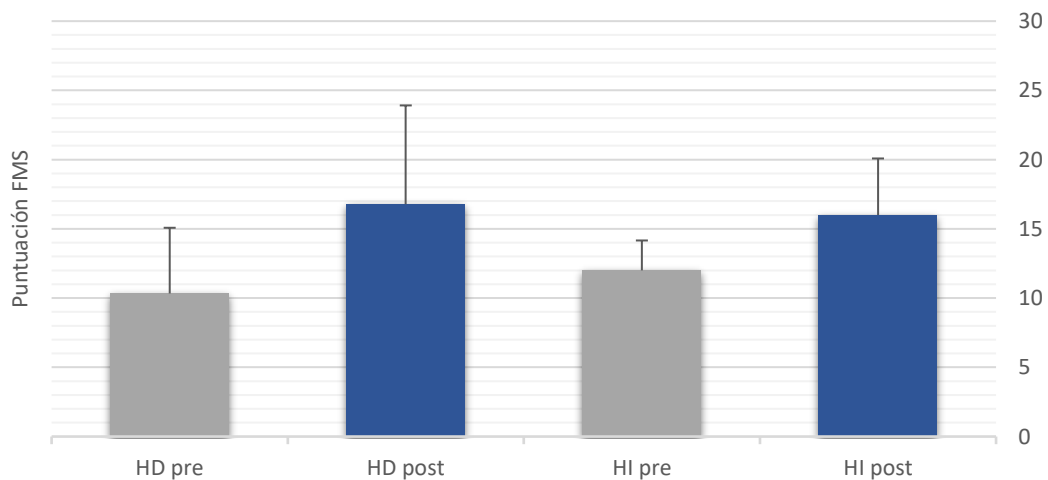


Figura 8. Resultados de la efectividad del sistema experimental en ambos hemisferios comparando los datos obtenidos según la escala Fugl-Meyer pre y post intervención. *HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo.*

Es importante destacar que 4 pacientes de los 14 (28.6%) no mostraron ninguna mejoría a nivel motor después de la intervención. Los cuatro son varones, dos de ellos con etiología isquémica y

dos hemorrágicos, de edades comprendidas entre 53 y 64 años y tiempo de evolución de 6 a 14 meses. Consideramos que no hay mejora funcional cuando no existe ningún cambio o esa mejoría es escasa (cambia sólo un punto), utilizando la FMS y confirmándose a través de la ausencia de modificaciones en las subescalas de tiempo y habilidad de la WMFT. No se observan diferencias demográficas o clínicas entre estos cuatro pacientes.

En cuanto al género, las tres mujeres del grupo, 2 de ellas con etiología isquémica y 1 hemorrágica, han mostrado una evolución en la escala motora FMS más favorable que los varones, con una media de 6 y 5 puntos, respectivamente.

<b>Paciente</b>	<b>Tiempo (seg) inicial</b>	<b>Tiempo (seg) final</b>	<b>Habilidad inicial</b>	<b>Habilidad final</b>
<b>1</b>	1564	1208	9	16
<b>2</b>	1544	1220	9	16
<b>3</b>	1800	1684	0	3
<b>4</b>	1800	1484	0	3
<b>5</b>	1100	980	25	28
<b>6</b>	1443	1444	15	15
<b>7</b>	1800	1800	0	0
<b>8</b>	1517	1489	39	44
<b>9</b>	1800	1800	0	0
<b>10</b>	1800	1578	13	16
<b>11</b>	1574	1572	14	14
<b>12</b>	1800	1800	0	0
<b>13</b>	1800	1800	0	0
<b>14</b>	1800	1800	0	0

Tabla 10. Resultados de la escala Wolf Motor Function Test pre y post intervención

### 3.2.3 Función sensitiva

Tras la valoración de la sensibilidad, no se encontraron diferencias significativas ni siquiera analizando los resultados de cada ítem de la NSA (tacto ligero, temperatura, pinchazo, presión, localización táctil, tacto bilateral simultáneo), por separado. Los datos recogidos en siete de los pacientes no son valorables debido a la ausencia de sensibilidad absoluta en la extremidad afectada. Únicamente en tres pacientes se pudieron recoger datos referidos a las puntuaciones de todas las subescalas.

Paciente	Tacto inicial	Tacto final	Prop. inicial	Prop. final	Estereog. inicial	Estereog. final	Total inicial	Total final
1	48	48	9	10	8	13	65	71
2	48	48	9	10	8	13	65	71
3	6	7	1	1	-	-	7	8
4	6	7	1	1	-	-	7	8
5	12	18	2	2	-	-	14	20
6	48	48	12	12	12	11	72	71
7	40	39	5	5	-	-	45	44
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 11. Resultados de la escala de sensibilidad de Nottingham pre y post intervención. *Prop.*: propiocepción; *Estereog.*: estereognosia





## 4. DISCUSIÓN



En los últimos años, se han propuesto numerosos métodos para intentar mejorar, generalmente, la discapacidad motora tras el DCA, principalmente en las alteraciones causadas por ACV. Actualmente, no hay duda sobre la efectividad de la rehabilitación y hay un consenso sobre los factores que contribuyen a conseguir un mayor rendimiento, como la intervención precoz o el abordaje interdisciplinar<sup>181, 182</sup>. Para este propósito, se han aplicado las terapias más tradicionales, como Bobath<sup>183</sup>, Brunnstrom<sup>171</sup> o la facilitación neuromuscular propioceptiva<sup>184</sup> (FNP). Por otra parte, el aumento de la importancia de la neuroplasticidad y los cambios en la actividad cerebral producidas por las técnicas de rehabilitación, han conducido a la recuperación funcional a través de otros caminos que van más allá del reacondicionamiento o la recuperación física. De este modo, el objetivo de la actividad pasa de ser la extremidad lesionada a ser el propio cerebro. Así, surgen las técnicas que buscan sincronizar la actividad cerebral con la función motora.

En el enfoque terapéutico que se realiza en este trabajo, el cerebro recibe feedback audiovisual y táctil en tiempo real (neurofeedback) con el propósito de que la rehabilitación sea más efectiva. La activación de la función motora y sensitiva, está provocada por las neuronas espejo<sup>185, 186</sup>. Esto estimula la plasticidad cerebral, que busca reconectar o crear nuevas conexiones neuronales capaces de mitigar las disfunciones motoras, compensando los déficits causados por el ictus de manera más rápida. Hay estudios que justifican que estas asociaciones también guían al paciente a obtener mayor motivación<sup>130, 187</sup>, lo que refuerza y favorece la rehabilitación neurológica.

La aplicación terapéutica de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva para la rehabilitación motora tras el ictus está basada en el supuesto de la readaptación maladaptativa entre las interacciones interhemisféricas después del accidente cerebrovascular, que impide la función motora debido a un aumento de la inhibición transcallosa del hemisferio contralesional al hemisferio ipsilesional, interfiriendo así con

la reorganización cortical<sup>188</sup>. La correcta reorganización cortical ocurre en respuesta al movimiento activo o proactivo de la extremidad afecta, hecho que no es posible en los casos de paresia severa<sup>103, 104</sup>. El mecanismo de la tDCS consistiría en reducir la hiperactividad del hemisferio contralesional para liberar al hemisferio ipsilesional, permitiendo una correcta reorganización cortical y un mayor grado de recuperación funcional<sup>131, 189</sup>. No obstante, se necesitan más investigaciones para definir las variables, como la localización, la dosis de estimulación y las bases fisiopatológicas individualizadas. La especificación de estas variables podría permitir la integración segura, eficaz y potencialmente amplia de la tDCS en terapias de rehabilitación clínica<sup>189</sup>.

Desde nuestra perspectiva, parece evidente que la asociación de diferentes técnicas, para el tratamiento de miembro superior, que tienen diferente mecanismo de acción, podría proporcionar ventajas para la recuperación funcional<sup>175</sup>. Sin embargo, hay pocos estudios que establecen la posible efectividad de su combinación o, simplemente, la falta de evidencia científica clara. Así, como vemos, Celnik et al.<sup>190</sup> sugiere que la combinación de tDCS anodal junto con estimulación de nervios periféricos podría facilitar los efectos beneficiosos en comparación con cada técnica aplicada individualmente. Carneirao et al.<sup>130</sup> incorpora tDCS y terapia robótica para la rehabilitación de pacientes en estadio subagudo del ictus. En ese estudio, se aplicaron tres tipos diferentes de tDCS (catodal, anodal y estimulación placebo), pero no se observaron cambios significativos entre los grupos. Por su parte, Lee et al.<sup>191</sup> combinaron estimulación cerebral con tDCS catodal y un entrenamiento de brazo utilizando realidad virtual, lo que podría añadir beneficios a la recuperación funcional del miembro superior tras ictus sobre los ya logrados con la intervención de cualquiera de las técnicas solas. En este caso, los mecanismos de acción son complementarios, la tDCS suprimiría la hiperexcitabilidad contralesional y la realidad virtual modularía la reorganización cortical.

No hay duda de que los estudios publicados tras la aplicación de tDCS con o sin tratamiento adicional presentan efectos positivos para la rehabilitación de pacientes con ictus de larga evolución (ver Anexos I y II). En este sentido, para mejorar la evidencia sería necesario ampliar el número de ensayos clínicos aleatorizados de calidad evaluable para evitar sesgos, aumentando el tamaño de la muestra de pacientes con similar etiología y localización de la lesión; usando los mismos parámetros de estimulación en las distintas lesiones y comparando la aplicación de la tDCS con las técnicas convencionales de rehabilitación neurológica para analizar y diferenciar la efectividad de ambas objetivamente.

Por otra parte, no podemos olvidar las posibilidades de asociar estas técnicas con otras terapias encaminadas a la recuperación neurológica en diferentes situaciones clínicas, tanto en daño cerebral agudo como crónico. Como ya hemos señalado, numerosas publicaciones apuntan a la efectividad de las asociaciones de técnicas con perfil neuromodulador. La asociación de la tDCS con una técnica complementaria, puede tener efectos sinérgicos que podría contribuir a un mayor beneficio en la rehabilitación de miembro superior que la aplicación de cada de una de ellas por separado. Así, el primer estudio, citado anteriormente llevado a cabo por Lee et al.<sup>191</sup> utiliza la tDCS y RV con una muestra de pacientes en estadio subagudo post-ictus, corrobora la mejora funcional en miembro superior también detectada en estudios de Viana et al.<sup>192</sup> y en el primer artículo de este trabajo (Anexo I)<sup>175</sup> donde se recogen pacientes con ictus crónico. Esto es interesante porque 6 meses después de sufrir un daño cerebral, la recuperación espontánea es improbable<sup>103, 104</sup>. De otra manera, Dehem et al.<sup>193</sup> estudiaron la efectividad de la combinación de tDCS con terapia robótica en una sola sesión para la rehabilitación de brazo parético en pacientes con ictus crónico, cuyos resultados mostraron cambios ligeramente relevantes. Además, Triccas et al.<sup>194</sup>, concluyen que el uso de esta

combinación de técnicas es más efectivo en la fase subaguda del ictus que en la crónica. Así pues, para recuperar la funcionalidad del tipo de pacientes que tratamos en este estudio, aunque la robótica favorezca la amplitud del rango articular, el tratamiento es más pasivo que en la terapia con RV.

En la revisión de los artículos seleccionados en esta tesis, consideramos que existen algunos factores que podrían influir en la efectividad de la tDCS en cualquiera de sus variantes: anodal, catodal o dual.

En primer lugar, las variables demográficas como la edad del paciente y el sexo, así como la etiología, el tiempo de evolución y la localización de la lesión, son factores para recalcar. Hoy en día, es aceptado que el ictus es la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en hombres, además de la primera causa de discapacidad en el adulto<sup>195</sup>. Es una información que se reúne, generalmente, en todos los estudios, pero sólo una minoría menciona que sería importante tenerlos en cuenta para valorar la mayor o menor efectividad de la técnica, aunque ninguno establece un análisis más específico<sup>196-200</sup>.

En cuanto a los datos que se refieren a la patología, se ha observado que hay una controversia en relación a los límites de tiempo que definen el tipo de ictus por el tiempo de evolución. Algunos consideran agudos hasta las dos semanas tras la lesión<sup>196, 197</sup>, subagudo entre dos semanas y seis meses<sup>191, 194, 198-201</sup>, y crónico, desde las ocho semanas o desde los seis meses después del ictus<sup>192, 194, 200-204</sup>. Sin duda esta variable posee una mayor dificultad para comparar los resultados, así que sería necesario estandarizar estos conceptos básicos y desarrollar estudios con pacientes que están claramente en la misma etapa de evolución, con el fin de obtener resultados más valiosos.

Relacionado con la técnica de estimulación, se observa que no se utiliza ningún protocolo estandarizado para el uso de la tDCS en términos de intensidad, número de sesiones y

posición de los electrodos. Hay un desacuerdo entre cuál es el mejor tipo de estimulación o posición de los electrodos en cada situación para lograr los mejores resultados y mantener los beneficios a largo plazo.

Para establecer un adecuado protocolo de estimulación, sería necesario tener en cuenta que el mecanismo de reorganización cortical tras sufrir un ictus es un proceso dinámico que difiere según la localización de la lesión, el tiempo de evolución y la severidad del daño<sup>205</sup>. Este proceso neuroplástico no siempre facilita la recuperación motora. De hecho, podría haber consecuencias maladaptativas que podrían interferir con la recuperación espontánea en la fase aguda y subaguda<sup>206</sup>. La excitabilidad contralesional comienza una semana después del ictus y dura hasta los 4 meses<sup>207</sup>. En el caso de la corteza sensoriomotora primaria (S1M1), como se puede observar en un estudio con resonancia magnética funcional<sup>208</sup>, muestra la evolución de la activación del hemisferio contralesional 20 días tras el inicio del ictus, a la hiperactivación del hemisferio ipsilesional 4 meses más tarde, simultáneamente con la recuperación. En los casos más severos, hay una hiperactivación de los dos hemisferios al mismo tiempo.

Sería necesario estudiar la duración de los efectos de la tDCS, valorando el mantenimiento y el pronóstico de la mejora neurológica a lo largo del tiempo. Tanto como analizar el cambio en la excitabilidad cortical utilizando protocolos estandarizados. De esta manera, se podría respaldar esta técnica con evidencia científica. Así, para reestablecer el equilibrio interhemisférico, parece apropiado aplicar un protocolo de estimulación con tDCS dual<sup>204,209</sup>. Por otra parte, la evidencia indica que se obtiene un mayor efecto con estimulación cerebral no invasiva tipo tDCS dual en pacientes en la fase crónica del ictus<sup>192,202,204</sup>; con el uso de la tDCS catodal en hemisferio sano en pacientes subagudos<sup>175,191,198,199,210</sup>; y no se han encontrado diferencias entre los resultados de estimulación con tDCS anodal o catodal en la fase aguda<sup>196,197</sup>. La realización de pruebas

de neuroimagen (fMRI, PET) y estudios electrofisiológicos (EEG) podría ayudar a conocer el estado de activación cerebral y ser capaces de elegir qué tipo de estimulación es la más apropiada de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión.

Con respecto a la intervención realizada en este estudio experimental, la mejora de la función motora detectada tras la valoración realizada con la escala Fugl-Meyer, está apoyada por intervenciones similares que combinan tDCS y RV en sujetos con ictus agudo y leve, que exponen cambios de hasta 10 puntos<sup>191,192</sup> en los mismos aspectos experimentados en nuestros participantes, pero más llamativa. En este progreso debería resaltarse el tiempo de evolución de la lesión y la severidad de la discapacidad, dado que ambos atributos pueden limitar los beneficios esperados en la actividad corporal detectada post-ictus<sup>105,211</sup>. Evidenciado por la escala motora de Wolf (WMFT), las mejoras en el rendimiento del tiempo y la habilidad funcional no están respaldadas solamente por publicaciones anteriores, sino que exceden los valores obtenidos en sujetos con déficits leves en la fase aguda post-ictus<sup>192</sup>. Aunque el notable progreso de los participantes en nuestro estudio podría explicarse por su mayor margen de mejora, como presentaban afectación funcional severa, debe tenerse en cuenta que esta gravedad en la función motora es también el peor factor pronóstico para la recuperación de la funcionalidad de miembro superior<sup>105</sup>. El aumento general de la función motora tras la intervención combinada de tDCS y RV está también reafirmada por estudios previos sobre la eficacia de ambas técnicas, tDCS<sup>202,212,213</sup> y RV<sup>124,126</sup> aplicadas de manera individual. Curiosamente, los beneficios adicionales se han demostrado cuando se combinan<sup>191</sup>, como en este trabajo, que se ha realizado para facilitar la excitabilidad corticoespinal<sup>170</sup>. La ausencia de cambios motores en cuatro de nuestros pacientes, no respondedores a la intervención, es poco probable que esté relacionada con factores demográficos o clínicos, al igual que no se encontraron diferencias en ninguna variable para explicar la efectividad



de la intervención. Especulamos que la ineffectividad de la intervención en estos participantes podría explicarse más bien por una posible pérdida de la integridad del tracto corticoespinal. Una interrupción patológica del tracto podría haber afectado anatómicamente a la conectividad de la materia blanca<sup>214</sup>, que como consecuencia afecta a la función motora. En esta línea, se ha demostrado que la ratio de número de fibras tiene una correlación significativa con la función motora, lo que es, curiosamente, más fuerte en la fase crónica que en las fases tempranas<sup>215</sup>. Además, la integridad del tracto corticoespinal es el segundo mayor predictor para la recuperación de miembro superior<sup>105</sup>. Desafortunadamente, no se dispone de datos estructurales ni funcionales para verificar la integridad del tracto corticoespinal de los participantes o determinar los efectos de la intervención en la excitabilidad o reorganización cortical.

La leve mejoría en la sensación táctil y estereognosia mostrada tras la valoración sensorial de Nottingham en todos los participantes, podría ser debido al efecto de la movilización pasiva, administrada en los dos grupos, lo cual no fue detectado en la función motora. Se ha demostrado que la movilización pasiva provee de estimulación propioceptiva a las vías motoras<sup>108</sup>, pero ninguna induce rendimiento motor o plasticidad cortical con movimiento activo<sup>216</sup>. La ausencia de diferencias entre grupos puede ser explicada por la falta de especificidad de la intervención en dirección a la función sensitiva. El suministro de feedback háptico en forma de vibración puede haber contribuido positivamente en el aprendizaje motor, como efecto beneficioso de añadir otra modalidad sensitiva<sup>187</sup>, pero no tiene efectos sobre la función sensorial. A pesar de que se ha demostrado que la percepción táctil puede aumentarse viendo las partes del cuerpo durante la estimulación<sup>217</sup>, la atención principal ha estado dirigida al objetivo de aumentar el desempeño motor, a expensas de la integración sensorial, lo que podría haber advertido un mayor número de mejoras derivadas de las intervenciones experimentales.

Curiosamente, la atención hacia el tacto puede reclutar áreas corticales somatosensoriales, incluyendo la corteza somatosensorial primaria<sup>218</sup>. Sin embargo, el efecto de la terapia de espejo en sujetos con características comparables ha mostrado muy pocos efectos en la función sensorial, al igual que en la función motora<sup>121</sup>.

La relevancia clínica de los resultados de este estudio podría destacar basándose en las siguientes consideraciones: primero, todos los participantes estaban en la fase crónica post-ictus. La mejora detectada en su función motora varios meses tras ictus, donde la recuperación espontánea es improbable<sup>219</sup>, sostiene la efectividad de la intervención. Estudios previos sobre la efectividad de la combinación de tDCS y RV están centrados en la fase aguda post-ictus<sup>191,192</sup>, como consecuencia, son incapaces de aislar el margen de mejora. Segundo, los participantes también presentaban una discapacidad severa residual en la función motora de miembro superior, que como he citado previamente, representa el peor escenario para la recuperación funcional<sup>105</sup>. Tercero, la superación de la diferencia mínima clínicamente significativa de la mejora experimentada por los participantes que recibieron la intervención combinada de tDCS y RV no sólo apoya la relevancia de las ganancias, si no que podría cambiar el manejo clínico de este tipo de pacientes<sup>220</sup>. Cuarto, estudios preliminares con un protocolo parecido también demostró el mantenimiento de las ganancias en la función de miembro superior un mes después de la intervención<sup>175,176</sup>, además de buena aceptación<sup>175</sup>. Y, por último, la impresionante mejora detectada en este estudio cuestiona la existencia de unos fundamentos para la rehabilitación, donde los participantes no mostraron beneficios del tratamiento de rehabilitación física en los dos meses anteriores a la intervención. El progreso inexistente en este período puede reflejar una adaptación a la terapia en lugar de ser un indicativo de la disminución de la capacidad para mejorar. La inclusión en la

intervención experimental podría haberles ayudado a superar el estado de adaptación al modificar los parámetros de ejecución de tareas y añadir una nueva modalidad de tratamiento<sup>221</sup>.

La mejoría detectada en la función motora tras la intervención combinada de tDCS y RV, junto con su buena aceptación y el potencial para proporcionar beneficios a largo plazo<sup>175,176</sup>, podría apoyar su uso como una alternativa factible a las escasas opciones terapéuticas existentes para sujetos con ictus crónico con discapacidad severa en la función del miembro superior, que han demostrado tener una eficacia limitada en la función motora<sup>121</sup>, poca aceptación<sup>222</sup> y una demanda alta a nivel cognitivo<sup>223</sup>.





## 5. CONCLUSIONES



En relación con el objetivo específico número 1: **“Diseñar el sistema experimental de estimulación multimodal con tDCS y realidad virtual para la rehabilitación de miembro superior”**. El diseño del sistema multimodal planteado en el estudio que combina tDCS y realidad virtual es válido y de fácil aplicación para la rehabilitación de miembro superior.

En relación con el objetivo específico número 2: **“Verificar que el uso del sistema de estimulación multimodal es adecuado para pacientes con afectación sensitivo-motora severa de miembro superior por ictus de larga evolución”**. En nuestro estudio, el modelo descrito es útil y efectivo para la rehabilitación de miembro superior con afectación sensitivo-motora severa en pacientes con ictus, de etiología hemorrágica o isquémica, de larga evolución.

En relación al objetivo específico número 3: **“Analizar si los factores demográficos pueden influir en la efectividad de la terapia de rehabilitación”**. En el grupo de pacientes estudiados se constata una mejoría de 6 puntos de media en las mujeres con respecto a los 5 de media de los varones, independientemente de que los ACVs tengan origen isquémico o hemorrágico. En cuanto a la localización la lesión no se han observado diferencias valorables entre hombres y mujeres. No hay diferencia significativa en cuanto a la edad, aunque hay que destacar que los mejores resultados sobre la función motora los ha conseguido el más joven del grupo.

En relación al objetivo específico número 4: **“Analizar los parámetros de estimulación con tDCS y su influencia en los resultados”**. Los parámetros empleados para la aplicación de la tDCS han sido estandarizados para todos los pacientes independientemente de su etiología y localización de la lesión y se han mostrado eficaces en los resultados obtenidos sobre la función motora. El electrodo correspondiente al ánodo se colocó sobre la M1 (C3 o C4 para paresia izquierda o derecha, respectivamente) y el cátodo sobre la corteza supraorbital contralesional (en Fp2 para la paresia izquierda o Fp1 para la derecha). La estimulación se transfirió a través de dos electrodos de 25cm<sup>2</sup> de superficie con una intensidad máxima de 2mA e impedancias inferiores a 10 k $\Omega$  y voltaje por debajo de 26 V.

En relación al objetivo específico número 5: **“Valorar los resultados sobre la función motora según la subescala de miembro superior de la Fugl-Meyer”**. En cuanto a la etiología, se observan mejores resultados en la función motora de pacientes con ictus isquémicos que en hemorrágicos. Respecto a la localización de la lesión cerebral, se han comprobado diferencias significativas entre el hemisferio izquierdo y derecho: los pacientes con afectación del hemisferio derecho muestran mejores resultados en la escala que los que tienen lesión en el hemisferio izquierdo.

En relación al objetivo específico número 6: **“Analizar los parámetros de tiempo y habilidad funcional según la escala motora de Wolf Motor Function Test”**.

No se observan cambios significativos entre ACVs isquémicos y hemorrágicos. Por otro lado, dependiendo del hemisferio afecto, los pacientes con daño en el hemisferio derecho han obtenido mejoría valorable en los parámetros de velocidad de ejecución de movimientos y habilidad funcional, mientras que los resultados de los pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo no son valorables.

En relación al objetivo específico número 7: **“Estudiar el efecto de la terapia multimodal empleada en este estudio sobre el tacto, la propiocepción y la estereognosia según la Nottingham Sensory Assessment”**. No se han recogido cambios significativos en cuanto a la sensibilidad tras la intervención experimental.

CONCLUSION FINAL: Nuestro estudio demuestra que la terapia de asociación de tDCS y RV, aplicada según el sistema diseñado, muestra beneficios significativos en la rehabilitación de la función motora de miembro superior en un grupo de pacientes con ictus isquémico o hemorrágico de larga evolución. No obstante, se necesitan más estudios con una muestra más representativa para llegar a resultados con nivel de evidencia científica suficiente, en relación con la etiología y localización de la lesión, el tiempo de evolución del déficit, o los parámetros y aspectos técnicos



de la estimulación más adecuados, que en suma permitan establecer un protocolo estandarizado de aplicación de la tDCS, asociada o no a otras terapias complementarias.

Related to specific target number 1: **“To design the experimental multimodal system combining tDCS and virtual reality for upper limb rehabilitation”**. The systems’ pattern proposed that combines tDCS and virtual reality is available and easy to apply for the upper limb rehabilitation”

Related to specific target number 2: **“To verify whether the use of the multimodal stimulation system is suitable for patients with severe upper limb long-term sensorimotor impairment post stroke”**. In our study, the model described is useful and effective for upper limb rehabilitation in severe sensorimotor impairment in patients with long-term ischemic or hemorrhagic stroke.

Related to specific target number 3: **“To analyze demographic factors that can influence in rehabilitation therapy effectiveness”**. In the group of patients studied, there was a 6 points improvement on average in women compared to 5 in men, independently of the ischemic or hemorrhagic etiology. Regarding the topography, there is no significative differences between men and women. There is no significant difference in terms of age, although it should be noted that the best results on motor function have been achieved by the youngest.

Related to specific target number 4: **“To analyze the stimulation tDCS parametres and its influence on the results”**. The parametres used for tDCS stimulation have been standardized for all the patients regardless the etiology and lesion topography, showing effectives results on motor function. The electrode placed over M1 (C3 or C4 for left and right paresis, respectively) and the cathode on the contralesional supraorbital cortex (Fp2 for left paresis or Fp1 for right one). Stimulation was strained through two-25cm<sup>2</sup> electrodes, with a maximum intensity of 2mA, impedances below 10 k $\Omega$  and voltage below 26 V.

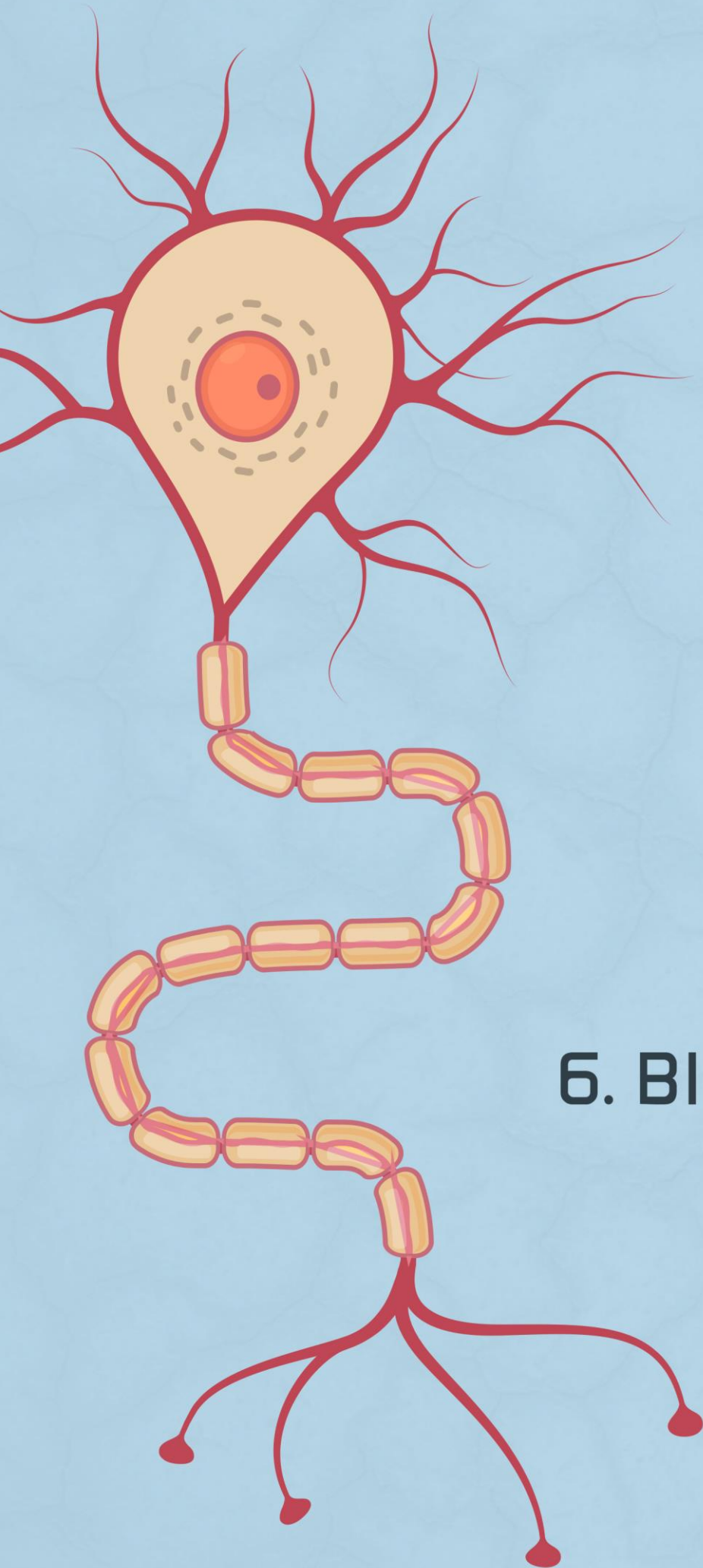
Related to specific target number 5: **“To evaluate the results on the motor function according to the Fugl-Meyer upper limb subscale”**. Regarding the etiology, better results are observed in the motor function of patients with ischemic stroke than in hemorrhagic ones. Respect to the brain injury location, significant differences have been found between the left and right hemispheres: patients with right hemisphere impairment show better results on the scale than those with left hemisphere damage.

Related to specific target number 6. **“To analyze parametres related to time and functional ability according to the Wolf Motor Function Test”**. No significant changes are found between ischemic and hemorrhagic strokes. On the other hand, depending on the affected hemisphere, patients with right hemisphere damage have achieved valuable improvement in execution speed of movements and functional ability, while the results from left hemisphere damage group are not assessable.

Related to specific target number 7: **“To research the multimodal therapy effect applied in this work, in touch, propioception and stereognosis with Nottingham Sensory Assessment”**. No significant changes have been found in terms of sensitivity after the experimental intervention.

FINAL CONCLUSION: Our study demonstrates that the combination of tDCS and VR, applied according to the designed system, shows significant benefits in upper limb motor function rehabilitation in a group of patients with ischemic or hemorrhagic long-term stroke. However, more studies which focus on etiology and topography, time since onset, or the parametres and technical aspects are needed in order to obtain results with a sufficient level of scientific evidence. Therefore, the development of a standardized protocol for tDCS application, associated or not to another complementary therapies, will improve the effectiveness of this technique.





## 6. BIBLIOGRAFÍA



1. World Health Organization. Constitution of the world health organization: chronicle of the world health organization. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 1946.
2. Castellanos-Pinedo F, Cid-Gala M, Duque P, Ramírez-Moreno JM, Zurdo-Hernández JM. Daño cerebral sobrevenido: propuesta de definición, criterios diagnósticos y clasificación. 2012; 54(6): 357-366.
3. De Noreña D, Ríos-Lago M, Bombín-González I, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárroz J. Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (I): atención, velocidad de procesamiento, memoria y lenguaje. 2010; 51(11): 687-698.
4. Esparza Catalán C, Abellán García A. Encuesta de Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD 2008). Primeros resultados [Internet]. Madrid: Portal Mayores, Informes Portal Mayores, nº 87; Fecha de publicación: 13/11/2008 [Consultado el 4 de junio 2019]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/pm-estadisticas-edad-2008-01.pdf>
5. Quezada García MY, Huete García A, Bascones Serrano LM. Las personas con Daño Cerebral Adquirido en España [Internet]. Federación Española de Daño Cerebral; 2011 [Consultado el 23 de junio de 2019]. Disponible en: [https://fedace.org/index.php?V\\_dir=MSC&V\\_mod=download&f=2016-9/26-16-4-11.admin.Informe\\_FEDACE\\_RPD\\_para\\_DDC-1.pdf](https://fedace.org/index.php?V_dir=MSC&V_mod=download&f=2016-9/26-16-4-11.admin.Informe_FEDACE_RPD_para_DDC-1.pdf)
6. Quezada, M. El Daño Cerebral Adquirido (DCA) en España: principales resultados a partir de la Encuesta EDAD-2008. Boletín del Observatorio Estatal de la Discapacidad. 2011; 3: 39-59.
7. Quezada García, MY. La situación de las mujeres con daño cerebral adquirido en España [Internet]. Federación Española de Daño Cerebral; 2019 [Consultado el 29 de junio de 2019] Disponible en: [https://fedace.org/index.php?V\\_dir=MSC&V\\_mod=download&f=2019-5/28-10-20-38.admin.Informe\\_DCA\\_Mujeres\\_corregido2.pdf](https://fedace.org/index.php?V_dir=MSC&V_mod=download&f=2019-5/28-10-20-38.admin.Informe_DCA_Mujeres_corregido2.pdf)
8. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2013; 380(9859): 2197-2223.
9. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva: World Health organization; 2018
10. Brea A, Laclaustra M, Eugenia E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. Clín Invest Arterioscl. 2013; 25(5): 211-217.
11. Gállego J, Herrera M, Jericó I, Muñoz R, Aymerich N, Martínez-Vila E. El ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia. Anales Sis San Navarra. 2008; 31 (supl. 1).
12. Parejo JA, Barrancas Aldana AP, Salazar Gómez LA. Ictus en paciente joven. Med Interna. 2016; 32(1): 9-26.

13. Díez-Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales. En: Castillo J, Álvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 1999. 43-54.
14. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del ictus. 1ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006. 1-23.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337: 1521-1526.
16. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke. 1990; 21: 637-676.
17. Arias Cuadrado A. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Galicia Clin*. 2009; 70: 25-40.
18. Guiu JM. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2008.
19. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. En: Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.22
20. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurol*. 2001; 33(5): 455-464
21. Más-Sesé G, Sanchis-Pellicer MJ, Tormo-Micó E, Vicente-Más J, Vallalta-Morales M, Rueda-Gordillo D et al. Atención a pacientes con estados alterados de conciencia en un hospital de pacientes crónicos y larga estancia. *Rev Neurol*. 2015; 60(6): 249-256.
22. Adams PH, Bendixen B, Kappelle J, Biller J, Lovess Gordon D, Marsh R. TOAST investigator: Classification of subtypes of acute ischemia stroke. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.
23. Tejada J. Guía de actuación clínica en el ataque isquémico transitorio. En: Díez-Tejedor E. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. 65-97.
24. Lacruz F, Herrera M, Bujanda E, Erro E, Gállego J. Clasificación del ictus. *Anales Sis San Navarra*. 2000; 23 (Supl. 3): 59-65.
25. Calleja AL, Arenillas JF. Historia natural y prevención del ictus aterotrombótico. En: Montaner J. Prevención del ictus isquémico. Barcelona: ICG Marge; 2008. 141-154.
26. Díaz Guzman J. Ictus cardioembólico: epidemiología. *Neurología*. 2012; 27(S1): 4-9.
27. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1987; 18(3): 545-551.
28. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982; 32: 871-876.



29. Roquer J, Rodríguez C, Gomis M. Association of Lacunar infarcts with small artery and large artery disease: a comparative study. *Acta Neuro Scand.* 2004; 110: 350.
30. Arboix A, Álvarez-Sabín J, Soler L. Ictus: clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología*; 1998; 13 (Supl. 3): 3-10.
31. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 558-562.
32. García Fernández MA, Bermejo J, Moreno M. Utilidad de las técnicas de imagen en la valoración etiológica y toma de decisiones en el paciente con ictus. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(11): 1119-1132.
33. Serena Leal J. protocolo de diagnóstico y atención del ictus en urgencias. *Medicine.* 2019; 12(70): 4124-4129.
34. Mendigaña Ramos M, Cabada Giadas T. Evaluación vascular en el código ictus: papel de la angiotomografía computarizada. *Radiología*; 2014; 57(2): 156-166.
35. Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*; 2008; 32(6): 282-295.
36. Santos Martínez AM, Vega Treto H, Cabrera Rendón N, Fernández Albán M. Hemorragia cerebral. *Invest Medicoquir.* 2016; 8(2): 241-262.
37. Macdonald RL, Schwizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017; 389(10069): 655-666.
38. Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. *Lancet*; 1992; 339: 656-658.
39. Acosta Rodríguez L, Mustelier Fernández C, Molero Segre M. Ictus hemorrágico. Comportamiento epidemiológico. *Rev cubana med.* 2002; 41(1): 7-11.
40. Woo D, Broderick J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin North Am.* 2002; 13: 265-279.
41. López Argüelles J, Rodríguez Carbajal AB, Sosa Águila LM, Rojas Fuentes JO, Pérez RA, Verdecia Fraga R. Factores relacionados con la mortalidad y las discapacidades en la hemorragia cerebral parenquimatosa espontánea. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2015; 5(1): 19-24.
42. Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*; 2003; 34: 2060-2065.
43. Rodríguez García PL, Rodríguez García D. Hemorragia subaracnoidea: epidemiología, etiología, fisiopatología y diagnóstico. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2011; 1(1): 59-73.
44. Ferro JM, Canhao P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol.* 2008; 255: 465-479.
45. Rabinstein AA, Lanzio G, Wijdicks EFM. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 504-519.

46. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [Consultado el 26 de junio de 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en)
47. Rigau Comas D, Álvarez-Sabín JJ, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borrás Pérez FX, Armario García P et al. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(19): 754-762.
48. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM et al. Risk factors. *Stroke*. 1997; 28(7):1507-1517.
49. Martínez-Vila E, Irimia P. Factores de riesgo del ictus. *Anales Sis San Navarra*. 2000; 23(Supl. 3): 25-31.
50. Alarco JJ, Álvarez-Andrade EV. Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular en adultos jóvenes: una revisión mundial. *Rev. Med. Panacea*. 2011; 1(1): 17-21.
51. Díez Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: Stroke Units are the key. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(Supl.2): 129-134.
52. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev neurol*. 2000; 30(5): 459-464.
53. Martínez Vila E, Irimia P. Challenges of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(Supl.2): 148-158.
54. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992; 4(3): 189-225.
55. Sanjuan Menendez E, Miñarro Agüero O, Dalmases Casulleras MG, Santana Roman KE, Giron Espot P. Hipotermia terapéutica en el ictus isquémico agudo. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2015; 42(1): 29-33.
56. Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17(Supl.1): 1-6.
57. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg*. 1984; 60(5): 883-908.
58. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994; 36(4): 557-65.
59. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(5): 485-490.
60. Herrera M, Gállego J, Muñoz R, Aymerich N, Zandio B. Reperfusion in acute ischaemic stroke: present and future. *Anales Sis San Navarra*. 2008; 31 (Supl.1): 31-46.
61. Manjo G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995; 146(1): 3-15

62. Jiménez del Río M, Vélez-Pardo C. La apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas: evidencias y controversias. *Rev Neurol*. 2001; 32(9): 851-860
63. Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contribution of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull*. 1998; 46(4): 281-309.
64. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15(2): 115-122.
65. Graham SH, Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21(2): 99-109
66. Rincon F, Mayer S. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(2): 94-100.
67. Brott T, Broderick J, Kithari R, Barsan W, Tomsick T, Sauwerbeck L et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997; 28(1): 1-5.
68. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am*. 2002; 13(3): 371-383.
69. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(3): 349-353
70. De Luis y García MJ, Negre Muñoz MC, Orozco Gómez ML. Hemorragia en el tronco del encéfalo. Una localización inusual de sangrado cerebral. *Gac. Int. Cienc. Forense*. 2012; (5): 83-97.
71. Broderick J, Adams H, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Health Association. *Stroke*. 1999; 30(4): 905-915.
72. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth*. 2007; 99(1): 102-118.
73. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2005; 352(2): 121-124.
74. Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo L, Rodríguez García D. Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea. *Neurología*. 2010; 25(5): 322-330.
75. Hanafy KA, Morgan SR, Fernández L, Schmidt JM, Claassen J, Lee K et al. Cerebral inflammatory response and predictors of admisión clinical grade after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2010; 17(1): 22-25.
76. Alberdi Odriozola F, Iriarte Ibararán M, Mendía Gorostidi A, Murgialdai A, Marco Garde P. Prognosis of the sequels after brain injury. 2009; 33(4): 171-181.

77. Luna-Lario P, Ojeda N, Tirapu-Ustárrroz J, Peña J. Impacto del daño cerebral adquirido en la integración comunitaria: reinserción laboral, discapacidad y dependencia dos años después de la lesión. *Rev neurol.* 2016; 62(12): 539-548.
78. Huertas Hoyas E, Pedrero Pérez EJ, Águila Maturana AM, García López-Alberca S, González Alted C. Predictores de funcionalidad en el daño cerebral adquirido. *Neurología.* 2015; 30(6): 339-346.
79. Polonio López B, Romero Ayuso DM. *Terapia Ocupacional aplicada al Daño Cerebral Adquirido.* 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
80. Duarte Oller E. *Nuevas perspectivas en la rehabilitación motora de la extremidad superior de pacientes con secuelas de infarto cerebral.* 1ª ed. Barcelona: Servicio de Medicina Física y Rehabilitación Hospital del Mar y l'Esperanza; 2007.
81. Lai SM, Studenski S, Duncan PW, Perera S. Persisting consequences of stroke measured by the stroke impact scale. *Stroke.* 2002; 33(7): 1840-1844.
82. Invernizzi M, Negrini S, Da SC, Lanzotti L, Cisari C, Baricich A. The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013; 49(3): 311-317.
83. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: Measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987; 50(6): 714-719.
84. Nakayama H, Stig Jørgensen H, Otto Raaschou H, Skyhøj Olsen T. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75(4): 394-398.
85. Cael C. *Anatomía funcional. Estructura, función y palpación del aparato locomotor para terapeutas manuales.* 1ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2013.
86. Calais-Germain B. *Anatomía para el movimiento. Introducción al análisis de las técnicas corporales.* 11ª ed. Barcelona: Editorial Los libros de la Liebre de Marzo; 2014.
87. Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. *Semin Neurol.* 2005; 25(4): 384-395.
88. Ward AB. Hemiplegic shoulder pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(8): 789.
89. Bolaños-Jiménez R, Arizmendi-Vargas J, Calderón-Álvarez Tostado JL, Carrillo-Ruiz JD, Rivera-Silva G, Jiménez-Ponce F. Espasticidad, conceptos fisiológicos y fisiopatológicos aplicados a la clínica. 2011; 12(3): 141-148.
90. Guirau L. *Manual de localización muscular en espasticidad.* 1ª ed. Barcelona: Ergon; 2013. 15-20p.
91. Brunnstrom S. *Movement Therapy in Hemiplejia: A neurophysiological approach.* New York: Harper and Row; 1970.

92. Carey LM, Lamp G, Turville M. The State-of-the-Science on Somatosensory Function and Its Impact on Daily Life in Adults and Older Adults, and Following Stroke: A Scoping Review. *OTJR*. 2016; 36(Supl.2): 27S-41S.
93. Doyle SD, Bennett S, Dudgeon B. Upper limb post-stroke sensory impairments: the survivor's experience. *Disabil Rehabil*. 2014; 36(12): 993-1000.
94. Murie-Fernández M, Carmona Iragui M, Gnanakumar V, Meyer M, Foley N, Teasell R. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: causes and management. *Neurología (English Edition)*. 2012; 27(4): 234-244.
95. García Chinchetru MC, Velasco Ayuso S, Amat Román C. Síndromes dolorosos en relación con el accidente cerebrovascular: dolor de hombro y dolor central. *Rehabilitación*. 2000; 34(6): 459-467.
96. Walsh K. Management of shoulder pain in patients with stroke. *Postgraduate Medical Journal*. 2001; 77(912): 645-649.
97. Hannan MA, Sabeka MM, Miah MBA. Shoulder hand síndrome in hemispheric stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333: e152-e214.
98. Pertoldi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome. *Eura Medicophys*. 2005; 41(4): 283-292.
99. Sveen U, Bautz-Holter E, Sørdring KM, Wyller TB, Laake K. Association between impariments, self-care ability and social activities 1 year after stroke. *Disabil Rehabil*. 1999; 21: 372-379.
100. Franceschini M, la Porta F, Agosti M, Massucci M. Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke?. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010; 46: 389-399.
101. Park Y, Chang M, Kim KM, An DH. The effects of mirror therapy with tasks on upper extremity function and self-care in stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(5): 1499-1501.
102. Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Cochrane overview: Interventions for improving upper limb function after stroke. *Stroke*. 2014; 12(11): CD010820.
103. Barker RN, Grill TJ, Brauer SG. Factors contributing to upper limb recovery after stroke: A survey of stroke survivors in Queensland Australia. *Disabil Rehabil*. 2007. 29(13): 981-989.
104. Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The Role of Task-Specific Training in Rehabilitation Therapies. *Top Stroke Rehabil*. 2005; 12(3): 58-65.
105. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2012; 26(4): 291-313.
106. Hunter SM, Crome P, Sim J, Pomeroy VM. Effects of Mobilization and Tactile Stimulation on Recovery of the Hemiplegic Upper Limb: A Series of Replicated Single-System Studies. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(10): 2003-2010.

107. Lum PS, Mulroy S, Amdur RL, Requejo P, Prilutsky BI, Dromerick AW. Gains in Upper Extremity Function After Stroke via Recovery or Compensation: Potential Differential Effects on Amount of Real-World Limb Use. *Top Stroke Rehabil.* 2009; 16(4): 237-253.
108. Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H, et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients: A positron emission tomography study. *Stroke.* 1999; 30(8): 1510-1516.
109. Lindberg PG, Schmitz C, Engardt M, Forssberg H, Borg J. Use-dependent up- and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21(4): 315-126.
110. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DMM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys.* 2006; 42(3): 241-256.
111. Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousmäki V, Hari R. Involvement of primary motor cortex in motor imagery: A neuromagnetic study. *Neuroimage.* 1997; 6(3): 201-208.
112. Mulder T. Motor imagery and action observation: Cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm.* 2007; 114(10): 1265-1278.
113. Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP. Kinesthetic but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res.* 2006; 168(1-2): 157-164.
114. Ziegler L, Schulte R, Gharabaghi A. Combined endogenous and exogenous disinhibition of intracortical circuits augments plasticity induction in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2019; 12(4): 1027-1040.
115. Sun L, Yin D, Zhu Y, Fan M, Zang L, Wu Y, et al. Cortical reorganization after motor imagery training in chronic stroke patients with severe motor impairment: A longitudinal fMRI study. *Neuroradiology.* 2013; 55(7): 913-925.
116. De Vries S, Tepper M, Feenstra W, Oosterveld H, Boonstra AM, Otten B. Motor imagery ability in stroke patients: the relationship between implicit and explicit motor imagery measures. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 790.
117. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror Therapy for Improving Motor Function After Stroke. *Stroke.* 2019; 50(2): e26-e27
118. Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on mirror therapy: A systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015; 29(4): 349-361.
119. Wu CY, Huang PC, Chen YT, Lin KC, Yang HW. Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94(6): 1023-1030.
120. Park JY, Chang M, Kim KM, Kim HJ. The effect of mirror therapy on upper extremity function and activities of daily living in stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27(6): 1681-1683.

121. Colomer C, Noé E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(-): 271-278.
122. Gatti R, Rocca MA, Fumagalli S, Cattysse E, Kerckhofs E, Falini A, et al. The effect of action observation/execution on mirror neuron system recruitment: an fMRI study in healthy individuals. *Brain Imaging Behav.* 2017; 11(2): 565-576.
123. Kimberley TJ, Khandekar G, Skraba LL, Spencer JA, Van Gorp EA, Walker SR. Neural substrates for motor imagery in severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2006; 20(2): 268-277.
124. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD008349.
125. Bermúdez I Badía S, Fluet GG, Llorens R, Deutsch JE. Virtual reality for sensorimotor rehabilitation post stroke: Design principles and evidence. *Neurorehabilitation Technology.* 2016; p573-603.
126. Colomer C, Llorens R, Noé E, Alcañiz M. Effect of a mixed reality-based intervention on arm, hand, and finger function on chronic stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2016; 13(1): 45.
127. Im H, Ku J, Kim HJ, Kang YJ. Virtual reality-guided motor imagery increases corticomotor excitability in healthy volunteers and stroke patients. *Ann Rehabil Med.* 2016; 40(3): 420-431.
128. Prochnow D, Bermúdez I Badía S, Schmidt J, Duff A, Brunheim S, Kleiser R, et al. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: Rehabilitation Gaming System. *Eur J Neurosci.* 2013; 37(9): 1441-1447.
129. Grimm F, Naros G, Gharabaghi A. Closed-loop task difficulty adaptation during virtual reality reach-to-grasp training assisted with an exoskeleton for stroke rehabilitation. *Front Neurosci.* 2016; 10: 518.
130. Bermúdez I Badía S, Cameirao MS, Duarte E, Fisoli A, Verschure PFMJ. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke.* 2012; 43(10): 2720-2728.
131. Hachisuka K, Matsushima Y, Ochi M, Oda T, Saeki S. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J Rehabil Med.* 2012; 45(2): 137-140.
132. Timmermans AAA, Lemmens RJM, Monfrance M, Geers RPJ, Bakx W, Smeets RJEM. Effects of task oriented robot training on arm function, activity and quality of life in chronic stroke patients: randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2014; 11: 45.
133. Kropotov JD. Transcranial Direct Current Stimulation. En: Kropotov JD. *Functional Neuromarkers for Psychiatry: Applications for Diagnosis and Treatment.* 1ª ed. London: Academic Press; 2016. 273-280.
134. Roche N, Geiger M, Bussel B. Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015; 58(4): 214-219.
135. Bayón M. Estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación del ictus. *Rehabilitación.* 2011; 45(3): 182-282.

136. Hallet M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000; 406(6792): 147-150.
137. O'Shea J, Wlsh V. Transcranial Magnetic Stimulation. *Current Biology*. 2007; 17(6): R196-R198.
138. Verdugo-Díaz L, Drucker-Colin R. Campos magnéticos: usos en la biología y la medicina. En: Túnez Fiñana I, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación: presente y futuro en neurociencias. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2013. 1-20.
139. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación Magnética Transcraneal: fundamentos y potencial de modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol*. 2008; 46(Supl.1): S3-S10.
140. Wagner T, Gangitano M, Romero R, Theoret H, Kobayashi M, Anshel D, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett*. 2004. 354(2): 91-94.
141. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014; 125(11): 2150-2206.
142. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015; 58(4): 208-213.
143. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117(8): 1699-1707.
144. Rossi S, Hallet M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Transcranial Magnetic Stimulation consensus group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120(12): 2008-2039.
145. Ackerley SJ, Stinear CM. Stimulating stimulation: can we improve motor recovery following stroke using repetitive transcranial magnetic stimulation?. *Physical Therapy Reviews*. 2010; 15(4): 302-308.
146. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000; 527: 633-639.
147. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(2): 1031-1048
148. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112(4): 713-719.
149. Santarnecchi E, Polizzotto NR, Godone M, Giovannelli F, Feurra M, Matzen L, et al. Frequency-dependent enhancement of fluid intelligence induced by transcranial oscillatory potentials. *Curr Biol*. 2013; 23(15): 1449-1453.
150. Woods AJ, Bryant V, Sacchetti D, Gervits F, Hamilton R. Effects of electrode drift in transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul*. 2015; 8(3): 515-519.
151. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES-tDCS: tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil*. 2011; 21(5): 602-617.



152. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, et al. Consensus: motor cortex plasticity protocol. *Brain Stimul.* 2008; 1(3): 164-182.
153. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain.* 2005; 128(3): 490-499.
154. Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, MacDonald H, McIntyre-Robinson A, Stinear CM. Primed physical therapy enhances recovery of upper limb function in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016; 30(4): 339-348.
155. Kubis N. Non-invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits.* 2016; 10(56): 1-10.
156. Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, Pradat-Diehl P, Marchand-Pauvert V, Katz R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015; 58(4): 220-224.
157. Tedesco TL, Burridge JH, Hughes AM, Pickering RM, Desikan M, Rothwell JC, et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(1): 946-955.
158. Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, Hurley K, Middlebrooks D, Guilkey KA. Metaanalysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J Hand Ther.* 2013; 26(2): 162-171.
159. Marquez J, van Vliet P, Mcelduff P, Lagopoulos J, Parsons M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): Does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *Int J Stroke.* 2015; 10(3): 306-316.
160. Grefkes C, Fink GR. Non invasive brain stimulation after stroke: it is time for large randomized controlled trials. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29(6): 714-720.
161. Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neuroeng Rehabil.* 2017; 14(1): 95.
162. Von Rein E, Hoff M, Kaminski E, Sehm B, Steele CJ, Villringer A, et al. Improving motor performance without training: the effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol.* 2015; 113(7): 2383-2389.
163. Matsumoto J, Fujiwara T, Takahashi O, Liu M, Kimura A, Ushiba J. Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. *J Neuroeng Rehabil.* 2010; 7(1): 27.
164. Tohyama T, Fujiwara T, Matsumoto J, Honaga K, Ushiba J, Tsuji T, et al. Modulation of event-related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation in a patient with severe hemiparetic stroke: A case report. *Keio J Med.* 2011; 60(4): 114-118.

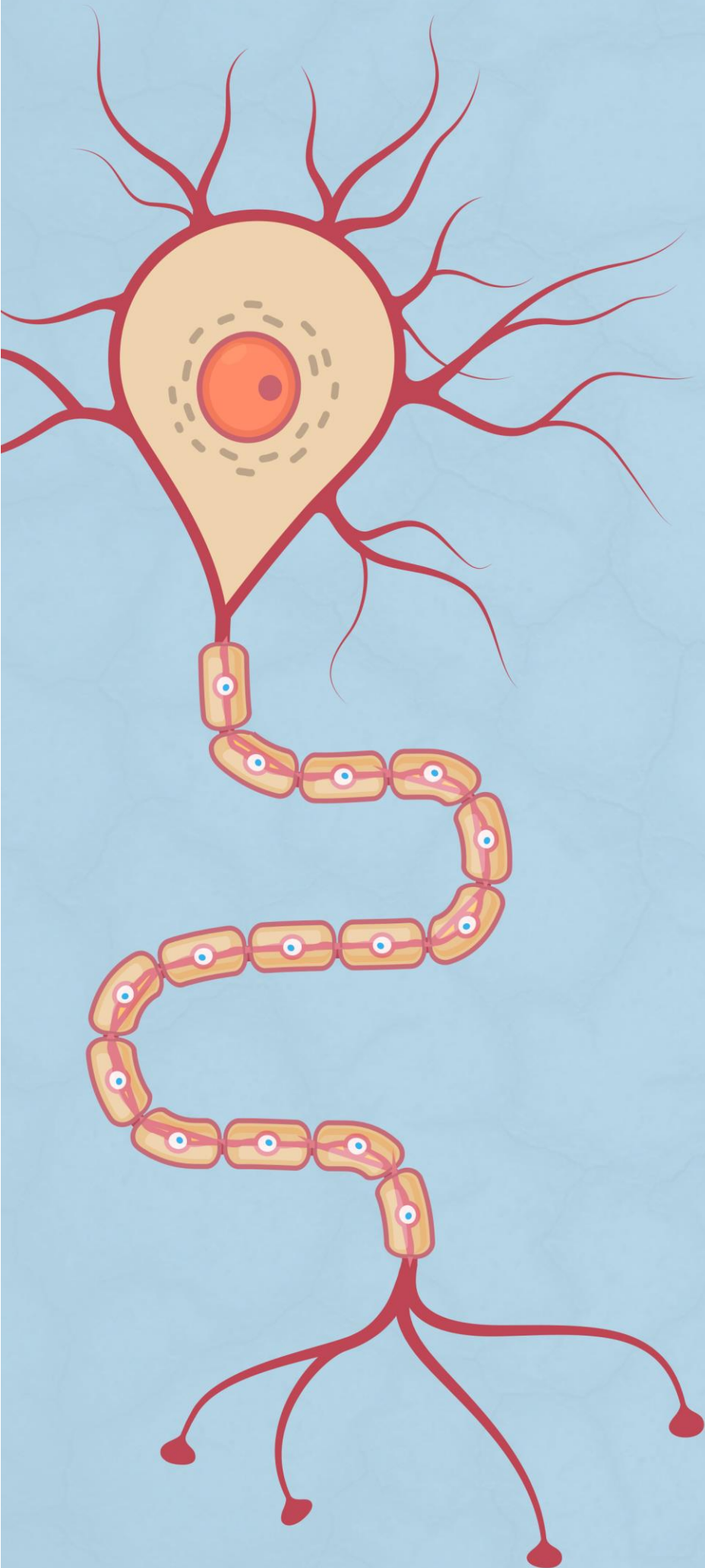
165. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhao L, Teo WP, et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(3): S79-S87.
166. Foerster A, Rocha S, Wiesiolek C, Chagas AP, Machado G, Silva E, et al. Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *Eur J Neurosci.* 2013; 37(5): 786-794.
167. Saimpont A, Mercier C, Malouin F, Guillot A, Collet C, Doyon J, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances the effects of motor imagery training in a finger tapping task. *Eur J Neurosci.* 2016; 43(1): 113-119.
168. Massetti T, Crocetta TB, da Silva TD, Trevizan IL, Arab C, CAromano FA, et al. Application and outcomes of therapy combining transcranial direct current stimulation and virtual reality: a systematic review. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2017; 12(6): 551-559.
169. Subramanian SK, Prasanna SS. Virtual reality and Noninvasive Brain Stimulation in Stroke: How Effective Is Their Combination for Upper Limb Motor Improvement? - A Meta-Analysis. *PM&R.* 2018; 10(11): 1261-1270.
170. Kim YJ, Ku J, Cho S, Kim HJ, Cho YK, Lim T, et al. Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects. *J Neuroeng Rehabil.* 2014; 11(1): 124.
171. Shah SK. Reliability of the Original Brunnstrom Recovery Scale Following Hemiplegia. *Aust Occup Ther J.* 1984; 31(4): 144-151
172. Fugl-Meyer A, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The poststroke hemiplegic patient – a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975; 7(1): 13-31.
173. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3): 189-198.
174. Romero M, Sánchez A, Marín C, Navarro MD, Ferri J, Noé E. Clinical usefulness of the Spanish version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validation in stroke patients. *Neurología (English Edition).* 2012; 27(4): 216-224.
175. Fuentes MA, Borrego A, Latorre J, Colomer C, Alcañiz M, Sánchez-Ledesma MJ, et al. Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Paradigm for Upper Limb Rehabilitation in Individuals with Restricted Movements. A Feasibility Study with a Chronic Stroke Survivor with Severe Hemiparesis. *J Med Syst.* 2018; 42(5): 87.
176. Llorens R, Borrego A, Latorre J, Alcañiz M, Colomer C, Noé E. A combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic stroke survivors with severe hemiparesis. En: *International Conference on Virtual Rehabilitation (ICVR).* IEEE; 2017. p.1-7.

177. Poole A, Ball L. Eye tracking in human-computer interaction and usability research: current status and future prospects. En: Encyclopedia of Human-Computer Interaction. 1ª ed. Pennsylvania: Idea Group, Inc; 2006.
178. Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA. Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: State of the art. *Clin Biomech.* 2009; 24(2): 122-134.
179. Lincoln NB, Crow JL, Jackson JM, Waters GR, Adams SA, Hodgson P. The unreliability of sensory assessments. *Clin Rehabil.* 1991; 5(4): 273-282.
180. Wolf SL, Catlin PA, Ellis M, Archer AL, Morgan B, Piacentino A. Assessing Wolf Motor Function Test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke.* 2001; 32(7): 1635-1639.
181. Begum S, Khalegue A, Nessa I. Rehabilitation of Stroke Patients – Effects of Early Intervention of Physical Therapy on Functional Outcome. *Bangladesh Journal of Anatomy.* 2009; 7(1): 62-67.
182. Clarke DJ, Forster A. Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team. *J Multidiscp Healthc.* 2015; 8: 433-442.
183. Claro IG, López Leiva MI. Application of Bobath Concept in patients who have suffered a stroke. *TOG.* 2015; 12(2): 18p.
184. Briggs WO, Hindle KB, Hong J, Whitcomb TJ. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF); Its Mechanisms and Effects of Range of Motion and Muscular Function. *Journal of Human Kinetics.* 2012; 31: 105-113.
185. Achayra S, Shukla S. Mirror neurons: enigma of metaphysical modular brain. *J Nat Sci Biol Med.* 2012; 3(2): 118-124.
186. Cho HY, Jung J, Kim K, Lee B. The effect of neurofeedback on brain wave and visual perception in stroke: a randomized control trial. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27(3): 673-676.
187. Rauter G, Riener R, Sigrist R, Wolf P. Augmented visual, auditory, haptic and multimodal feedback in motor learning: A review. *Psychon Bull Rev.* 2013; 20(1): 21-53.
188. Cohen L, Duque R, Mazzocchio R, Murase N. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol.* 2004; 55(3): 400-409.
189. Edwards DJ, Page SJ, Peters HT, Wortman-Jutt S. Moving Forward by Stimulating the Brain: Transcranial Direct Current Stimulation in Post-Stroke Hemiparesis. *Fron Hum Neurosci.* 2016; 10 (394): 8p.
190. Celnik P, Cohen LG, Dimyan M, Paik NJ, Vandermeeren Y. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke.* 2009; 40(5): 1764-1771.
191. Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014; 95(3): 431-438.

192. Viana RT, Laurentino GEC, Souza RJ, Fonseca JB, Silva Filho FM, Dias SN et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation*. 2014; 34(3): 437-446.
193. Dehem S, Gilliaux M, Lejeune T, Delaunois E, Mbonda P, Vandermeeren Y et al. Effectiveness of a single session of dual transcranial direct current stimulation in combination with upper limb robot-assisted rehabilitation in chronic stroke patients: a randomized double blinded, cross-over study. *Int J Rehabil*. 2018; 41(2): 138-145.
194. Triccas LT, Burridge JH, Hughes A, Verheyden G, Desikan M, Rothwell J. A double-blinded randomized controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *Neurorehabilitation*. 2015; 37(2): 181-191.
195. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B et al. Ischemic stroke risk after acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7): e002590.
196. Sattler V, Acket B, Raposo N, Albucher JF, Thalamas C, Loubinoux I. Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015; 29(8): 743-754.
197. Rabadi MH, Aston CE. Effect of transcranial direct current stimulation on severely affected arm-hand motor function in patients after an acute ischemic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017; 96(10): S178-S184.
198. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh B. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010; 89(11): 879-886.
199. Fusco A, Assenza F, Iosa M, Izzo S, Altavilla R, Paolucci S. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. *Biomed Res Int*. 2014; 9p.
200. Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Sivioli S, Basaglia N. tDCS and robotics on upper limb stroke rehabilitation effect modification by stroke duration and type of stroke. *BioMed Res Int*. 2016; 1: 1-8.
201. Hesse S, Waldner A, Mehrloz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicentre trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(9): 838-846.
202. Lindenberg R, Renga V, Zhu L, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010; 75(24): 2176-2184.
203. Takebayashi T, Takahashi K, Moriwaki M, Sakamoto T, Domen K. Improvement of Upper Extremity Deficit after Constraint-Induced Movement Therapy Combined with and without Preconditioning Stimulation and Peripheral Neuromuscular Stimulation in Chronic Stroke Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2017; 8: 568.

204. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J et al. Neurophysiological and behavioural effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(9): 819-829.
205. Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: How much and how functional? *Neuroscientist*. 2014; 20(1): 56-70.
206. Schlaug G, Renga V. Transcranial direct current stimulation: A noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Rev Med Devices*. 2008; 5: 758-768.
207. Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qü M, Hagemann G, Kraemer M. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. 1996; 15(6): 906-914.
208. Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage*. 2004; 23(3): 827-839.
209. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130(Pt 1): 170-180.
210. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restorative neurology and neurosci*. 2011; 29(6): 411-420.
211. Llorens R, Noé E, Alcañiz M, Deutsch JE. Time since injury limits but does not prevent improvement and maintenance of gains in balance in chronic stroke. *Brain Inj*. 2018; 32(3): 303-309.
212. Lefebvre S, Laloux P, Peeters A, Desfontaines P, Jamart J, Vandermeeren Y. Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients. *Frontiers in human neurosci*. 2013; 6: 343.
213. Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W. Transcranial direct current stimulation post-stroke upper extremity motor recovery studies exhibit a dose-response relationship. *Brain Stimul*. 2016; 9(1): 16-26.
214. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11.
215. Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, Li L, Malik S, Hamidian H et al. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(11): 891-899.
216. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*. 2003; 126(4): 866-872.
217. Serino A, Farnè A, Rinaldesi ML, Haggard P, Làdavos E. Can vision of the body ameliorate impaired somatosensory function? *Neuropsychologia*. 2007; 45(5): 1101-1107.
218. Johansen-Berg H, Christensen V, Woolrich M, Matthews PM. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport*. 2000; 11(6): 1237-1241.

219. Teasell R, Hussein N. Background Concepts in Stroke Rehabilitation. Evidence-Based. *Rev Stroke Rehabil.* 2008; 13: 1-44.
220. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989; 10(4): 407-415.
221. Page SJ, Gater DR, Bach-Y-Rita P. Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(8): 1377-1381.
222. Bowering KJ, O'Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2013; 14(1): 3-13.
223. Dettmers C, Benz M, Liepert J, Rockstroh B. Motor imagery in stroke patients, or plegic patients with spinal cord or peripheral diseases. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126(4): 238-247.



## 7. ANEXOS





**ANEXO I:****“Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Paradigm for Upper Limb Rehabilitation in Individuals with Restricted Movements. A Feasibility Study with a Chronic Stroke Survivor with Severe Hemiparesis”**

Teniendo en cuenta que la mayoría de las opciones terapéuticas disponibles para la disfunción sensitivo-motora de miembro superior están basadas en ejercicios activos y en la implicación atencional del brazo en movimientos orientados a tareas, se han desarrollado diferentes técnicas como la imaginería motora, la terapia de espejo y las técnicas de estimulación cerebral no invasiva, que fomentan el aprendizaje motor.

**Objetivos:** describir el equipo experimental y determinar su eficacia clínica y aceptación en un paciente con ictus crónico y paresia severa de miembro superior.

**Material y método:** presentamos una intervención basada en la combinación de estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) y realidad virtual que permite la interacción de las personas que tienen la movilidad activa de miembro superior restringida por una paresia severa secundaria a ictus. El sistema experimental proporciona estimulación multisensorial, audiovisual y táctil; además de tDCS. Se incluye un estudio de efectividad con un paciente con ictus crónico y paresia severa que parecía haber llegado al límite de su capacidad de recuperación de déficits incluido en un programa de rehabilitación física.

**Resultados:** se observa una mejoría clínicamente significativa en la funcionalidad de miembro superior tras la intervención experimental y un mantenimiento de las ganancias tanto a nivel funcional como en la actividad.

**Conclusión:** los resultados obtenidos podrían resaltar el potencial de esta intervención para promocionar la recuperación motora en discapacidad severa de miembro superior.



# Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Paradigm for Upper Limb Rehabilitation in Individuals with Restricted Movements. A Feasibility Study with a Chronic Stroke Survivor with Severe Hemiparesis

María Antonia Fuentes<sup>1</sup> · Adrián Borrego<sup>2</sup> · Jorge Latorre<sup>2</sup> · Carolina Colomer<sup>1</sup> · Mariano Alcañiz<sup>2</sup> ·  
María José Sánchez-Ledesma<sup>3</sup> · Enrique Noé<sup>1</sup> · Roberto Llorens<sup>1,2</sup>

Received: 1 December 2017 / Accepted: 25 March 2018  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

## Abstract

Impairments of the upper limb function are a major cause of disability and rehabilitation. Most of the available therapeutic options are based on active exercises and on motor and attentional inclusion of the affected arm in task oriented movements. However, active movements may not be possible after severe impairment of the upper limbs. Different techniques, such as mirror therapy, motor imagery, and non-invasive brain stimulation have been shown to elicit cortical activity in absence of movements, which could be used to preserve the available neural circuits and promote motor learning. We present a virtual reality-based paradigm for upper limb rehabilitation that allows for interaction of individuals with restricted movements from active responses triggered when they attempt to perform a movement. The experimental system also provides multisensory stimulation in the visual, auditory, and tactile channels, and transcranial direct current stimulation coherent to the observed movements. A feasibility study with a chronic stroke survivor with severe hemiparesis who seemed to reach a rehabilitation plateau after two years of its inclusion in a physical therapy program showed clinically meaningful improvement of the upper limb function after the experimental intervention and maintenance of gains in both the body function and activity. The experimental intervention also was reported to be usable and motivating. Although very preliminary, these results could highlight the potential of this intervention to promote functional recovery in severe impairments of the upper limb.

**Keywords** Virtual reality · tDCS · Eye-tracking · Surface electromyography · Upper limb paresis · Monoparesis, stroke

## Introduction

Impairments of the upper limb (UL) function, a common sequelae affecting more than 85% of stroke survivors [1]

---

This article is part of the Topical Collection on *Patient Facing Systems*

✉ María José Sánchez-Ledesma  
mledesma@usal.es

- <sup>1</sup> Servicio de Neurorrehabilitación y Daño Cerebral de los Hospitales VITHAS-NISA, Fundación Hospitales NISA, Río Tajo 1, 46022 Valencia, Spain
- <sup>2</sup> Neurorrehabilitation and Brain Research Group, Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46011 Valencia, Spain
- <sup>3</sup> VisualMed Systems Group, University of Salamanca, Patio Escuelas 1, 37008 Salamanca, Spain

and other neurological conditions, have been reported to have a strong negative impact in the performance of the activities of daily living (ADL's) and the quality of life [2], which makes them one of the major causes for rehabilitation. Although there is no standard intervention for UL rehabilitation [3], recovery of the function is believed to occur in response to active exercise and to motor and attentional inclusion of the affected arm in task oriented movements [4, 5]. According to this, uncertain prognosis is expected when active movements are not present. As a proof, the major predictor of UL recovery after a stroke has been reported to be the baseline condition of the UL function [6]. Traditionally, therapeutic options for severe impairment of the UL function have focused on preserving the mobility and flexibility of the affected extremity [7, 8] and compensating for the deficit by training the opposite limb in daily tasks [4, 9]. However, the non-

use of the affected limb derived from the latter techniques may lead to a form of “learned paralysis” [10, 11], which could reduce the sensorimotor representation of the arm in the available neural circuits [12] and limit its functional recovery [9].

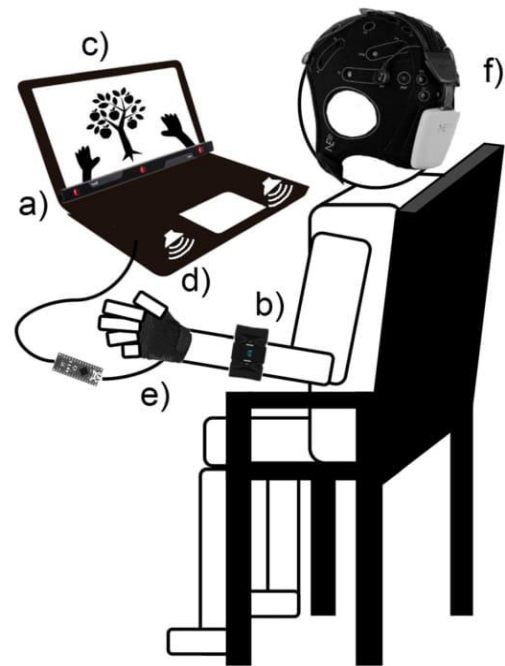
Techniques based on motor observation and imagination, as mirror therapy [8, 13] or motor imagery [14, 15], have been shown to elicit cortical activity coherent with the observed or imagined movements [15, 16], which is supported by the mirror neuron system theory [17]. Non-invasive brain stimulation, as transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been shown to modulate excitability of the brain cortex by facilitating somatosensory evoked potentials [18, 19]. The promotion of brain activity in absence of movement may support the use of these therapies and techniques as therapeutic options in cases of severe UL impairment. Interestingly, their combined use has been shown to synergistically increase their effect. For instance, the combination of tDCS and a motor observation intervention has been reported to have additive effects on motor performance [20]. And, moreover, the addition of tDCS to a motor observation and execution task mediated by virtual reality (VR) has reported to increase short-term corticospinal facilitation [21]. The capacity of VR to provide controlled multi-modal stimulation in one or more sensory channels [22] has motivated its use in motor observation and imagery interventions [23, 24]. Its capacity to enable real-time user interaction with metaphors that do not require real movements is specially interesting to allow for participation of individuals with severe impairments of the UL function, and close the loop of interaction-stimulation [25].

In light of the previous work, we hypothesize that a paradigm combining tDCS and a VR-based motor observation task triggered by conscious active responses would provide a feasible rehabilitation framework for individuals with severely affected UL function. The objective of this paper is twofold: first, to describe the experimental rehabilitation paradigm; and second, to determine its clinical efficacy and acceptance in a chronic stroke survivor with severe hemiparesis.

## System description

### Instrumentation

A standard laptop, a Dell Inspiron 7520 (Dell Inc., TX, USA) that incorporates an 8-core Intel(R) Core(TM) i7-3632QM CPU@2.20GHz with 8 GB of RAM and runs Windows 10 Pro 64-bit, is used in the experimental setting (Fig. 1). Unity version 5.1 (Unity Technologies, CA, US)



**Fig. 1** Interaction and stimulation paradigm. The system enables interaction through **a** gaze and/or **b** muscular activity or movement, and provides **c** visual, **d** auditory, and **e** vibrotactile feedback, and **f** transcranial direct current stimulation

is used to generate stimuli and manage communication between devices.

### Interaction

Interaction is enabled by gaze and/or muscular activity or movements. Users' gaze is estimated using a portable low-cost eye-tracking system, the EyeX (Tobii Technology AB, Danderyd, Sweden) (Fig. 1a). The device can estimate the spot on a screen where users are looking from the reflections of an infrared light in their pupils [26] and provide gaze data with a minimum framerate of 30 Hz in an operating range of 50 to 90 cm.

The users' muscular activity and movements are estimated using a low-cost gesture and motion control armband, the Myo (Thalmic Labs, Kitchener, ON, Canada) (Fig. 1b). The device includes different types of sensors to detect surface electromyographic activity (sEMG) [27], angular velocity, and acceleration. The sEMG data are provided by seven medical-grade stainless steel sensors that surround the users' arm while in use, angular velocity data are provided by a three-axis gyroscope, and acceleration data are provided by a three-axis accelerometer at a framerate of 200, 50, and 50 Hz, respectively. Main potential contributors to the sEMG data are the brachioradialis, palmaris longus, and flexors and extensors of the fingers. The Myo can expand from 19 to 34 cm forearm circumference and has a weight of 93 g and about 1 cm of thickness.



### Stimulation

Stimulation involves provision of audiovisual and vibrotactile feedback, and non-invasive brain stimulation. Visual stimulation is provided by the 15.6" laptop screen (Fig. 1c). Auditory feedback is provided by two speakers, which are embedded in the laptop and located at opposite ends of the keyboard (Fig. 1d).

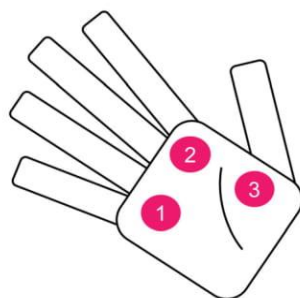
Vibrotactile feedback is provided using three coin vibrators with 4 mm of radius that are embedded in a hand-made Velcro band (Fig. 1e). The band was designed to wrap the users' hands in such a way that vibrators are located approximately in the palmar side of the metacarpophalangeal joint of the thumb, index, and pinky fingers (Fig. 2). The frequency of the vibration is set to  $200 \pm 40$  Hz and controlled through an Arduino Nano (Interaction Design Institute Ivrea, Ivrea, Italy). The weight of the vibration band is 75 g.

tDCS was provided using a wireless hybrid EEG/tDCS headset, the StarStim 8 (Neuroelectrics, Barcelona, Spain), which includes an 8-channel amplifier and a neoprene headcap with 39 positions based on the 10–10 system, where the electrodes can be inserted (Fig. 1f). The headset enable currents up to 2 mA with a resolution of  $1 \mu\text{A}$ .

### Setting

Interaction and stimulation are modular, so the number of responses for interaction and the modes of stimulation, with the only exception of the visual feedback, are configurable (Table 1).

Interaction with the system considering all the responses and stimulation modes requires users to wear the armband and the vibration band in the affected limb, and the tDCS headset. Users are also required to sit in a chair with armrests, with their arms resting on them, their backs leaning against the backrest, and their heads fixed in a comfortable position (Fig. 1). The laptop is placed approximately at 50 cm in front of the users, 20 cm below eye-level. The eye-tracking system is fixed to the laptop and tilted towards their eyes. Brain stimulation can be unilateral or bilateral. In case of unilateral stimulation, the



**Fig. 2** Location of the vibrators. The vibration band is fixed so that the three coin vibrators are approximately located in the palmar side of the metacarpophalangeal joint of the thumb, index, and pinky fingers

**Table 1** Possible configurations of the interaction and stimulation

Parameters	Options
<b>Interaction</b>	
Gaze	Yes/No
Muscular activity	Left/Right/None
Movement	Left/Right/None
<b>Stimulation</b>	
Sound	Yes/No
Vibration	Left/Right/None
Brain stimulation	Active/Passive/None Unilateral/bilateral

Interaction with the system and stimulation are modular. The number of responses for interaction and the modes of stimulation, with the only exception of the visual feedback, are configurable

anode is placed over the ipsilesional primary motor cortex (M1) (C3 or C4 for left or right impairment, respectively) and the cathode is placed in the contralesional supraorbital cortex (Fp2 or Fp1 for left or right impairment, respectively). In case of bilateral stimulation, the anode is placed over the ipsilesional primary motor cortex and the cathode is placed in the contralesional primary motor cortex. The brain stimulation can be passive, where stimulation is administered constantly throughout the session, or active, where stimulation is administered only when intention of movement is detected from the muscular activity and movements. In any configuration, the tDCS electrodes are soaked in saline solution before their arrangement, impedances are kept below  $10 \text{ k}\Omega$ , voltage below 26 V, and output intensity is set to 2 mA.

### Calibration

The capacity of interaction of the users using their gaze, muscular contraction, and arm movements are registered in a customized calibration process.

Calibration of eye-tracking systems usually involves starting at a target that appears and disappears or randomly moves around the screen at a certain speed, while having the head as still as possible. To maximize participation of users with cognitive impairment, who might have difficulties to perform this task, we designed a customized eye-tracking calibration that consists on following a white cross that slowly traces a cross-path on a black background, which has been shown to be effective even in severely affected individuals [28]. The calibration process also allows for using personalized targets, such as images with positive valence or familiar faces, which have demonstrated to modulate visual search [29]. From the position of the target on the screen coordinates and the users' pupils on the coordinates of the eye-tracking system, the calibration process estimates the gaze of the users on the screen coordinates.

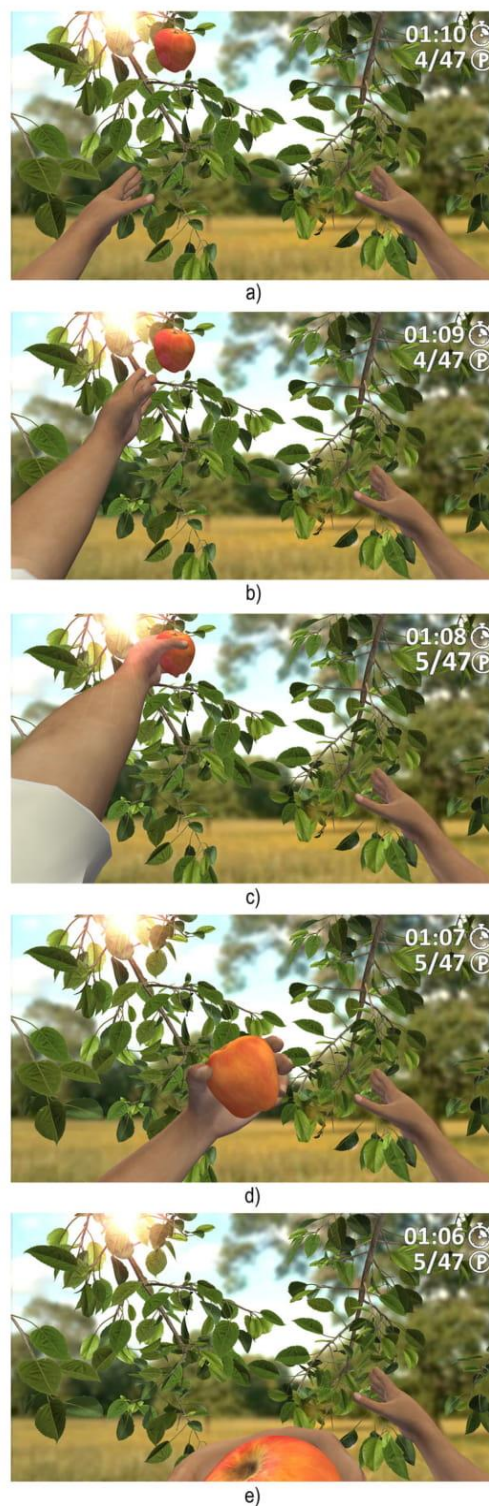


Analogously, calibration of the Myo requires performing different movements as pincer grips, adduction and abduction of the fingers, or making a fist, which restricts its use to healthy individuals. To facilitate participation of individuals with restricted arm or hand movements, we developed a customized calibration process that requires users to attempt a reaching movement three times. Specifically, an apple is shown on the screen and users are required to rest their arms on the armrests of the chair initially (resting condition) and try to pick it up using their affected arm for three times. The sEMG activity, the angular velocity, and the acceleration provided by the armband are registered in the resting condition and during the movement. The sEMG is considered a meaningful variable of interaction if the average amplitude during the movement is five or more times the activity during the resting condition in one sensor at least. Similarly, the angular velocity and acceleration are considered meaningful variables of interaction if their average values during the movement are at least twice the average velocity and acceleration registered during the resting condition. The calibration process provided the maximum values of the sEMG activity in the seven sensors and/or the maximum angular velocity and acceleration that users who successfully passed the test were able to generate.

### Exercise

The virtual environment presents both left and right virtual arms from a first-person perspective in front of an apple tree (Fig. 3a). A serial of apples appear on the branches and disappear a few seconds after. Apples can appear at four different heights in the left or right part of the environment, corresponding to the ideally reachable space of the real left and right arm, respectively. Environmental sounds, such as birds signing and the sound of the wind are provided. Extrinsic feedback is also provided, including the time left, number of repetitions, and record number of repetitions.

The objective of the task is to pick up the apples before they disappear. To achieve that goal, users have to attempt the reaching movement while looking at the apple. An attempt is considered successful if users stare at the apple for a required number of seconds and if the intended movement generates a peak of muscular activity, angular velocity, or acceleration greater than the 80% of the maximum values registered in the calibration process. In this case, a winning sound effect is provided and the virtual environment shows an animation of the virtual arm extending towards the apple (Fig. 3b), which is also indicated with the consecutive vibration of the three vibrotactile actuators (Fig. 2), grasping it (Fig. 3c), bringing it towards the users' virtual mouth (Fig. 3d), and biting it (Fig. 3e). The virtual environment then simulates that the apple is bitten several times, which is also indicated with synchronous biting sound effects and vibrations, and the arm



**Fig. 3** Virtual environment. The virtual environment shows **a** the users' arms in front of an apple tree. The objective of the exercise is to pick the apples that appeared on a branch with the closer arm to the apple. If the intended movement to pick the apple is sufficient, the virtual environment displays an animation of **b** the virtual hand moving towards the apple, **c** grasping the apple, **d** bringing it to the mouth, and **e** biting the apple



is finally moved to the initial resting position. An attempt is considered unsuccessful if the generated activity does not exceed the specified threshold, which is represented by a losing sound effect and showing no movement of the virtual arms, or if the activity is sufficient but users do not stare at the apple for the required number of seconds, which is represented by the same sound effect and by a reaching movement of the virtual arm towards a wrong direction. Brain stimulation is provided according to the configuration of the session.

## Feasibility study

### Participant

R.V. is a 38-year-old male with a severe left hemiparesis secondary to a right intraparenchymal temporoparietal hemorrhage with reactive ischemic gliosis confirmed by magnetic resonance examination four years prior to this intervention. R.V. had an intraparenchymal and auricular rebleeding with acute hydrocephalus one year after the first lesion, and underwent a craniotomy and exeresis of an arteriovenous malformation the following year. When he was admitted to our long-term neurorehabilitation program six months after the craniotomy, presented a left sensory-motor deficit with left spastic hemiparesis and hypesthesia, which affected the UL function, and to a lesser extent, the balance ability and gait (Table 2). R.V. showed independence in the performance of ADL's but not on instrumental activities. Neuropsychological examination evidenced a mild cognitive impairment with important attentional deficits, specially in alternating and sustained attention, with slow reaction time, and difficulties to organize and plan tasks of medium complexity. For two years before the experimental intervention with the system, R.V. attended a holistic neurorehabilitation program that included physical therapy. Motor intervention on the ULs focused on maximizing functionality of the paretic UL while preserving mobility and flexibility of the articular joints. Specifically, it included passive mobilization of those segments where no active movement was detected, assisted active

movements in case of residual active movement capability, functional electrotherapy, mirror therapy, Perfetti-based therapy, robot-assisted reaching movements with the Armeo (Hocoma AG, Volketswil, Switzerland), and botulinum toxin treatment administered on biceps brachii, palmaris longus, flexor digitorum profundus, and superficialis. The motor condition of R.V. progressed for the first year and a half, but the assessment two years after admission seemed to evidence a motor plateau (Table 3). Basing on his progress and prognosis he was prescribed to an intervention with the experimental system, three years and four months after the first onset. R.V. provided informed written consent before the intervention.

### Procedure

Intervention consisted of 75 sessions, divided in three phases of a reversal A-B-A design. Each phase included 25 one-hour sessions administered three times a week. In phase A, R.V. underwent a rehabilitation program combining the rehabilitation approaches mentioned above. In phase B, R.V. combined 40 min of this program with 20 min with the experimental system. Interaction with the system included gaze, muscular activity, and arm movements. Stimulation included audiovisual and vibrotactile feedback, and passive unilateral brain stimulation. The exercise included four interaction areas in the left side. Interaction, activity, and inactivity time were set to 10 s, 10 s, and 4 s, respectively. A fixation time of 2 s was required. All the sessions were supervised by a physical therapist in a dedicated area of the physical therapy unit. Before each session, the physical therapist equipped R.V. with the instrumentation and conducted the calibration. During the session, the physical therapist provided him with instructions and prevented him from making extreme compensatory movements.

Assessment was administered by a blind physical therapist at baseline and at the end of each phase, and evaluated the body functions with the UL subscale of the Fugl-Meyer Assessment Scale (FMA-UE) [30], and the body activities with the time and functional ability scores of the Wolf Motor

**Table 2** Configurable parameters of the exercise

Parameter	Explanation
Interaction side (left/right)	Side of the environment where apples will appear (left or right)
Areas of interaction (2/4)	Number of areas where apples can appear in both sides (2 or 4)
Time of interaction (s)	Time between the appearance of an apple and its disappearance
Activity time (s)	Time of the whole animation in case of successful attempt (time of brain stimulation in each repetition during active condition)
Inactivity time (s)	Time between the end of the animation and the appearance of the next apple
Fixation time (s)	Required time to stare at the apples

Interaction and intensity of the exercise can be configured according to the clinical demands

**Table 3** Clinical progress of the participant before the intervention

Scale	Admission	6 months	12 months	18 months	24 months
NIH Stroke Scale [0–42]	8	6	4	4	4
Motor Index. Left upper limb [0–99]	34	34	39	44	44
Shoulder abduction [0–33]	14	14	14	19	19
Elbow flexion [0–33]	19	19	25	25	25
Pinch grip [0–33]	0	0	0	0	0
Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment					
Balance [0–16]	14	15	15	15	15
Gait [0–12]	6	8	8	10	10

The motor condition of RV improved for the first year and a half but seemed to reach a rehabilitation plateau two years after admission

Function Test (WMFT) [31]. At the end of the intervention, R.V. was also asked to provide feedback about the usability of the system using the System Usability Scale (SUS) [32] and about his motivation with four subscales of the Intrinsic Motivation Inventory (IMI) [33].

## Results

After the first physical therapy program, no changes were detected in the FMA-UE and limited improvements were detected in both the time and ability subscales of the WMFT, which represented a relative amelioration of less than 1.8% and 4.2%, respectively (Table 4). After the experimental intervention with the system, the participant showed an improvement of 13 points in the FMA-UE, which represented a relative increase of 86.7%, an improvement of 120 s in the performance time of the WMFT, which represented a 10.9%, and increased their score in the functional ability subscale of the WMFT in 3 points, which represented a relative improvement of 12%. Importantly, improvement exceeded the minimally clinically important difference of both scales [31, 34]. Results of the final assessment showed relative maintenance of gains after the second physical therapy program, with a slight decrease in the FMA-UE and in the timed subscale of

the WMFT. With regard to the subjective acceptance of the experimental intervention, the system was perceived as being usable (80 from a total score of 100), enjoyable (7 of 7), and useful (7 of 7) and R.V. felt himself competent (7 of 7) but not pressured (1 of 7).

## Discussion

This paper presents a combined tDCS and VR-based intervention for the rehabilitation of severely affected upper limb function and evaluates its clinical use in a chronic post-stroke participant.

Our results confirmed the limited effects provided by a physical therapy program where the participant was included and evidenced a dramatic improvement of the upper limb function after the experimental intervention in both the body functions and activity, which was retained after coming back to the physical therapy intervention.

The improvement experimented by R.V. should be highlighted. First, he entered the experimental intervention with a chronicity of more than two years, a remarkable time after the 6-month period that traditionally has been considered to encompass endogenous recovery mechanisms [35]. Second, he presented a severe hemiparesis of the upper limb

**Table 4** Clinical progress of the participant during the intervention

Scale/Test	Start of phase A (A <sub>i</sub> )	Start of phase B (B <sub>i</sub> )	End of phase B (B <sub>f</sub> )	End of phase A (A <sub>f</sub> )
Clinical data				
Fugl-Meyer Assessment Scale – Upper extremity [0–66]	15	15	28	27
Wolf Motor Function Test				
Performance time (s)	1120	1100	980	990
Functional ability [0–75]	24	25	28	28

Results showed limited improvement during the first phase A and a dramatic improvement after phase B, which was maintained in the follow-up assessment, after the second phase A



that seemed to stall despite his participation in a physical therapy program. As previously stated, the motor condition of the upper limb is the most relevant prognostic factor for recovery function [6]. Finally, the improvements detected in both the body function and activity after the experimental intervention were clinically meaningful, which evidence promising clinical relevance of this intervention. Besides improved scores in the clinical scales, R.V. experimented changes that had noticeable effects on his daily life.

The improvement detected in this feasibility study are supported by previous research with post-stroke individuals. Existing literature not only shows efficacy of both techniques, VR [24, 36, 37] and tDCS [38–40], when applied in isolation, but also additional improvements when they are applied simultaneously [41], which has been argued to facilitate corticospinal excitability [21]. Comparable clinical improvement has been reported after similar interventions in both the body [41, 42] and activity functions [42], and in both the subacute [41] and chronic phase after stroke [42]. Improvement experienced by R.V., however, should be highlighted, as the motor function of his UL was severely impaired, and this is the major predictor of poor UL recovery [6]. The provision of multisensory feedback in absence of movement but in response to voluntary actions triggered by each attempt to make a movement could have promoted the motor learning process [43], and facilitate the maintenance of gains after coming back to the previous program, which is also supported by previous VR interventions on UL function [24].

Although the clinical effectiveness of the intervention must be confirmed in further studies, the progress detected in R.V. questions the existence of a rehabilitation plateau, and opens the possibility of new therapeutic options when the observed improvement is limited. Confirmation of these results, together with the good acceptance of the intervention, could support the potential of the experimental system as a therapeutic alternative in severe impairment of the UL function, where available options are scant and many have poor acceptance [44], limited effects [8], and high cognitive demands [14]. Future studies should also determine whether these changes were promoted by the intervention itself or by a change of intervention.

## Conclusion

This paper describes a combined tDCS and VR-based paradigm for UL rehabilitation in individuals with restricted movements and a feasibility study with a chronic stroke survivor with severe hemiparesis. Preliminary results showed that the system was effective at improving the UL function, usable, and motivating.

**Funding** This study was funded in part by Ministerio de Economía y Competitividad of Spain (Project TIN2014–61975-EXP and Grant BES-2014-068218) and by Universitat Politècnica de València (Grant PAID-10-14 and Grant PAID-10-16).

## Compliance with Ethical standards

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

## References

1. Invernizzi, M., Negrini, S., Da, S. C., Lanzotti, L., Cisari, C., and Baricich, A., The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 49:311–317, 2013.
2. Park, Y., Chang, M., Kim, K.-M., and An, D.-H., The effects of mirror therapy with tasks on upper extremity function and self-care in stroke patients. *J. Phys. Ther. Sci.* 27:1499–1501, 2015. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1499>.
3. Pollock, A., Farmer, S. E., Brady, M. C., Langhorne, P., Mead, G. E., Mehrholz, J., and van Wijck, F., Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010820.pub2>.
4. Barker, R. N., Gill, T. J., and Brauer, S. G., Factors contributing to upper limb recovery after stroke: A survey of stroke survivors in Queensland Australia. *Disabil. Rehabil.* 29:981–989, 2007. <https://doi.org/10.1080/09638280500243570>.
5. Bayona, N. A., Bitensky, J., Salter, K., and Teasell, R., The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top. Stroke Rehabil.* 12:58–65, 2005. <https://doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR>.
6. Coupar, F., Pollock, A., Rowe, P., Weir, C., and Langhorne, P., Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rehabil.* 26:291–313, 2012. <https://doi.org/10.1177/0269215511420305>.
7. Hunter, S. M., Crome, P., Sim, J., and Pomeroy, V. M., Effects of Mobilization and Tactile Stimulation on Recovery of the Hemiplegic Upper Limb: A Series of Replicated Single-System Studies. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89:2003–2010, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.03.016>.
8. Colomer, C., Noé, E., and Llorens, R., Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: A randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 52:271–278, 2016.
9. Lum, P. S., Mulroy, S., Amdur, R. L., Requejo, P., Prilutsky, B. I., and Dromerick, A. W., Gains in upper extremity function after stroke via recovery or compensation: Potential differential effects on amount of real-world limb use. *Top. Stroke Rehabil.* 16:237–253, 2009. <https://doi.org/10.1310/tsr1604-237>.
10. Taub, E., Uswatte, G., Mark, V. W., and Morris, D. M. M., The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura. Medicophys.* 42:241–256, 2006.
11. Deconinck, F. J. A., Smorenburg, A. R. P., Benham, A., Ledebt, A., Feltham, M. G., and Savelsbergh, G. J. P., Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain. *Neurorehabil. Neural Repair.* 29:349–361, 2014. <https://doi.org/10.1177/1545968314546134>.



12. Lindberg, P. G., Schmitz, C., Engardt, M., Forssberg, H., and Borg, J., Use-dependent up- and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair.* 21:315–326, 2007. <https://doi.org/10.1177/1545968306296965>.
13. Thieme, H., Bayn, M., Wurg, M., Zange, C., Pohl, M., and Behrens, J., Mirror therapy for patients with severe arm paresis after stroke—a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 27:314–324, 2013. <https://doi.org/10.1177/0269215512455651>.
14. Dettmers, C., Benz, M., Liepert, J., and Rockstroh, B., Motor imagery in stroke patients, or plegic patients with spinal cord or peripheral diseases. *Acta Neurol. Scand.* 126:238–247, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01680.x>.
15. Kimberley, T. J., Khandekar, G., Skraba, L. L., Spencer, J. A., Van Gorp, E. A., and Walker, S. R., Neural substrates for motor imagery in severe hemiparesis. *Neurorehabil. Neural Repair.* 20:268–277, 2006. <https://doi.org/10.1177/1545968306286958>.
16. Pascual-Leone, A., The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 82:393–398, 2011. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.194134>.
17. Gatti, R., Rocca, M. A., Fumagalli, S., Cattrysse, E., Kerckhofs, E., Falini, A., and Filippi, M., The effect of action observation/execution on mirror neuron system recruitment: an fMRI study in healthy individuals. *Brain Imaging Behav.* 11:565–576, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9536-3>.
18. Bonato, C., Miniussi, C., and Rossini, P. M., Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clin. Neurophysiol.* 117:1699–1707, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.006>.
19. Grundmann, L., Rolke, R., Nitsche, M. A., Pavlakovic, G., Happe, S., Treede, R. D., Paulus, W., and Bachmann, C. G., Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul.* 4:253–260, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.12.002>.
20. von Rein, E., Hoff, M., Kaminski, E., Sehm, B., Steele, C. J., Villringer, A., and Ragert, P., Improving motor performance without training: the effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. *J. Neurophysiol.* 113:2383–2389, 2015. <https://doi.org/10.1152/jn.00832.2014>.
21. Kim, Y. J., Ku, J., Cho, S., Kim, H. J., Cho, Y. K., Lim, T., and Kang, Y. J., Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects. *J. Neuroeng. Rehabil.* 11:124, 2014. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-124>.
22. S. Bermúdez i Badia, G.G. Fluet, R. Llorens, J.E. Deutsch, Virtual Reality for Sensorimotor Rehabilitation Post Stroke: Design Principles and Evidence. In: *Neurorehabilitation Technol.*, Second edi, Springer, 2016; pp. 573–603. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28603-7\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28603-7_28).
23. Im, H., Ku, J., Kim, H. J., and Kang, Y. J., Virtual reality-guided motor imagery increases corticomotor excitability in healthy volunteers and stroke patients. *Ann. Rehabil. Med.* 40:420–431, 2016. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.3.420>.
24. Colomer, C., Llorens, R., Noé, E., and Alcañiz, M., Effect of a mixed reality-based intervention on arm, hand, and finger function on chronic stroke. *J. Neuroeng. Rehabil.* 13, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0153-6>.
25. Grimm, F., Naros, G., and Gharabaghi, A., Closed-Loop Task Difficulty Adaptation during Virtual Reality Reach-to-Grasp Training Assisted with an Exoskeleton for Stroke Rehabilitation. *Front. Neurosci.* 10:518, 2016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00518>.
26. Poole, A., and Ball, L. J., Eye Tracking in Human-Computer Interaction and Usability Research: Current Status and Future Prospects. *Encycl. Human-Computer Interact.*:211–219, 2005. <https://doi.org/10.4018/978-1-59140-562-7>.
27. R. Merletti, A. Botter, A. Troiano, E. Merlo, M.A. Minetto, Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: State of the art, *Clin. Biomech.* 24 (2009) 122–134. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2008.08.006>.
28. Trojano, L., Moretta, P., Loreto, V., Cozzolino, A., Santoro, L., and Estraneo, A., Quantitative assessment of visual behavior in disorders of consciousness. *J. Neurol.* 259:1888–1895, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6435-4>.
29. Trojano, L., Moretta, P., Loreto, V., Santoro, L., and Estraneo, A., Affective saliency modifies visual tracking behavior in disorders of consciousness: A quantitative analysis. *J. Neurol.* 260:306–308, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6717-x>.
30. Sanford, J., Moreland, J., Swanson, L. R., Stratford, P. W., and Gowland, C., Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys. Ther.* 73: 447–454, 1993. <https://doi.org/10.1177/1545968304269210>.
31. Lang, C. E., Edwards, D. F., Birkenmeier, R. L., and Dromerick, A. W., Estimating Minimal Clinically Important Differences of Upper-Extremity Measures Early After Stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89:1693–1700, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.02.022>.
32. Brooke, J., SUS - A quick and dirty usability scale. *Usability Eval. Ind.* 189:4–7, 1996. <https://doi.org/10.1002/hbm.20701>.
33. McAuley, E., Duncan, T., and Tammen, V. V., Psychometric Properties of the Intrinsic Motivation Inventory in a Competitive Sport Setting: A Confirmatory Factor Analysis. *Res. Q. Exerc. Sport.* 60:48–58, 1989. <https://doi.org/10.1080/02701367.1989.10607413>.
34. Page, S. J., Fulk, G. D., and Boyne, P., Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Phys. Ther.* 92:791–798, 2012. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110009>.
35. R. Teasell, Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation - Background Concepts in Stroke Rehabilitation, 2016. <http://www.ebrsr.com/evidence-review/3-background-concepts-stroke-rehabilitation>.
36. Cameirão, M. S., Badia, S. B. I., Duarte, E., Frisoli, A., and Verschure, P. F. M. J., The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke.* 43:2720–2728, 2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.653196>.
37. K.E. Laver, S. George, S. Thomas, J.E. Deutsch, M. Crotty, Virtual reality for stroke rehabilitation. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015; pp. 1–107. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub3>.
38. Lefebvre, S., Laloux, P., Peeters, A., Desfontaines, P., Jamart, J., and Vandermeeren, Y., Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients. *Front. Hum. Neurosci.* 6:343, 2012. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00343>.
39. Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., and Schlaug, G., Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology.* 75:2176–2184, 2010. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>.
40. K. Figlewski, J.U. Blicher, J. Mortensen, K.E. Severinsen, J.F. Nielsen, H. Andersen, Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy, *Stroke.* (2016). <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2016/11/29/STROKEAHA.116.014988.abstract>.
41. Lee, S. J., and Chun, M. H., Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95: 431–438, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.027>.

42. Viana, R. T., Laurentino, G. E. C., Souza, R. J. P., Fonseca, J. B., Silva Filho, E. M., Dias, S. N., Teixeira-Salmela, L. F., and Monte-Silva, K. K., Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 34:437–446, 2014. <https://doi.org/10.3233/NRE-141065>.
43. Sigrist, R., Rauter, G., Riener, R., and Wolf, P., Augmented visual, auditory, haptic, and multimodal feedback in motor learning: A review. *Psychon. Bull. Rev.* 20:21–53, 2013. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0333-8>.
44. Bowering, K. J., O'Connell, N. E., Tabor, A., Catley, M. J., Leake, H. B., Moseley, G. L., and Stanton, T. R., The Effects of Graded Motor Imagery and Its Components on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pain*. 14:3–13, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.007>.

**ANEXO II:****“Analysis of the Factors Related to the Effectiveness of Transcranial Current Stimulation in Upper Limb Motor Function Recovery after Stroke: a Systematic Review”**

Dentro de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva contamos con la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) cuyo mecanismo de acción se basa en la modulación de la excitabilidad cortical.

**Objetivo:** analizar las variables tanto demográficas, clínicas, así como los parámetros de estimulación de la tDCS, que podrían influir en las respuestas motoras durante la rehabilitación de miembro superior en personas que han sufrido un accidente cerebrovascular.

**Material y método:** se han buscado estudios con pacientes adultos con ictus isquémico o hemorrágico en cualquier estadio de evolución (agudo, subagudo o crónico) con disfunción motora o sensoriomotora de miembro superior. Se han comparado intervenciones con cualquier tipo de tDCS (anodal, catodal o dual) con respecto a la mejora de la función motora de miembro superior.

**Resultados:** se han incluido 14 estudios con 368 pacientes, la mayoría de ellos se encontraban en la fase subaguda o crónica post-ictus y sólo en dos estudios se encontraron pacientes en la fase aguda. Se han revisado diferentes métodos de tratamiento empleando la tDCS asociada con terapias complementarias, como la realidad virtual, la terapia robótica, Terapia Ocupacional, Fisioterapia, terapia por restricción del lado sano y estimulación de nervio periférico.

**Conclusión:** Se observa una gran heterogeneidad entre las publicaciones analizadas, tanto en lo que en lo que se refiere a los datos clínicos de los pacientes, como la edad, tipo de ictus, tiempo de evolución, localización de la lesión y severidad; como en lo relacionado con los parámetros de estimulación, intensidad o alojamiento de los electrodos. Es necesario estudiar la durabilidad de los efectos de la tDCS, evaluar el grado de mejoría neurológica a lo largo del tiempo con o sin terapias complementarias asociadas y, en suma, establecer un protocolo estandarizado de

aplicación de la tDCS que permita tratar de la forma más adecuada a los pacientes y que redundaría en una neurorehabilitación más eficaz.





# Analysis of the Factors Related to the Effectiveness of Transcranial Current Stimulation in Upper Limb Motor Function Recovery after Stroke: a Systematic Review

María Antonia Fuentes Calderón<sup>1</sup> · Ainhoa Navarro Miralles<sup>2</sup> · Mauricio Jaramillo Pimienta<sup>3</sup> · Jesús María Gonçalves Estella<sup>3</sup> · María José Sánchez Ledesma<sup>1,4</sup>

Received: 8 January 2019 / Accepted: 30 January 2019  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

## Abstract

Transcranial direct current stimulation is one of the non-invasive techniques whose main mechanism of action is based on its modulation of cortical excitability. The objective of this study is to analyze the variables (i.e, demographics, clinicals, stimulation parameters) that could influence into the responses during rehabilitation of the upper extremity in patients with stroke. Our systematic review has been performed by searching full-text articles published from January 2008 to December 2018 in Embase, Medline, PubMed and Cochrane Library databases. Studies with adult patients with ischemic or hemorrhagic stroke at any stage of evolution were included. We compared interventions with any type of transcranial direct current stimulation (anodal, cathodal or bihemispheric, also known as dual) regarding improvement of upper extremity motor function. We included 14 studies with 368 patients, of whom almost 89% have ischemic etiology and more than half are males. Most patients were considered subacute or chronic, while only two studies were selected with patients in the acute phase. Different methods of using transcranial direct current stimulation with several complementary therapies were identified, such as virtual reality, robot therapy, Occupational Therapy, Physiotherapy, Constraint Induced Movement Therapy or Peripheral Nerve Stimulation. In conclusion, there is not significant evidence due to heterogeneity of clinical data and therapies. Clinical studies with greater number of participants and protocols standardized could outline this assessment in future studies.

**Keywords** Transcranial direct current stimulation · Stroke · Upper extremity · Rehabilitation · Systematic review

## Introduction

Post-stroke sensorimotor dysfunction occurs in more than half of the cases with neurological deficits, causing a restriction in

the autonomous performance of Activities of Daily Living (ADL's) and thus entailing a deterioration in the quality of the patient's life [1, 2]. Recently, numerous strategies oriented to increase the effectiveness of traditional therapies aimed at achieving functional recovery have been developed. Accordingly, robotics [3], Virtual Reality (VR) [4], and non-invasive brain stimulation techniques, including both transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), are being used more frequently [5, 6]. In the last few years, the evidence supporting the effectiveness of these methods applied individually [7, 8] or in combination with other techniques with similar mechanisms of action, has increased [9, 10]. Nevertheless, more studies are needed to investigate the effectiveness of complementary techniques such as tDCS and VR, among other possible options [11–13].

On the other hand, the increasing importance of neuroplasticity and changes in brain activity by rehabilitation techniques, has led to functional recovery through other

---

This article is part of the Topical Collection on *Patient Facing Systems*

✉ María Antonia Fuentes Calderón  
marianrhb@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Surgery, University of Salamanca, Alfonso X el Sabio s/n, 37007 Salamanca, Spain

<sup>2</sup> Official College of Physiotherapists, Department of Physiotherapy, Alicante, Spain

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, University Hospital of Salamanca, Paseo de San Vicente, 58-182, 37007 Salamanca, Spain

<sup>4</sup> VisualMed Systems Group, University of Salamanca, Patio Escuelas 1, 37008 Salamanca, Spain

pathways that go beyond reconditioning or physical recovery [14]. In this way, the target of the rehabilitation activity is the brain itself. Thus arise, techniques that seek to synchronize brain activity with sensory and motor function [15, 16].

tDCS generates neural action potentials from an electric current stimulation. Its mechanism is not completely clear although it is believed to induce changes in the resting potential of the neuronal membrane [17]. These changes are specific to the applied polarity, so that the anodal stimulation causes depolarization (increase excitability) while the cathodal causes a hyperpolarization (decrease excitability) of the neuronal membrane potential [18].

In recent years, several systematic reviews and meta-analysis [8, 19–21] have shown positive effects of tDCS on upper extremity (UE) motor recovery in patients who are in the chronic phase of stroke. Some of the clinical trials report a decrease in spasticity after the stimulation sessions [11, 22, 23], but this parameter it is not measured consistently, so it would be interesting to investigate it.

The aim of this study is to achieve a systematic review analyzing the factors which could influence the performance of responses to recovery of the UE in patients with stroke, taking into account demographic variables such as age and sex; clinical aspects including etiology and time since stroke; as well as parameters related to stimulation technique itself; such as the number of sessions, the duration of stimulation, the electrodes position and size.

## Material and methods

We conducted a systematic search of full text articles written in English and published between January 2008 and December 2018 in the following electronic databases: Medline, Embase, PubMed and Cochrane Library. Combination of keywords with the use of 'AND' were used for the search and MeSH term used for 'upper extremity'.

Search: *transcranial direct current stimulation [Title/Abstract] AND stroke [Title/Abstract] AND Upper Extremity [Mesh, Title/Abstract]. Filters: published in the last 10 years*

The inclusion criteria for articles include: randomized, double or single blind with patients over 18 years old who have experienced one or more strokes with ischemic or hemorrhagic etiology, and in acute, subacute or chronic phase, with impaired UE motor or sensorimotor function. The variables collected include number of patients, age and gender and clinical data such as etiology and time since stroke onset. The results on the mobility of the UE affection are subsequent to the application of any form of tDCS (anodal, cathodal, dual or sham) [24], with or without complementary therapies such

as VR [25], RT [20, 26], Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) [27, 28], Peripheral Nerve Stimulation (PNS) [9, 29], Occupational Therapy (OT) [30, 31] or Physiotherapy (PT) [32]. The scales chosen for the UE functionality assessment were Fugl-Meyer Assessment (FMA) [33], Wolf Motor Function Test (WMFT) [34] or Action Research Arm Test (ARAT) [35].

During the process of studies' selection (Fig. 1), one of the authors (AN) excluded incomplete texts, duplicates and irrelevant studies after titles and abstracts reading. We retrieved the full text of the 83 articles selected with the inclusion criteria, and with scientific relevance and were classified as relevant, possibly relevant or irrelevant. Two authors (AN, MAF) decided whether publications potentially relevant fit PICOS strategy (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design) [36] to solve our research question. We excluded studies classified as irrelevant and we analyzed the quality of all trials classified as relevant or possibly relevant via Jadad scores [37]. Disagreements were solved among all authors of the review. Finally, two authors (AN, MAF) extracted independently the results of the studies selected for the qualitative analysis.

## Results

After making the studies' selection process (Fig. 1) [38] according to the criteria described previously, we extracted 14 publications whose demographic analysis is contained in Table 1. We collected a total of 368 patients with stroke, of whom almost 89% have ischemic etiology and more than half are males. The average age is 59.2. In two studies [39, 40], with a total of 36 patients, we found interventions in the acute phase, while the rest of publications, are in the subacute [12, 41–43], or chronic phase [11, 44–48] and other two [49, 50] mixed patients in the subacute and chronic phase; with a total of 193 patients in the subacute phase and 139 in the chronic.

In terms of parameters used for tDCS stimulation (Table 2), the interventions offer between 5 and 30 sessions of anodal, cathodal or dual stimulation with a variable duration from 10 to 40 min, while sham stimulation varied from 10 s to 1 min, except in one study in which 20 min of stimulation was applied [41]. The intensity oscillated between 1 and 2 mA and the size of the electrodes ranged from 16.3cm<sup>2</sup> to 35cm<sup>2</sup>.

All studies except one [43], agree that the application of tDCS is effective, taking into account the scores of the motor function assessments. In all collected results from the FMA [11, 12, 39, 41–50], except Lee and Chun [40], which assesses the functionality in the ADL's. However, we cannot compare the studies to each other due to the heterogeneity of the results, that is recruiting patients in a broad age range, diverse lesion location and etiology; and the variability in terms of the methods of collecting the results from the scales. In some



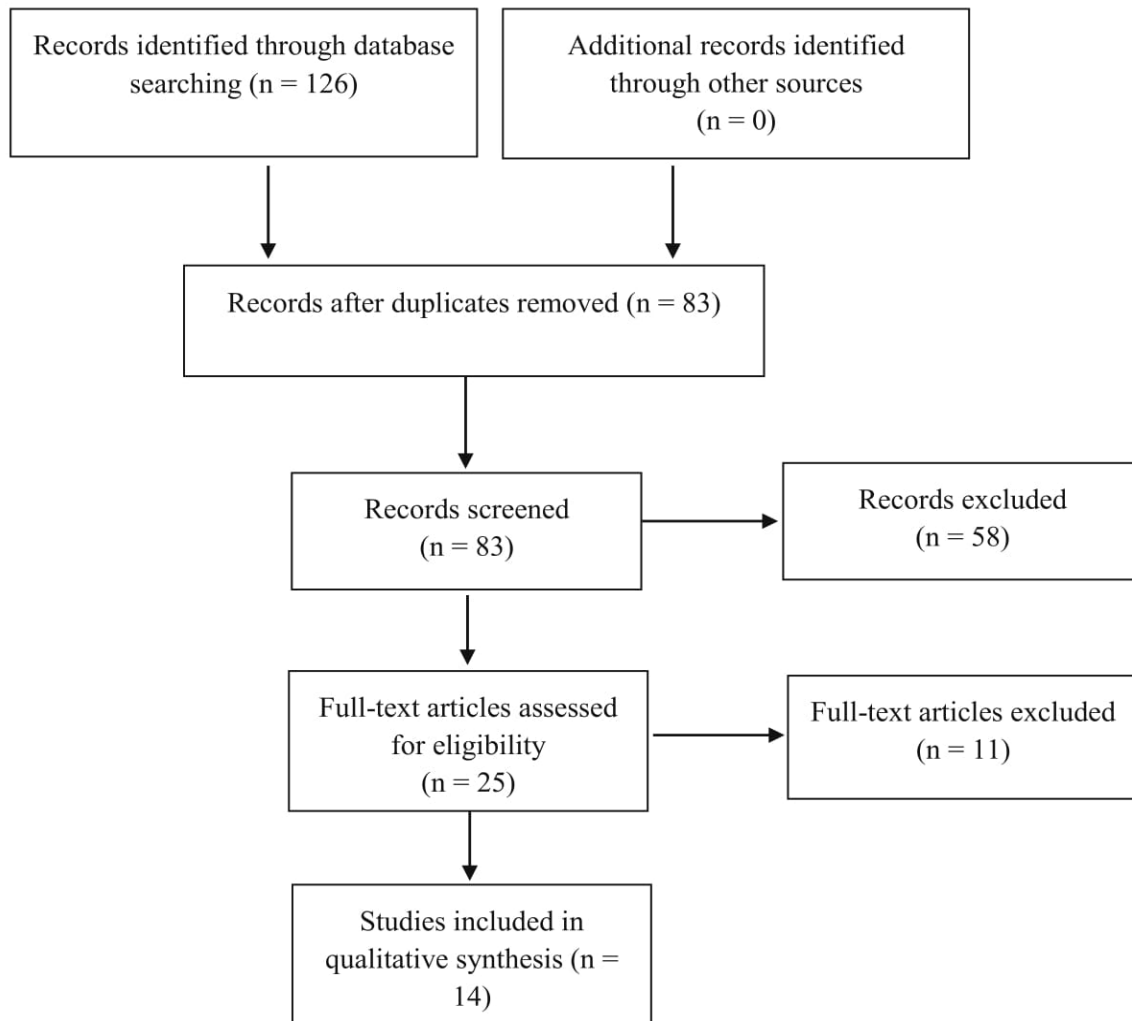


Fig. 1 PRISMA flowchart

cases, we found the average score obtained from the motor function assessment, and in other cases we found the scores of each patient individually [42, 44].

## Discussion

There is no doubt that studies published after the application of tDCS with or without additional treatment report positive effects in the rehabilitation of patients with stroke in both acute and long-term [51–54]. In this sense, it would be necessary to expand the number of randomized trials of assessable quality to avoid biases. From the review of the articles selected in our study, we consider some factors that might influence over the effectiveness of tDCS in any of its variants, anodal, cathodal or dual.

Firstly, demographic variables such as the patient's age and sex, as well as the clinical data on etiology, time of evolution and lesion location, are factors to emphasize. Nowadays, it is accepted that stroke is the first cause of death in women and

the third in males as well as the first cause of disability in the adult [55]. This information about patients is collected, broadly speaking, in all studies included in this work [11, 12, 39–50], but only a minority mentioned that it would be important to take them into account [39, 40, 42, 43, 50]. On the other hand, none of them sets out more specific analyses.

As for the data associated with the pathology, it has been observed that there is a controversy in relation to the time limits that define the shape of the stroke in relation to the terms that define the type of stroke by time evolution. That is, the studies analyzed considered as acute stroke, when the elapsed time reaches up to 10 days or 2 weeks after stroke [39, 40]; subacute between 2 weeks and 6 months [12, 41–43, 49, 50]; and chronic, from 8 weeks or since 6 months after stroke onset [11, 41, 44, 46, 47, 49, 50]. Without doubt this variability poses a major difficulty when comparing the results, so it would be necessary to standardize these basic concepts and to develop studies with patients who are clearly at the same time of evolution, in order to obtain more valuable results.

**Table 1** Demographic details, etiology and post stroke delay

Study	<i>N</i>	Sex (M/F)	Age (mean)	Etiology (I/H)	Post stroke delay
Lindenberg et al. (2010)	20	15/5	34.6–77.8 (58.7)	I	Chronic
Kim et al. (2010)	18	13/5	34–77 (57.2)	I	Subacute
Bolognini et al. (2011)	14	5/9	26–75 (46.7)	12/2	Chronic
Hesse et al. (2011)	96 (85)	59/32	39–79 (64.9)	I	Subacute
Nair et al. (2011)	14	9/5	40–76 (58.5)	I	Chronic
Fusco et al. (2014)	11	5/6	33–77 (58.3)	I	Subacute
Joung Lee and Chun (2014)	59	31/28	– (61.3)	35/24	Subacute
Viana et al. (2014)	20	16/4	– (55.5)	I	Chronic
Sattler et al. (2015)	20	14/6	37–82 (65.1)	I	Acute
Triccas et al. (2015)	22	13/9	37–83 (63.4)	17/5	Subacute, chronic
Ilic et al. (2016)	26	17/9	48–67 (60.1)	I	Chronic
Straudi et al. (2016)	23	12/11	– (58.2)	19/4	Subacute, chronic
Rabadi et al. (2017)	16	16/0	– (62)	I	Acute
Takebayashi et al. (2017)	20	14/6	– (59.3)	14/6	Chronic

*F* female, *H* hemorrhagic stroke, *I* ischemic stroke, *M* male

Related to stimulation technique, we also observed notable differences between the publications since there is no protocol for the parameters used with tDCS, in terms of intensity, number of sessions and electrodes position, and there are disagreements between which is the best type of stimulation or position for the electrodes on each situation to achieve the best results and to maintain of the long-term benefits. For instance, Nair et al. [48], applied tDCS cathodal over M1 unaffected, intensity at 1 mA, for 30 min, 5 consecutive days in patients with ischemic chronic stroke and moderate UE dysfunction, to the time they receive OT rehabilitation treatment. The benefits obtained persist for at least 1 week after the end of the intervention. However, in the study by Lindenberg et al. [44], the parameters differ in that patients receive bihemispheric stimulation and the intensity is 0.5 mA higher.

In contrast, Ilic et al. [45] report that after 10 sessions of 20 min anodal stimulation in M1 affected at 2 mA intensity, the maintenance of the mobility effectiveness and function of the UE is observed up to 1 month later. Unlike in previous studies, the stimulation is performed prior to the OT rehabilitation treatment, so that could be another factor that act over the technique effectiveness.

The greatest long-term benefit with an intervention of tDCS cathodal and OT in ischemic subacute stroke was observed by Kim et al. [42], with a duration of up to 6 months. Another study that follows in maintenance of gains is Hesse et al. [41], which reaches to 3 months. There are no significant differences between age, sex, etiology, time of stroke evolution and severity of UE impairment among the patients of both studies. The treatment covers 20 sessions more than Kim et al. [42] including, in addition, RT.

Therefore, in patients with ischemic subacute stroke, stimulation with tDCS anodal or cathodal along with RT, would

not provide greater long-term benefits than tDCS cathodal with OT. Otherwise, Straudi et al. [50] study the effectiveness of the combination of dual-tDCS with RT for 10 sessions, for the rehabilitation of the paretic arm in patients with subacute and chronic stroke, whose results showed slightly relevant changes, but they claim that dual-tDCS was more suitable for chronic stroke with a subcortical lesion and less effective for subjects in a subacute phase or with cortical stroke. Moreover, Triccas et al. [49], concludes that the use of anodal-tDCS with RT is more effective in the subacute phase of stroke than in the chronic one. In addition, tDCS should be applied before the motor training task to avoid the activation of the mechanism for homeostatic regulation [56, 57]. In this way, the role of the tDCS with complementary therapies that include functional tasks would turn or decrease the cortical excitability to optimize the process of learning prior to the activity execution [56].

Associating tDCS with a complementary technique, could have a synergistic effect that would contribute to a greater benefit in the rehabilitation of the UE than the application of each of them individually. It is observed that VR provides feedback in real time, which increases the intensity of the activity and the duration of task-oriented training, promoting the function of the UL [12, 52, 53]. Thus, the first study carried out with a combination of tDCS and VR in Lee and Chun [12], with a sample of patients with subacute stroke, corroborates the functional improvement in the UE also detected in the study of Viana et al. [11], which collected patients with chronic stroke. This is interesting, because 6 months after suffering brain damage, spontaneous recovery is unlikely [58, 59]. In addition, the recovery of UE function in patients with long-term stroke using robotics favors joint mobility and provides a greater increase in social participation compared to



**Table 2** Intervention parameters

Study	Intervention	Stimulation	Duration	Intensity	Size	N° sessions
Lindenberg et al. (2010)	PT/OT	dual-tDCS/sham	30 min/30s	1.5 mA	16.3 cm <sup>2</sup>	5
Kim et al. (2010)	OT	anodal/cathodal/sham	20 min/20 min/1 min	2 mA	25 cm <sup>2</sup>	10
Bolognini et al. (2011)	CIMT	dual-tDCS/sham	40 min/10 s	2 mA	35 cm <sup>2</sup>	14
Hesse et al. (2011)	RT	anodal/cathodal/sham	20 min/20 min/20 min	2 mA	35 cm <sup>2</sup>	30
Nair et al. (2011)	OT	cathodal/sham	30 min/30 min	1 mA	–	5
Fusco et al. (2014)	PT/OT	cathodal/sham	10 min/10 min	1.5 mA	35 cm <sup>2</sup>	10
Joung Lee and Chun (2014)	VR, OT	cathodal	20 min	2 mA	25 cm <sup>2</sup>	15
Viana et al. (2014)	VR	anodal/sham	13 min/30s	2 mA	35 cm <sup>2</sup>	15
Sattler et al. (2015)	PNS	anodal/sham	13 min/1 min	1.2 mA	35 cm <sup>2</sup>	5
Triccas et al. (2015)	RT	anodal/sham	20 min/10 s	1 mA	35 cm <sup>2</sup>	18
Ilic et al. (2016)	OT	anodal/sham	20 min/1 min	2 mA	25 cm <sup>2</sup>	10
Straudi et al. (2016)	RT	dual-tDCS/sham	30 min/30 s	1 mA	35 cm <sup>2</sup>	10
Rabadi et al. (2017)	PT/OT	cathodal/sham	30 min/30s	1 mA	35 cm <sup>2</sup>	10
Takebayashi et al. (2017)	CIMT, PNS	anodal/cathodal	20 min/20 min	1 mA	–	10

*CIMT* Constraint Induced Movement Therapy, *OT* Occupational Therapy, *PNS* peripheral nerve stimulation, *PT* physiotherapy, *RT* robot therapy, *tDCS* transcranial direct current stimulation; *VR* virtual reality

conventional therapies [60]. However, this type of treatment is even more passive than the VR therapy, since robotics and exoskeletons can improve UE overall UE mobility but not manual dexterity [61].

When establishing a suited stimulation protocol, it is necessary to keep in mind that the mechanism of cortical reorganization after stroke is a dynamic process that differs depending on the location of the injury, the evolution time and severity of the damage [62]. This neuroplastic process does not always facilitate motor recovery. In fact, there could be maladaptive consequences that may interfere with the spontaneous recovery in the acute and subacute stage [63]. Contralesional hyperexcitability begins 1 week after stroke onset and lasts up to 4 months [64]. In case of the primary sensorimotor cortex (S1 M1), a study with functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) [65] shows the evolution from the activation of the contralesional hemisphere 20 days after the stroke onset to hyperactivation of ipsilesional hemisphere 4 months later, concurrent with the recovery. In most severe cases, there is a hyperactivation of both hemispheres at the same time. In this way, to re-establish the inter-hemispheric balance in this case, it seems appropriate to apply a stimulation protocol with dual-tDCS [66], as referred to in Bolognini et al. [47], in which a significant improvement is observed in chronic stroke patients compared to a control group after 14 sessions of 40 min of bihemispheric stimulation, during CIMT. Accordingly, Takebayashi et al. [46] describe better results in the experimental group compared to the control group, but in this case, dual-tDCS is applied first, followed by PNS and CIMT. tDCS is known to potentiate the benefits in motor function induced by CIMT, either before or during the therapy [46, 47, 67], although it remains unclear

which of the two options provides the greatest benefits in the case of chronic stroke or if there are differences comparable depending on the ischemic or hemorrhagic etiology.

Two of the studies found [42, 44], show the demographic and clinical data of each patient individually, which has allowed us to compare if there is any relationship between these factors, the type of stimulation applied and the improvement in the UE mobility. None of them are double blind, what could be a risk of bias. In Kim et al. [42], the greatest benefit was in a female, 34 years old, with subcortical subacute ischemic stroke which received anodal tDCS for 20 min during 10 sessions at 2 mA, followed by a male, 68 years old, with a cortical subacute ischemic stroke, who received cathodal tDCS with the same dosage. In this study, both patients received OT sessions at the same time during treatment and the follow-up, which lasts up to 6 months, where the results have statistical significance just in the cathodal group. Here we find other probable biases, because these benefits may be masked by a possible spontaneous recovery and its maintenance due to OT sessions. Moreover, the best score collected in the study by Lindenberg et al. [44] is a male, 52 years old, with cortical chronic ischemic stroke who received dual-tDCS for 30 min during 5 consecutive sessions at 1.5 mA with PT/OT at the same time of the stimulation. This patient scored higher on the FMA scale post-intervention and follow-up than another male, who received the same treatment, was younger, the time after stroke onset is 11 months older, the lesion size was similar, but the damage at the corticospinal tract was bigger. This can lead us to think that regardless of the age of the patient, the effectiveness of the technique depends on the state of the corticospinal tract and the time of stroke evolution. In addition, OT rehabilitation sessions after the intervention with



tDCS is favorable for the maintenance of the profits obtained. All the patients mentioned have ischemic etiology, but in Fuentes et al. [52], they obtained close results to the previous study using anodal tDCS with VR for 20 min during 25 sessions at 2 mA in a male, 38 years old, with hemorrhagic subcortical chronic stroke. He received 25 sessions of PT after the intervention plan and FMA scores decreased slightly at the end. So, it would be interesting to analyze cerebral reorganization after a stroke to know the differences during the process between ischemic and hemorrhagic etiology.

The evidence indicates that there is a greater effect of non-invasive stimulation with dual-tDCS in patients in the chronic phase of stroke [44, 47, 50]; with the use of cathodal tDCS on unaffected hemisphere in patients with subacute stroke [12, 42, 43, 48, 52]; and we have not found in our review any differences among the results with anodal or cathodal stimulation in the acute phase [39, 40]. From our point of view, performing neuroimaging (fMRI, PET scan) and electrophysiological studies (EEG) might help to know the status of the brain activation and to be able to choose what type of stimulation is the most appropriate according to the time of evolution.

## Conclusions

There was clinical heterogeneity among the included studies concerning age of participants, time since stroke; type, duration and intensity of stimulation, location of the electrodes, severity impairment at baseline and concurrent therapies. This may be because the optimal stimulation protocol is not yet established. Confirming the performance protocols with tDCS for the rehabilitation of UE in patients with stroke, taking into account factors such as age, sex, stroke etiology and location could have a great economic and psychosocial impact, reducing the duration of rehabilitation. It will be necessary to study the durability of the effects of tDCS, evaluating the maintenance and prognosis of neurological improvement over time with and without complementary therapies, as well as analyzing the change in cortical excitability using standardized protocols with neuroimaging (fMRI, PET) or electrophysiological assessment (EEG) before and after the stimulation. All in all, this will make it possible to verify the neurophysiological changes in an objective manner to apply these techniques with scientific evidence.

## Compliance with Ethical Standards

**Ethical Approval** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## References

1. Timmermans, A. A., Lemmens, R. J., Monfrance, M. et al., Effects of task-oriented robot training on arm function, activity and quality of life in chronic stroke patients: Randomized controlled trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 11:45, 2014. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-45>.
2. Wu, C. Y., Huang, P. C., Chen, Y. T., Lin, K. C., and Yang, H. W., Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94:1023–1030, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.02.007>.
3. Grimm, F., Naros, G., and Gharabaghi, A., Closed-loop task difficulty adaptation during virtual reality reach-to-grasp training assisted with an exoskeleton for stroke rehabilitation. *Front Neurosci.* 10:518, 2016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00518>.
4. Layer, K. E., Thomas, G. S., Deutsch, J. E., and Crotty, M., Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>.
5. McDonnell, M. N., and Stinear, C. M., TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul.* 10(4): 721–734, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.008>.
6. Fleming, M. K., Rothwell, J. C., Sztrihai, L., Teo, J. T., and Newham, D. J., The effect of transcranial direct current stimulation on motor sequence learning and upper limb function after stroke. *Clin. Neurophysiol.* 128(7):1389–1398, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.036>.
7. Grefkes, C., and Fink, G. R., Noninvasive brain stimulation after stroke: It is time for large randomized controlled trials. *Curr. Opin. Neurol.* 29(6):714–720, 2016. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000395>.
8. Elsner, B., Kwakkel, G., Kugler, J., and Mehrholz, J., Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neuroeng. Rehabil.* 14(1):95, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0301-7>.
9. Menezes, I. S., Cohen, L. G., Mello, E. A. et al., Combined brain and Pheripheral nerve stimulation in chronic stroke patients with moderate to severe motor impairment. *Neuromodulation* 21(2): 176–183, 2018. <https://doi.org/10.1111/ner.12717>.
10. Simonetti, D., Zollo, L., Milighetti, S. et al., Literature review on the effects of tDCS coupled with robotic therapy in post stroke upper limb rehabilitation. *Front. Hum. Neurosci.* 11:268, 2017. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00268>.
11. Viana, R. T., Laurentino, G. E. C., Souza, R. J. et al., Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation* 34(3):437–446, 2014. <https://doi.org/10.3233/nre-141065>.
12. Lee, S. J., and Chun, M. H., Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95(3): 431–438, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.027>.
13. Kim, Y. J., Ku, J., Cho, S. et al., Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke patients. *J. Neuroeng. Rehabil.* 11:124, 2014. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-124>.
14. Dobkin, B. H., and Dorsch, A., New evidence for therapies in stroke rehabilitation. *Curr. Atheroscler. Rep.* 15(6):331, 2013. <https://doi.org/10.1007/s1183-013-0331-y>.



15. Lewis, P. M., Thomson, R. H., Rosenfeld, J. V., and Fitzgerald, P. B., Brain neuromodulation techniques: A review. *Neuroscientist* 22(4):406–421, 2016. <https://doi.org/10.1177/1073858416646707>.
16. Gassert, R., and Volker, D., Rehabilitation robots for the treatment of sensorimotor deficits: A neurophysiological perspective. *J. NeuroEng. Rehabil.* 5(1):46, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0383-x>.
17. Kropotov, J.D., Transcranial direct current stimulation. In: *Functional neuromarkers for psychiatry*, 273–280, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410513-3.00018-8>
18. Roche, N., Geiger, M., and Bussel, B., Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 58(4):214–219, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.04.009>.
19. Buttler, A. J., Shuster, M., O'Hara, E. et al., A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J. Hand Ther.* 26(2):162–170, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2012.07.002>.
20. Triccas, L. T., Burridge, J. H., Hughes, A. M. et al., Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clin. Neurophysiol.* 127(1):945–955, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.067>.
21. Kandel, M., Beis, J. M., Le Chapelain, L., Guesdon, H., and Paysant, J., Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: A review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 55:657–680, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.09.001>.
22. Levin, M. F., Baniña, M. C., Frenkel-Toledo, S. et al., Personalized upper limb training combined with anodal-tDCS for sensorimotor recovery in spastic hemiparesis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19(1):7, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2377-6>.
23. Del Felice, A., Daloli, V., Masiero, S., and Manganotti, P., Contralesional cathodal versus dual transcranial direct current stimulation for decreasing upper limb spasticity in chronic stroke individuals: A clinical and neurophysiological study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 25(12):2932–2941, 2016.
24. Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., and Smith, A. D., Transcranial direct current stimulation (tDCS): A beginner's guide for design and implementation. *Front. Neurosci.* 11:641, 2017. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>.
25. Laver, K. E., George, S., Thomas, S., Deutsch, J. E., and Crotty, M., Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9(2):1–107, 2015.
26. Triccas, L. T., Burridge, J. H., Hughes, A. M. et al., A qualitative study exploring views and experiences of people with stroke undergoing transcranial direct current stimulation and upper limb robot therapy. *Top. Stroke Rehabil.* 20:1–9, 2018. <https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1493072>.
27. Kwakkel, G., Verbeek, J. M., van Wegen, E. H., and Wolf, S. L., Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.* 14(2):224–234, 2015. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70160-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70160-7).
28. Thrane, G., Friberg, O., Anke, A., and Indredavik, B., A meta-analysis of constraint-induced movement therapy after stroke. *J. Rehabil. Med.* 46(9):833–842, 2014. <https://doi.org/10.2340/16501977-1859>.
29. Carrico, C., Chelette, K. C., Westgate, P. M. et al., Randomized trial of peripheral nerve stimulation to enhance modified constraint-induced therapy after stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 95(6):397–406, 2016. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000476>.
30. Govender, P., and Kalra, L., Benefits of occupational therapy in stroke rehabilitation. *Expert. Rev. Neurother.* 8:1013–1019, 2007. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.8.1013>.
31. Steultjens, E. M., Dekker, J., and Bouter, L. M., Occupational therapy for stroke patients: A systematic review. *Stroke* 34(3):676–687, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057576.77308.30>.
32. Wattchow, K. A., McDonnell, M. N., and Hillier, S. L., Rehabilitation interventions for upper limb function in the first four weeks following stroke: A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 99(2):367–382, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.06.014>.
33. Gladstone, D. J., Danells, C. J., and Black, S. E., The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: A critical review of its measurement properties. *Neurorehabil. Neural Repair* 16(3):232–240, 2002. <https://doi.org/10.1177/154596802401105171>.
34. Woodbury, M., Velozo, C. A., Thompson, P. A. et al., Measurement structure of the Wolf Motor function test: Implications for motor control theory. *Neurorehabil. Neural Repair* 24(9):791–801, 2010. <https://doi.org/10.1177/1545968310370749>.
35. Van der Lee, J. H., De Groot, V., Beckerman, H. et al., The intra- and interrater reliability of the action research arm test: A practical test of upper extremity function in patients with stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 82:14–19, 2001. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.18668>.
36. Da Costa Santos, C. M., Pimenta, A. M., and Nobre, M. R., The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am Enfermagem* 15:3, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
37. Clark, H. D., Wells, G. A., Huët, C. et al., Assessing the quality of randomized trials: Reliability of the Jadad scale. *Control. Clin. Trials* 20(5):448–452, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(99\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(99)00026-4).
38. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., and Altman, D. G., Preferred Reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 6(7):31000097, 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
39. Sattler, V., Acket, B., Raposo, N. et al., Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair*:1–12, 2015. <https://doi.org/10.1177/1545968314565465>.
40. Rabadi, M. H., and Aston, C. E., Effect of transcranial direct current stimulation on severely affected arm-hand motor function in patients after an acute ischemic stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 96:00–00, 2017. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000823>.
41. Hesse, S., Waldner, A., Mehrholz, J. et al., Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in sub-acute stroke patients: An exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 25(9):838–846, 2011. <https://doi.org/10.1177/1545968311413906>.
42. Kim, D. Y., Lim, J. Y., Kang, E. K. et al., Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with sub-acute stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 89(11):879–886, 2010. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181f70aa7>.
43. Fusco, A., Assenza, F., Iosa, M. et al., The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: An experimental trial. *Biomed. Res. Int.*:1–9, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/547290>.
44. Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. et al., Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 71(24):2176–2184, 2010. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318202013a>.
45. Ilic, N. V., Dubljanin-Raspapovic, E., Nedeljkovic, U. et al., Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. *Restor. Neurol. Neurosci.* 34(6):935–945, 2016. <https://doi.org/10.3233/rmn-160668>.
46. Takebayashi, T., Takahashi, K., Moriwaki, M. et al., Improvement of upper extremity deficit after constraint-induced movement therapy combined with and without preconditioning stimulation using



- dual-hemisphere transcranial direct current stimulation and peripheral neuromuscular stimulation in chronic stroke patients: A pilot randomized controlled trial. *Front. Neurol.* 8:568, 2017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00568>.
47. Bolognini, N., Vallar, G., Casati, C. et al., Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in Poststroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* 25(9):819–829, 2011. <https://doi.org/10.1177/1545968311411056>.
  48. Nair, D. G., Renga, V., Lindenberg, R. et al., Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restor. Neurol. Neurosci.* 29:411–420, 2011. <https://doi.org/10.3133/RNN-2011-0612>.
  49. Triccas, L. T., Burridge, J. H., Hughes, A. et al., A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 37(2):181–191, 2015. <https://doi.org/10.3233/nre-151251>.
  50. Straudi, S., Fregni, F., Martinuzzi, C. et al., tDCS and robotics on upper limb stroke rehabilitation: Effect modification by stroke duration and type of stroke. *Biomed. Res. Int.*:1–8, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5060127>.
  51. Kang, N., Summers, J. J., and Cauraugh, J. H., Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87(4):345–355, 2016. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311242>.
  52. Fuentes, M. A., Borrego, A., Latorre, J., Colomer, C., Alcañiz, M., Ledesma, M. J., and Llorens, R., Combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based paradigm for upper limb Rehabilitation in individuals with restricted movements. A feasibility study with a chronic stroke survivor with severe hemiparesis. *J. Med. Syst.* 42:87, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10916-018-0949-y>.
  53. Dehem, S., Giliaux, M., Lejeune, E. et al., Effectiveness of a single session of dual-transcranial direct current stimulation in combination with upper limb robotic-assisted rehabilitation in chronic stroke patients: A randomized double-blind cross-over study. *Int. J. Rehabil. Res.* 41:138–145, 2018. <https://doi.org/10.1097/MRR.000000000000274>.
  54. Sparing, R., and Mottaghy, M., Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) - from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods* 44:329–337, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2007.02.001>.
  55. Yaghi, S., Pilot, M., Song, C. et al., Ischemic stroke risk after acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 5(7):e002590, 2016. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002590>.
  56. Cabral, M. E., Baltar, A., Borba, R. et al., Transcranial direct current stimulation: Before, during, or after motor training? *NeuroReport* 26(11):618–622, 2015. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000000397>.
  57. Giacobbe, V., Krebs, H. I., Volpe, B. T. et al., Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: The dimension of timing. *NeuroRehabilitation* 33(1):49–56, 2013. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511736216.013>.
  58. Bayona, N. A., Bitensky, J., Salter, K., and Teasell, R., The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top. Stroke Rehabil.* 12(3):58–65, 2005. <https://doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR>.
  59. Barker, R. N., Gill, T. J., and Brauer, S. G., Factor contributing to upper limb recovery after stroke: A survey of stroke survivors in Queensland Australia. *Disabil. Rehabil.* 29(13):981–989, 2007. <https://doi.org/10.1080/09638280500243570>.
  60. Lo, A. C., Guarno, P. D., Richards, L. G. et al., Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N. Engl. J. Med.* 362(19):1772–1783, 2010. <https://doi.org/10.1056/nejmx110075>.
  61. Lamberg, O., Doyat, L., Johnson, V. et al., Development of a robot-assisted rehabilitation therapy to train hand function for activities of daily living. In: *10th international conference on rehabilitation robotics*, 2007. <https://doi.org/10.1109/icorr.2007.4428498>
  62. Greffkes, C., and Ward, N. S., Cortical reorganization after stroke: How much and how functional? *Neuroscientist* 20(1):56–70, 2014. <https://doi.org/10.1177/1073858413491147>.
  63. Schlaug, G., and Renga, V., Transcranial direct current stimulation: A noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Rev. Med. Devices* 5:759–768, 2008. <https://doi.org/10.1586/17434440.5.6.759>.
  64. Schiene, K., Bruehl, C., Zilles, K. et al., Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16:906–914, 1996. <https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00014>.
  65. Tombari, D., Loubinoux, I., Pariente, J. et al., A longitudinal fMRI study: In recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 23:827–839, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.058>.
  66. Stinear, C. M., Barber, P. A., Smale, P. R. et al., Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130(1):170–180, 2007. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>.
  67. Bonaiuti, D., Rebasti, L., and Sioli, P., The constraint induced movement therapy: A systematic review of randomised controlled trials on the adult stroke patients. *Eura. Medicophys.* 43:139–146, 2007. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000143320.64953.c4>.

**ANEXO III:****“Effectiveness of a combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis. A randomized controlled trial”**

La aplicación como terapia neurorrehabilitadora de la asociación entre la observación de una acción y la ayuda de la imaginación, se ha propuesto como técnica válida para superar el deterioro derivado de la falta de uso de la extremidad superior parética con afectación severa tras un ictus, cuya funcionalidad mejora además cuando se combina con estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS). Los estudios preliminares con disfunción motora leve y en la fase aguda del ictus mostraron una intensificación de estos efectos cuando la acción es facilitada por la tDCS y mediada por la realidad virtual (RV). Sin embargo, la efectividad en casos de discapacidad severa e ictus crónico se desconoce.

**Objetivo:** determinar la efectividad de la combinación de tDCS y RV para la recuperación de la función sensoriomotora en pacientes con ictus crónico y hemiparesia severa, comparada con el tratamiento de terapia convencional.

**Material y método:** 29 participantes se dividieron de manera aleatoria en un grupo experimental, que recibió 30 minutos de tDCS combinada con RV y 30 minutos de terapia convencional; o en un grupo control, que solamente recibió movilizaciones pasivas. La función sensoriomotora de los participantes se valoró antes y después de las 25 sesiones de una hora, administradas de 3 a 5 veces a la semana; utilizando la subescala de miembro superior de la escala Fugl-Meyer, la Wolf Motor Function Test y la escala de sensibilidad de Nottingham.

**Resultados:** en la función motora de miembro superior se observó una mejora significativa clínicamente en todas las medidas de la función motora tras la intervención experimental, pero no tras las movilizaciones pasivas. Los cambios sobre la función sensitiva carecen de significación estadística.

**Conclusión:** la combinación de tDCS y RV proporcionó una mayor mejora y significancia clínica en la función motora de miembro superior y similares efectos sensitivos, en comparación con la terapia convencional.

\*Manuscript

[Click here to view linked References](#)

**Effectiveness of a combined transcranial direct current stimulation  
and virtual reality-based intervention on upper limb function in  
chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis. A  
randomized controlled trial**

Roberto Llorens, PhD<sup>1,2</sup>, María Antonia Fuentes, BsC<sup>2</sup>, Adrián Borrego, BsC<sup>1</sup>, Jorge Latorre,  
BsC<sup>1,2</sup>, Carolina Colomer, PhD<sup>2</sup>, Enrique Noé, PhD<sup>2</sup>, Mariano Alcañiz, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurorehabilitation and Brain Research Group, Instituto de Investigación e Innovación en  
Bioingeniería, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46011 Valencia, Spain.

<sup>2</sup>NEURORHB. Servicio de Neurorehabilitación de Hospitales Vithas, Río Tajo 1, 46022  
Valencia, Spain

Corresponding author:

Name: Roberto Llorens

Email: [rllorens@i3b.upv.es](mailto:rllorens@i3b.upv.es)

Address: i3B Institute, Universitat Politècnica de València. Ciudad Politécnica de la Innovación

- Building 8B - Access M - Floor 0. Camino de Vera s/n, 46022 - Valencia (Spain).

**Abstract**

Background: Action observation and imagination have been proposed to overcome the deleterious effects derived from the non-use of severely impaired upper limb after stroke, whose effectiveness is enhanced when combined with transcranial direct current stimulation (tDCS).

Preliminary studies in mildly impaired individuals in the acute phase post-stroke show intensified effects when action is facilitated by tDCS and mediated by virtual reality (VR).

However, the effectiveness in cases of severe impairment and chronic stroke and is unknown.

Objectives: To determine the effectiveness of a combined tDCS and VR-based intervention in the sensorimotor function of chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis compared to conventional mobilization.

Methods: Twenty-nine participants were randomized into an experimental group, who received 30 minutes of the combined tDCS and VR-based therapy and 30 minutes of conventional mobilization, or a control group, who exclusively received mobilization exercises. The sensorimotor function of all participants was assessed before and after 25 one-hour sessions, administered three to five times a week, using the upper extremity subscale of the Fugl-Meyer Assessment, the time and ability subscales of the Wolf Motor Function Test, and the Nottingham Sensory Assessment.

Results: A clinically meaningful improvement of the upper limb motor function was consistently revealed in all motor measures after the experimental intervention, but not after passive mobilization. Similar limited effects were detected in the sensory function in both groups.

Conclusions: The combined tDCS and VR-based paradigm provided not only greater but also clinically meaningful improvement in the motor function (and similar sensory effects) in comparison to mobilization.

**Keywords**

Transcranial direct current stimulation; virtual reality; eye-tracking; surface electromyography; hemiparesis; stroke



## **Introduction**

Functional impairment of the upper limbs is a common sequelae after stroke that affects up to 85% of the survivors [1] and persists, with a certain degree of severity, in 30 to 60% of the cases, six months after the onset, limiting the complete recovery of functional use to only 5 to 20% of them [2,3]. Given the incidence of upper limb deficits after stroke, and its impact on the participation in activities of daily living [1], social life [4], and quality of life [5], rehabilitation is an imperative goal of physical and occupational therapy.

Although there is no standard intervention for improving upper limb function after stroke [6], functional recovery is believed to occur in response to active exercise and to motor and attentional inclusion of the affected limb in task-oriented activities [7,8]. Consequently, severe impairment of the upper limb function that prevents voluntary movements represents a major challenge to conventional interventions. As proof, less functional recovery is expected from individuals post-stroke who present more impaired motor conditions upon inclusion in rehabilitation programs [9].

Conventional approaches to chronic severe hemiparesis are focused on providing a passive range of motion exercises to preserve the mobility and flexibility of the affected extremity [10] or to compensate for the impaired function by training the less affected limb in unimanual task-oriented exercises [11]. Although passive mobilization can produce proprioceptive input to motor pathways [12] and compensation can facilitate some degree of self-sufficiency [11], the absence of self-triggered movements and non-use of the affected limb may lead to a reduced sensorimotor representation in the available neural circuits over time [13] and, consequently, diminish the possibility for clinical improvement [11], an effect that is known as ‘learned non-use’ [14].

Different therapeutic interventions have been proposed to overcome the neural decline caused by this effect, by modulating the excitability of the motor cortex circuitry in the absence of movement [15]. Motor imagery, the mental execution of a movement without any overt movement or muscle activation [16], has been shown to induce a spatial and temporal

recruitment of motor cortical areas that mirrors the modulation produced during real motor practice [16–18]. Interestingly, motor imagery is not restricted to individuals with a degree of residual function and, in contrast to mobilization interventions, still incorporates voluntary drive [16]. Although its application to severely impaired function in individuals with chronic stroke has produced promising improvements [19], stroke can affect the ability to understand and practice different aspects of motor imagery, a technique that is already inherently complex [20]. Mirror therapy, an intervention based on staring at the reflected movements of the non-paretic limb on a mirror placed in the person's midsagittal plane, as if they were produced by the affected side [21], can potentially overcome the difficulty in imagining the movement, while similarly modulating the activity of the primary motor cortex. Different studies have evidenced an increase in M1 excitability or increased ipsilateral activation, although the findings have been somewhat inconsistent [22]. Although mirror therapy has shown effectiveness in improving motor function in individuals with chronic stroke with mild to moderate impairment [23,24], its effect on severely impaired individuals with stroke has been reported as being limited to a small effect on tactile sensation [25]. The capacity of motor imagery and mirror therapy to modulate brain activity in the ipsilesional hemisphere is supported by the mirror neuron system theory [26] and suggests that such interventions may be functionally akin to preparatory and executive motor processes [27]. Non-invasive brain stimulation, such as transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been proved to modulate cortical excitability through the application of a magnetic field or low-intensity electric current to the scalp using a coil or saline-soaked electrodes, respectively. When applied to the primary motor cortex, it may prime neuroplasticity and motor learning effects [28], which have been shown to improve motor function after stroke [29,30]. While current evidence suggests a similar potential effectiveness of both techniques [31,32], the overall lower costs, lower safety risks, and potential to be applied concurrently during rehabilitation of tDCS can facilitate its clinical integration [33]. In contrast to the inconsistent results in its earlier stages, tDCS has shown positive results at improving motor function of the paretic upper limb in chronic stroke [34,35]. Interestingly, the combination of tDCS and mirror therapy has shown additive effects on motor

performance [36] and, similarly, its combination with motor imagery has been reported to modulate not only the neural correlates of movement [37–39], but also the motor performance of upper limb tasks [40,41]. The addition of tDCS to a motor observation and execution task mediated by virtual reality (VR) has been found to augment motor improvement after stroke [42,43], which could be supported by an increased short-term corticospinal facilitation [44]. The capacity of VR to provide controlled multi-modal stimulation in one or more sensory channels [45] has also motivated its use in motor observation and imagery [46–48]. Its capacity to enable real-time user interaction with metaphors that do not require real motion is specially interesting, allowing the participation of individuals with severe impairments in the upper limb function in self-triggered tasks, this closing the loop of interaction-stimulation [49].

Our preliminary studies suggests that a paradigm combining tDCS and a VR-based motor observation task triggered by conscious active responses can provide a feasible and well-accepted rehabilitation framework for individuals with chronic stroke and severely affected upper limb function [50,51]. We hypothesized that this paradigm could also provide sensorimotor benefits to this population, when compared to conventional mobilization interventions. The objective of this study was, therefore, to determine the effectiveness of the combined tDCS and VR-based intervention in the upper limb motor and sensory function of severely impaired individuals with chronic stroke in comparison to conventional mobilization.

## **Materials and methods**

### *Participants*

Participants were recruited from the long-term care unit of the neurorehabilitation service at Hospital Vithas Valencia al Mar (València, Spain) and the Brain Injury Centre Vithas Vinalopó (Elx, Spain). The inclusion criteria for participation in the study were: first, time since injury greater than six months; second, severe paresis of an upper limb, defined by the Brunnstrom Approach [52] as stages I or II and by the upper extremity subscale of the Fugl-Meyer Assessment [53] as scores below 19; third, absence of changes in upper limb motor function, as described by the above-mentioned scales, in the last two months; fourth, capacity to maintain a

sitting position for at least 60 minutes; and finally, fairly good cognitive condition, defined by scores above 23 in the Mini-Mental State Examination [54]. Individuals were excluded if they had: first, pacemakers; second, brain implants or other implanted metallic objects (valves, coils, etc.); third, impaired comprehension that would hinder sufficient understanding of the instructions, defined by scores below 45 in the Mississippi Aphasia Screening Test [55]; fourth, severe visual impairments; and finally, emotional or behavioral circumstances that would impede adequate collaboration.

A minimum sample size of 26 participants was estimated for an effect size of 0.25, a power of 0.85, and a significance level of 0.05. Six additional participants were considered so as to prevent a dropout rate of 20%.

This study was registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03528018) and was approved by the Institutional Review Board of Hospital Vithas Valencia al Mar. All subjects who satisfied the inclusion criteria and accepted the terms of participation in the study provided informed written consent before enrollment.

### *Intrumentation*

The experimental setup consisted of an interactive VR-based system that provided coherent audiovisual and tactile feedback when an intention of action was detected, while administering concurrent tDCS [50,51]. Intention of action was interpreted from the gaze and residual muscular activity and movements.

Gaze was estimated using a portable low-cost eye-tracking bar, the EyeX (Tobii Technology AB, Danderyd, Sweden). This device can estimate the spot on a screen where the user is looking, basing on reflections of infrared light recorded in their pupils [56], at a minimum framerate of 30 Hz in an operating range of 50 to 90 cm. Muscular activity and movement were estimated using a low-cost gesture- and motion-control armband, the Myo (Thalmic Labs, Kitchener, ON, Canada). This device includes seven medical-grade stainless steel sensors that surround the arm and provide surface electromyographic activity (sEMG) [57]

at 200 Hz, a three-axis gyroscope that provides angular velocity at 50 Hz, and a three-axis accelerometer that provides acceleration also at 50 Hz. The brachioradialis, palmaris longus, and flexors and extensors of the fingers were expected to be the main potential contributors to the sEMG data.

Audiovisual stimulation was provided by the 15.6-inch screen and two integrated speakers of a laptop. Vibrotactile feedback was provided in the palmar side of the metacarpophalangeal joint of the thumb, index, and pinky fingers using three coin vibrators that were embedded in a hand-made Velcro band. Actuators vibrated independently at  $200\pm 40$  Hz to simulate collisions with virtual elements. tDCS was provided using an eight-channel wireless hybrid EEG/tDCS headset, the StarStim (Neuroelectronics, Barcelona, Spain), which includes a neoprene headcap with 39 positions based on the 10-10 system, where electrodes can be inserted. The headset enables the passage of currents of up to 2 mA, with a resolution of 1  $\mu$ A, transferred via saline-soaked surface sponge electrodes.

The VR-based exercise simulated an apple-picking task in an orchard. An egocentric representation of the participants was located in front of an apple tree, where a serial of apples appeared at four possible fixed locations, on the left and right branches of the tree, disappearing after a few seconds. The object of the exercise was to pick the apples that sequentially grew before they disappeared with the virtual hand, by performing (or trying to perform) the movement with their real hemiparetic arm. Specifically, participants were required to stare at the apples and try to move their hemiparetic arms as if they were attempting to pick the virtual apples with their real hands. Participants had ten seconds to pick an apple, with the time between apples set at four seconds. An attempt was considered successful if participants stared at the apple for two seconds and if they were able to produce a muscular activity, angular velocity, or acceleration greater than 80% of their maximum values, as registered during the calibration. If so, a winning sound effect was provided and a predefined ten-second animation showed the virtual arm extending towards the apple, grasping it, bringing it towards the mouth, the mouth biting it several times, and the arm moving back to the initial position (Figure 1).

Vibrotactile stimulation was also provided, both when the hand grasped the apple and with each bite. On the contrary, an attempt was considered unsuccessful if participants failed at accomplishing the visual, muscular, or motion task. In this case, a losing sound effect, but no vibrotactile stimulation, was provided. If the muscular activity or motion exceeded the required threshold although participants did not stare at the apple, but rather at another point, a six-second animation showed the virtual arm extending towards that point and failing the attempt. Otherwise, the virtual arms remained still. Extrinsic feedback was provided, including the time left, number of repetitions, and record number of repetitions.

### *Procedure*

Participants were randomly assigned to either a conventional (control) or combined tDCS and VR-based intervention (experimental) group. The randomization schedule was computer-generated, using a basic random number generator in a ratio of 1:1. The allocation sequence was concealed from an independent researcher. A sealed envelope was given to the coordinator of the physical therapy area to identify the group for each participant.

All the participants underwent a total of 25 one-hour sessions, administered three to five times a week. The participants in the control group received conventional physical therapy. A passive range of motion exercises were provided in those segments where no active movement was detected to meticulously reproduce a range of articular movements and muscle and soft tissue elongation. In those segments where residual active movement capability was detected, the participants were encouraged to perform movements with the assistance of the therapists. Participants in the experimental group combined 30 minutes of the experimental intervention with 30 minutes of the conventional physical therapy program, in that order. At the beginning of the session, a physical therapist equipped each participant with the EMG bracelet, the vibration band, and the tDCS headband, and the participant sat in a chair with their back leaning against the backrest and their arms on a table located in front of the chair (Figure 2). The laptop was placed approximately 50 cm from the head and 40 cm below eye-level. The eye-tracker was tilted towards the eyes, and two tDCS electrodes, with a surface of 25 cm<sup>2</sup> were soaked in saline

solution. The anode was placed over the ipsilesional primary motor cortex (M1; C3 or C4 for left or right hemiparesis, respectively) and the cathode was placed in the contralesional supraorbital cortex (Fp2 or Fp1 for left or right hemiparesis, respectively). The impedance was kept below 10 k $\Omega$  and the voltage below 26 V. The maximum output intensity was set to 2 mA. The eye-tracking coordinates and the muscular activity and movement thresholds were calibrated to fit the characteristics of each participant [50], and then the session started. tDCS was uninterruptedly provided during the whole session. All the sessions were carried out in a dedicated area of the physical therapy unit. A non-blinded physical therapist supervised all the sessions and prevented extreme compensatory movements, by providing a tactile cue to correct the performance.

The sensorimotor condition of the participants was assessed in a dedicated session before and after the intervention by an external physical therapist who was blinded to the intervention. The body structure function was evaluated using the upper extremity subscale of the Fugl-Meyer Assessment Scale, which was the primary outcome measure, and the Nottingham Sensory Assessment [58]. The body activities were evaluated using the time and functional ability scores of the Wolf Motor Function Test [59].

#### *Data analysis*

The normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Demographic and clinical comparisons between groups, and between responders and non-responders, were performed with independent sample t-tests and chi square or Fisher exact tests, as appropriate, to investigate comparability at baseline, and indicators of response to the experimental treatment. Repeated measures analyses of variance (ANOVAs), with time (before and after treatment) as the within-subjects factor and treatment option (control vs. experimental) as the between-subjects factor, were performed for all outcome measures. ANOVA findings that violated the sphericity assumption were accommodated by the Greenhouse- Geisser conservative degrees of freedom adjustment. The main effects of time, treatment option, and the time-treatment option interaction effects were evaluated. Partial eta squared ( $\eta^2_p$ ) was computed

for each repeated-measures ANOVA as a measure of the effect size. Values of effect size may range from 0 to 1, with higher values representing higher proportions of variance explained by the independent variable.

The  $\alpha$  level was set at 0.05 for all analyses (two-sided). All analyses were computed using the SPSS Statistics software, version 22 (IBM, Armonk, NY, USA).

## **Results**

### *Participants*

During the recruitment process, a total of 426 outpatients were attending a neurorehabilitation program in one of the facilities (Figure 3). Of those, 41 (9.6%) individuals met the inclusion criteria for participation in the study. Potential candidates were recorded on a list, and then were randomly contacted and invited to participate in the study until the required sample size was reached. Thirty-two participants were finally approached, nine of whom refused to participate in the study. The remaining sample of 32 participants was equally randomized into the control or experimental groups. One participant in the experimental group had health issues unrelated to the study and could only attend one session during a week, and another was discharged and dropped out of the study. Consequently, their data were not included in the analysis. Therefore, the data from 30 participants, 16 in the control group and 14 in the experimental group, were included in this study.

The final sample consisted of 22 men and seven women, with a mean age of  $54.9 \pm 9.4$  years, and a mean time since onset of  $9.0 \pm 2.3$  months (Table 1). Eight participants presented a hemorrhagic stroke and 21 presented an ischemic stroke. No significant differences were found between groups in terms of demographic (sex and age) or clinical (etiology, hemiparetic side, and time since injury) data at baseline. No significant differences were detected in the clinical scales at baseline.



*Motor function*

A significant time effect was detected in all measures of upper limb motor function (Table 2). However, improvement provided by the experimental intervention was significantly higher than that provided by the conventional therapy. In contrast to participants in the control group, who showed limited improvements, participants who were engaged in the experimental intervention showed consistent improvement, as evidenced by the Fugl-Meyer Assessment Scale ( $p=0.000$ ,  $\eta^2_p=0.44$ ), and by the time ( $p=0.036$ ,  $\eta^2_p=0.15$ ) and ability subscales ( $p=0.043$ ,  $\eta^2_p=0.14$ ) of the Wolf Motor Function Test. Importantly, the improvement experienced by the participants in the experimental group overtook the clinical importance threshold of the three measures. The improvement in these participants from the Fugl-Meyer Assessment Scale was  $5.29\pm 4.10$ , which exceeded the clinical importance difference established for people with chronic stroke, using this measure [60]. Improvements in the time and ability subscales of the Wolf Motor Function Test were  $105.93\pm 139.34$  seconds and  $2.21\pm 2.64$ , which also exceeded the clinical importance threshold established not only for the chronic [61], but also the sub-acute stages [62].

It is also important to highlight that four individuals out of the 14 participants in the experimental group (28.6%) did not show any motor improvement. This effect was indicated by inexistent (no change) or scant (one-point change) improvements using the Fugl-Meyer Assessment Scale, and was confirmed by an absence of improvements using the subscales of the Wolf Motor Function Test. No clinical or demographic differences were found between these participants and the remaining participants of the experimental group.

*Sensory function*

Regarding sensory assessment, neither the total score ( $p=0.598$ ,  $\eta^2_p=0.08$ ) nor the tactile ( $p=0.607$ ,  $\eta^2_p=0.08$ ), kinesthetic ( $p=0.955$ ,  $\eta^2_p=0.05$ ), or stereognosis subscales ( $p=0.168$ ,  $\eta^2_p=0.28$ ) of the Nottingham Sensory Assessment showed significant differences between groups (Table 2). No differences between groups emerged when analyzing the items of the tactile subscale (light touch, temperature, pinprick, pressure, tactile localization, bilateral

simultaneous touch) separately. A significant time effect was detected in the tactile and stereognosis subscales in both groups, which showed comparable improvements after the intervention.

## **Discussion**

This study investigated the effectiveness of a combined tDCS and VR-based intervention on upper limb function in chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis in comparison to a conventional mobilization intervention. Our results provide evidence that participation in self-triggered motor observation tasks, coupled with tDCS, can provide clinically meaningful improvements in the motor function when compared to mobilization techniques alone, while having similar effects on the sensory function.

Improvement in the motor function detected in the body structure, evidenced by the Fugl-Meyer Assessment Scale, is supported by similar interventions combining tDCS and VR in individuals with acute stroke and mild impairment, with changes of up to 10 points on the same scale reported [63,64]. Although the amelioration experienced by the participants was less dramatic, the relevance of their progress should be highlighted due to their time since injury and the severity of their impairment, as both attributes have been reported to limit the expected benefits of post-stroke interventions [9,65]. Improvements detected in the body activities, evidenced by the Wolf Motor Function Test, are consistent with the results from the body structure. The enhancement of both performance time and functional ability are not only supported by previous reports, but also exceeded the reported benefits obtained by mildly impaired individuals in the acute phase post-stroke [64]. Although the remarkable progress of the participants in our study could be explained by their greater room for improvement, as they presented severely impaired function, it should be taken into account that the severity of the motor function is also the worst prognostic factor for upper limb functional recovery [9]. The general improvement in motor function after the combined intervention of tDCS and VR is also supported by previous reports on the efficacy of both techniques, tDCS [66–68] and VR [46,69] applied individually. Importantly, additional improvements have been reported when they have

been combined [63], as in this study, which has been argued to facilitate corticospinal excitability [44]. The absence of motor changes evidenced by the four non-responders to the intervention are unlikely to be related to demographic nor clinical factors, as no differences in any variables were found that could explain the ineffectiveness of the intervention. We speculate that the absence of effect in these participants could rather be explained by a possible loss of corticospinal tract integrity. A pathological tract disruption could have affected the anatomic connectivity of white matter pathways [70], consequently affecting their motor function. In line with this, the fiber number ratio has been shown to have significant correlation with motor function, which, interestingly, is stronger in the chronic phase than in earlier phases [71]. Moreover, the integrity of the corticospinal tract is the second major predictor of upper limb recovery [9]. Unfortunately, no structural nor functional data was available to check the integrity of the corticospinal tract of the participants, or to determine the effects of the intervention on cortical excitability or reorganization.

The improvements in tactile sensation and stereognosis, evidenced by the Nottingham Sensory Assessment, in all participants could be due to an effect of the passive mobilization administered in both groups, which was not reflected in the motor function. Importantly, passive mobilization has been shown to produce proprioceptive input to motor pathways [12], but neither induce improvement in motor performance nor cortical plasticity, as active movement does [72]. The absence of differences between groups might be explained by a lack of specificity in the intervention in addressing the sensory function. The provision of haptic feedback, in the form of vibration, could have positively contributed to motor learning, as a beneficial effect of adding another sensory modality [73], but may have no effect on the sensory function. Although it has been reported that tactile perception can be augmented by viewing the stimulated parts [74], the focus of the attention of the participants on their motor performance, at the expense of sensory integration, may have prevented greater improvements to be derived from the experimental intervention. Interestingly, attention to touch can recruit somatosensory cortical areas, including the primary somatosensory cortex [75]. However, the effect of mirror

therapy in individuals with comparable characteristics has shown very small effects on the sensory function (nor in the motor function) [76].

The clinical relevance of our results should be highlighted, based on the following considerations. First, all participants were chronic. The improvement detected in their motor function several months after stroke, where spontaneous neural recovery is unlikely [77], supports the effectiveness of the intervention. Previous reports on the effectiveness of combining tDCS and VR are focused on the acute phase post-stroke [63,64] and, consequently, are unable to isolate the source of the improvement. Second, the participants also presented residual severe impairment in their upper limb motor function, which, as mentioned above, represents the worst scenario for functional recovery [9]. Third, the overcoming of the minimal clinically important difference in the improvement experienced by individuals who interacted with the combined tDCS and VR paradigm not only supports the relevance of the gains, but could also mandate a change in their clinical management [78]. Fourth, preliminary studies using a comparable protocol have also shown maintenance of gains in upper limb function one month after the intervention [50,51], and a good acceptance [50]. And finally, the impressive improvement detected in this study questions the existence of a rehabilitation plateau, as the participants showed no benefits from physical therapy in the last two months prior to the intervention. The inexistent progress in this period might reflect an adaptation to the therapy, rather than being indicative of a diminished capacity for improvement. Inclusion in the experimental intervention could have helped them to overcome the adaptive state by modifying their regimen aspects using novel and different parameters and modalities [79].

The improvement detected in motor function after a combined tDCS and VR-based intervention, together with the good acceptance of the intervention and the potential to provide long-term benefits [50,51], could support its use as a feasible therapeutic alternative to the scant existing therapeutic options available to chronic individuals post-stroke with severe impairment in the upper limb function, which have provided only a limited effect on the motor function [76], poor acceptance [80], and high cognitive demands [81].

**Conclusions**

This study investigated the effectiveness of a combined tDCS and VR-based intervention on upper limb function in individuals with chronic stroke and persistent severe hemiparesis. Our results provide evidence that a combined intervention, consisting of tDCS and a self-triggered motor observation exercise mediated by VR, produced clinically meaningful improvements in the motor function of those individuals compared to a conventional mobilization program alone, while having similar effects on sensory function.

**Conflict of interests**

None

**Funding**

This study was funded by Ministerio de Economía y Competitividad of Spain (Projects TIN2014-61975-EXP and RTC-2017-6051-7 and Grant BES-2014-068218) and by Universitat Politècnica de València (Grant PAID-10-14 and Grant PAID-10-16).

## References

- [1] Lai SM, Studenski S, Duncan PW, Perera S. Persisting consequences of stroke measured by the stroke impact scale. *Stroke* 2002. doi:10.1161/01.STR.0000019289.15440.F2.
- [2] Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: Measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987. doi:10.1136/jnnp.50.6.714.
- [3] Nakayama H, Stig Jørgensen H, Otto Raaschou H, Skyhøj Olsen T. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994. doi:10.1016/0003-9993(94)90161-9.
- [4] Sveen U, Bautz-Holter E, Sødning KM, Wyller TB, Laake K. Association between impairments, self-care ability and social activities 1 year after stroke. *Disabil Rehabil* 1999. doi:10.1080/096382899297477.
- [5] Franceschini M, La Porta F, Agosti M, Massucci M. Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *Eur J Phys Rehabil Med* 2010.
- [6] Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Cochrane overview: Interventions for improving upper limb function after stroke. *Stroke* 2015. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008295.
- [7] Barker RN, Gill TJ, Brauer SG. "Factors contributing to upper limb recovery after stroke: A survey of stroke survivors in Queensland Australia." *Disabil Rehabil* 2007. doi:10.1080/09638280500243570.
- [8] Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The Role of Task-Specific Training in Rehabilitation Therapies. *Top Stroke Rehabil* 2005. doi:10.1310/bqm5-6ygb-mvj5-wvcr.
- [9] Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2012.

doi:10.1177/0269215511420305.

- [10] Hunter SM, Crome P, Sim J, Pomeroy VM. Effects of Mobilization and Tactile Stimulation on Recovery of the Hemiplegic Upper Limb: A Series of Replicated Single-System Studies. *Arch Phys Med Rehabil* 2008. doi:10.1016/j.apmr.2008.03.016.
- [11] Lum PS, Mulroy S, Amdur RL, Requejo P, Prilutsky BI, Dromerick AW. Gains in Upper Extremity Function After Stroke via Recovery or Compensation: Potential Differential Effects on Amount of Real-World Limb Use. *Top Stroke Rehabil* 2009. doi:10.1310/tsr1604-237.
- [12] Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H, et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients: A positron emission tomography study. *Stroke* 1999. doi:10.1161/01.STR.30.8.1510.
- [13] Lindberg PG, Schmitz C, Engardt M, Forssberg H, Borg J. Use-dependent up- and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2007. doi:10.1177/1545968306296965.
- [14] Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DMM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 2006.
- [15] Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousmäki V, Hari R. Involvement of primary motor cortex in motor imagery: A neuromagnetic study. *Neuroimage* 1997. doi:10.1006/nimg.1997.0286.
- [16] Mulder T. Motor imagery and action observation: Cognitive tools for rehabilitation. *J. Neural Transm.*, 2007. doi:10.1007/s00702-007-0763-z.
- [17] Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 2006. doi:10.1007/s00221-005-0078-y.
- [18] Ziegler L, Schulte R, Gharabaghi A. Combined endogenous and exogenous disinhibition

- of intracortical circuits augments plasticity induction in the human motor cortex. *Brain Stimul* 2019. doi:10.1016/j.brs.2019.03.009.
- [19] Sun L, Yin D, Zhu Y, Fan M, Zang L, Wu Y, et al. Cortical reorganization after motor imagery training in chronic stroke patients with severe motor impairment: A longitudinal fMRI study. *Neuroradiology* 2013. doi:10.1007/s00234-013-1188-z.
- [20] de Vries S, Tepper M, Feenstra W, Oosterveld H, Boonstra AM, Otten B. Motor imagery ability in stroke patients: the relationship between implicit and explicit motor imagery measures. *Front Hum Neurosci* 2013. doi:10.3389/fnhum.2013.00790.
- [21] Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror Therapy for Improving Motor Function After Stroke. *Stroke* 2019. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023092.
- [22] Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on mirror therapy: A systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair* 2015. doi:10.1177/1545968314546134.
- [23] Wu CY, Huang PC, Chen YT, Lin KC, Yang HW. Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013. doi:10.1016/j.apmr.2013.02.007.
- [24] Park J-Y, Chang M, Kim K-M, Kim H-J. The effect of mirror therapy on upper-extremity function and activities of daily living in stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015. doi:10.1589/jpts.27.1681.
- [25] Colomer C, Noé E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52.
- [26] Gatti R, Rocca MA, Fumagalli S, Cattrysse E, Kerckhofs E, Falini A, et al. The effect of



- action observation/execution on mirror neuron system recruitment: an fMRI study in healthy individuals. *Brain Imaging Behav* 2017. doi:10.1007/s11682-016-9536-3.
- [27] Kimberley TJ, Khandekar G, Skraba LL, Spencer JA, Van Gorp EA, Walker SR. Neural substrates for motor imagery in severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 2006. doi:10.1177/1545968306286958.
- [28] Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 2008. doi:10.1016/j.brs.2008.06.006.
- [29] Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005. doi:10.1093/brain/awh369.
- [30] Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, MacDonald H, McIntyre-Robinson A, Stinear CM. Primed physical therapy enhances recovery of upper limb function in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2016. doi:10.1177/1545968315595285.
- [31] Kubis N. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits* 2016. doi:10.3389/fncir.2016.00056.
- [32] Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, Pradat-Diehl P, Marchand-Pauvert V, Katz R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update. *Ann Phys Rehabil Med* 2015. doi:10.1016/j.rehab.2015.05.006.
- [33] Tedesco Triccas L, Burridge JH, Hughes AM, Pickering RM, Desikan M, Rothwell JC, et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2016. doi:10.1016/j.clinph.2015.04.067.
- [34] Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, Hurley K, Middlebrooks D, Guilkey K. A meta-

- analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J Hand Ther* 2013. doi:10.1016/j.jht.2012.07.002.
- [35] Marquez J, van Vliet P, Mcelduff P, Lagopoulos J, Parsons M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): Does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *Int J Stroke* 2015. doi:10.1111/ijis.12169.
- [36] von Rein E, Hoff M, Kaminski E, Sehm B, Steele CJ, Villringer A, et al. Improving motor performance without training: the effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol* 2015. doi:10.1152/jn.00832.2014.
- [37] Matsumoto J, Fujiwara T, Takahashi O, Liu M, Kimura A, Ushiba J. Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. *J Neuroeng Rehabil* 2010. doi:10.1186/1743-0003-7-27.
- [38] Tohyama T, Fujiwara T, Matsumoto J, Honaga K, Ushiba J, Tsuji T, et al. Modulation of event-related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation in a patient with severe hemiparetic stroke: A case report. *Keio J Med* 2011. doi:10.2302/kjm.60.114.
- [39] Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhao L, Teo WP, et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2015. doi:10.1016/j.apmr.2014.08.008.
- [40] Foerster Á, Rocha S, Wiesiolek C, Chagas AP, Machado G, Silva E, et al. Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *Eur J Neurosci* 2013. doi:10.1111/ejn.12079.
- [41] Saimpont A, Mercier C, Malouin F, Guillot A, Collet C, Doyon J, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances the effects of motor imagery training in a finger tapping task. *Eur J Neurosci* 2016. doi:10.1111/ejn.13122.

- [42] Massetti T, Crocetta TB, Silva TD da, Trevizan IL, Arab C, Caromano FA, et al. Application and outcomes of therapy combining transcranial direct current stimulation and virtual reality: a systematic review. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2017. doi:10.1080/17483107.2016.1230152.
- [43] Subramanian SK, Prasanna SS. Virtual Reality and Noninvasive Brain Stimulation in Stroke: How Effective Is Their Combination for Upper Limb Motor Improvement?—A Meta-Analysis. *PM R* 2018. doi:10.1016/j.pmrj.2018.10.001.
- [44] Kim YJ, Ku J, Cho S, Kim HJ, Cho YK, Lim T, et al. Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects. *J Neuroeng Rehabil* 2014. doi:10.1186/1743-0003-11-124.
- [45] Bermúdez i Badia S, Fluet GG, Llorens R, Deutsch JE. Virtual reality for sensorimotor rehabilitation post stroke: Design principles and evidence. 2016. doi:10.1007/978-3-319-28603-7\_28.
- [46] Colomer C, Llorens R, Noé E, Alcañiz M. Effect of a mixed reality-based intervention on arm, hand, and finger function on chronic stroke. *J Neuroeng Rehabil* 2016;13. doi:10.1186/s12984-016-0153-6.
- [47] Im H, Ku J, Kim HJ, Kang YJ. Virtual reality-guided motor imagery increases corticomotor excitability in healthy volunteers and stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2016. doi:10.5535/arm.2016.40.3.420.
- [48] Prochnow D, Bermúdez i Badia S, Schmidt J, Duff A, Brunheim S, Kleiser R, et al. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: Rehabilitation Gaming System. *Eur J Neurosci* 2013. doi:10.1111/ejn.12157.
- [49] Grimm F, Naros G, Gharabaghi A. Closed-loop task difficulty adaptation during virtual

- reality reach-to-grasp training assisted with an exoskeleton for stroke rehabilitation. *Front Neurosci* 2016. doi:10.3389/fnins.2016.00518.
- [50] Fuentes MA, Borrego A, Latorre J, Colomer C, Alcañiz M, Sánchez-Ledesma MJ, et al. Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Paradigm for Upper Limb Rehabilitation in Individuals with Restricted Movements. A Feasibility Study with a Chronic Stroke Survivor with Severe Hemiparesis. *J Med Syst* 2018. doi:10.1007/s10916-018-0949-y.
- [51] Llorens R, Borrego A, Latorre J, Alcaniz M, Colomer C, Noe E. A combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic stroke survivors with severe hemiparesis. *Int. Conf. Virtual Rehabil. ICVR*, vol. 2017- June, 2017. doi:10.1109/ICVR.2017.8007486.
- [52] SHAH SK. Reliability of the Original Brunnstrom Recovery Scale Following Hemiplegia. *Aust Occup Ther J* 1984. doi:10.1111/j.1440-1630.1984.tb01473.x.
- [53] Fugl-Meyer A, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The poststroke hemiplegic patient - a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7:13–31.
- [54] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [55] Romero M, Sánchez A, Marín C, Navarro MD, Ferri J, Noé E. Clinical usefulness of the Spanish version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validation in stroke patients. *Neurol (English Ed)* 2012. doi:10.1016/j.nrleng.2011.06.001.
- [56] Poole A, Ball L. Eye tracking in human-computer interaction and usability research: Current status and future prospects. *Encycl. Human-Computer Interact.*, 2006. doi:10.4018/978-1-59140-562-7.ch034.

- [57] Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA. Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: State of the art. *Clin Biomech* 2009. doi:10.1016/j.clinbiomech.2008.08.006.
- [58] Lincoln NB, Crow JL, Jackson JM, Waters GR, Adams SA, Hodgson P. The unreliability of sensory assessments. *Clin Rehabil* 1991. doi:10.1177/026921559100500403.
- [59] Wolf SL, Catlin PA, Ellis M, Archer AL, Morgan B, Piacentino A. Assessing Wolf Motor Function Test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke* 2001. doi:10.1161/01.STR.32.7.1635.
- [60] Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically Important Differences for the Upper-Extremity Fugl-Meyer Scale in People With Minimal to Moderate Impairment Due to Chronic Stroke. *Phys Ther* 2012. doi:10.2522/ptj.20110009.
- [61] Lin KC, Hsieh YW, Wu CY, Chen CL, Jang Y, Liu J Sen. Minimal detectable change and clinically important difference of the wolf motor function test in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2009. doi:10.1177/1545968308331144.
- [62] Lang CE, Edwards DF, Birkenmeier RL, Dromerick AW. Estimating Minimal Clinically Important Differences of Upper-Extremity Measures Early After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2008. doi:10.1016/j.apmr.2008.02.022.
- [63] Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2014. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.027.
- [64] Viana RT, Laurentino GEC, Souza RJP, Fonseca JB, Silva Filho EM, Dias SN, et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2014. doi:10.3233/NRE-141065.

- [65] Llorens R, Noé E, Alcañiz M, Deutsch JE. Time since injury limits but does not prevent improvement and maintenance of gains in balance in chronic stroke. *Brain Inj* 2018;32. doi:10.1080/02699052.2017.1418905.
- [66] Lefebvre S, Laloux P, Peeters A, Desfontaines P, Jamart J, Vandermeeren Y. Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci* 2013. doi:10.3389/fnhum.2012.00343.
- [67] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010. doi:10.1212/WNL.0b013e318202013a.
- [68] Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship. *Brain Stimul* 2016. doi:10.1016/j.brs.2015.09.002.
- [69] Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi:10.1002/14651858.CD008349.pub4.
- [70] Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *Am J Neuroradiol* 2008. doi:10.3174/ajnr.A1051.
- [71] Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, Li L, Malik S, Hamidian H, et al. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2014. doi:10.1002/acn3.132.
- [72] Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain* 2003. doi:10.1093/brain/awg079.
- [73] Sigrist R, Rauter G, Riener R, Wolf P. Augmented visual, auditory, haptic, and

- multimodal feedback in motor learning: A review. *Psychon Bull Rev* 2013.  
doi:10.3758/s13423-012-0333-8.
- [74] Serino A, Farnè A, Rinaldesi ML, Haggard P, Làdavas E. Can vision of the body ameliorate impaired somatosensory function? *Neuropsychologia* 2007.  
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.013.
- [75] Johansen-Berg H, Christensen V, Woolrich M, Matthews PM. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport* 2000. doi:10.1097/00001756-200004270-00019.
- [76] Colomer C, NOé E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016.
- [77] Teasell R, Hussein N. Background Concepts in Stroke Rehabilitation. Evidence-Based Rev. *Stroke Rehabil*. 18th ed., Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation; 2016.
- [78] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989.  
doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6.
- [79] Page SJ, Gater DR, Bach-Y-Rita P. Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004. doi:10.1016/j.apmr.2003.12.031.
- [80] Bowering KJ, O'Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2013. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.007.
- [81] Dettmers C, Benz M, Liepert J, Rockstroh B. Motor imagery in stroke patients, or plegic patients with spinal cord or peripheral diseases. *Acta Neurol Scand* 2012.  
doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01680.x.

**Tables***Table 1. Characteristics of the participants.*

Gender, etiology, and hemiparesis are expressed as a percentage of the total number of participants. Age and time since injury are expressed in terms of mean and standard deviation. NS: non-significant.

*Table 2. Treatment effects on upper limb sensorimotor function.*

Clinical data are given in terms of mean and standard deviation. T: time effect. GxT: group by time effect. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ .



## Figures

*Figure 1. Virtual environment of the self-triggered motor observation task.*

The self-triggered motor observation task simulated an apple-picking task in an apple orchard (a). If interaction was successful, an animation showed the virtual arm extending towards the apple (b), grasping it (c), bringing it towards the mouth (d), biting it several times (e), and moving the arm to the initial position

*Figure 2. Experimental setup.*

Participants sat in a chair with their arms on a table, upon which a laptop was located. The intervention provided visual and auditory stimulation through the screen (a) and speakers (b) of the laptop, respectively, vibrotactile feedback through three independent vibrators (c), and transcranial direct current stimulation (d). Interaction was allowed through gaze, detected by a portable eye-tracking bar (e) and muscular activity and movement, detected by the gyroscopes, accelerometers, and/or surface electromyographic activity of a motion control armband (f).

*Figure 3. CONSORT flow diagram.*

Progress through the phases of the parallel randomized trial of both groups.

Table 1

**Table 1. Characteristics of the participants.**

	Control group (n=15)	Experimental group (n=14)	Significance
<i>Gender (n, %)</i>			NS (p=0.742)
<i>Male</i>	11 (73.3%)	11 (78.6%)	
<i>Female</i>	4 (26.7%)	3 (21.4%)	
<i>Age (years)</i>	52.3±10.9	57.6±6.9	NS (p=0.133)
<i>Etiology (n, %)</i>			NS (p=0.344)
<i>Ischemic stroke</i>	12 (75.0%)	9 (64.3%)	
<i>Hemorrhagic stroke</i>	3 (25.0%)	5 (35.7%)	
<i>Hemiparesis (n, %)</i>			NS (p=0.599)
<i>Left</i>	11 (36.4%)	9 (55.5%)	
<i>Right</i>	4 (63.6%)	5 (44.5%)	
<i>Time since injury (months)</i>	9.3±2.4	8.7±2.3	NS (p=0.533)

Gender, etiology, and hemiparesis are expressed as a percentage of the total number of participants. Age and time since injury are expressed in terms of mean and standard deviation. NS: non-significant.

Table 2

**Table 2. Treatment effects on upper limb sensorimotor function.**

	Initial assessment	Final assessment	Significance
<i>Fugl-Meyer Assessment Scale. Upper Extremity subscale</i>			T**(p=0.000, $\eta^2_p=0.49$ ) GxT**(p=0.000, $\eta^2_p=0.44$ )
Control group	9.87±4.82	10.13±4.60	
Experimental group	9.50±5.11	14.79±7.37	
<i>Wolf Motor Function Test. Performance time (s)</i>			T**(p=0.002, $\eta^2_p=0.30$ ) GxT*(p=0.036, $\eta^2_p=0.15$ )
Control group	1504.1±251.6	1481.4±278.5	
Experimental group	1653.0±208.9	1547.1±263.4	
<i>Wolf Motor Function Test. Functional ability</i>			T**(p=0.000, $\eta^2_p=0.37$ ) GxT*(p=0.043, $\eta^2_p=0.14$ )
Control group	11.60±7.56	12.27±7.65	
Experimental group	8.86±11.77	11.07±13.04	
<i>Nottingham Sensory Assessment</i>			T(p=0.050, $\eta^2_p=0.51$ ) GxT(p=0.598, $\eta^2_p=0.08$ )
Control group	31.93±21.44	33.87±21.44	
Experimental group	35.43±24.70	36.57±23.91	
<i>Nottingham Sensory Assessment. Tactile subscale</i>			T*(p=0.035, $\eta^2_p=0.58$ ) GxT(p=0.607, $\eta^2_p=0.08$ )
Control group	25.93±18.71	27.53±18.09	
Experimental group	29.71±20.60	30.71±19.37	
<i>Nottingham Sensory</i>			T(p=0.468, $\eta^2_p=0.10$ )

<i>Assessment.</i>	<i>Kinesthetic</i>			GxT(p=0.955, $\eta^2_p=0.05$ )
<i>subscale</i>				
<i>Control group</i>		6.00±3.50	6.33±4.01	
<i>Experimental group</i>		5.57±4.47	5.86±4.74	
<i>Nottingham</i>	<i>Sensory</i>			T*(p=0.041, $\eta^2_p=0.55$ )
<i>Assessment.</i>	<i>Stereognosis</i>			GxT(p=0.168, $\eta^2_p=0.28$ )
<i>subscale</i>				
<i>Control group</i>		5.27±6.65	5.33±6.66	
<i>Experimental group</i>		4.00±5.16	5.28±6.62	

Clinical data are given in terms of mean and standard deviation. T: time effect. GxT: group by time effect. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01.

#### **ANEXO IV:**

##### **“Active Multimodal Stimulation in Rehabilitation of paretic upper limb after stroke: technical procedure”**

El desarrollo de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva y su influencia en la rehabilitación del Daño Cerebral Adquirido (DCA) está experimentando un gran desarrollo en las últimas décadas. Hay numerosas técnicas de tratamiento, con evidencia científica demostrable, para la recuperación sensitivomotora de la extremidad superior tras sufrir un daño neurológico.

El propósito de este estudio fue diseñar una herramienta de estimulación multimodal activa, para la rehabilitación de la extremidad superior parética después del ictus. Este equipo experimental permite la combinación de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) y la realidad virtual (RV), a través de un sistema multimodal que proporciona feedback audiovisual, estimulación vibrotáctil y tDCS para la recuperación de la movilidad y la sensibilidad en la extremidad superior afectada tras un ictus.

El sistema de estimulación multimodal diseñado es técnicamente sencillo y resulta de fácil aplicación en la clínica.

# Active Multimodal Stimulation in Rehabilitation of paretic upper limb after stroke: technical procedure

María Antonia Fuentes Calderón  
Servicio NeuroRHB y Daño Cerebral,  
Hospitales Vithas-Nisa  
03202 Alicante, Spain  
marianrhb@gmail.com

Roberto Llorens Rodríguez  
Neurorehabilitation and Brain  
Research Group, I3B Institute  
46022 Valencia, Spain  
rllorens@i3b.upv.es

Enrique Noé Sebastián  
Servicio NeuroRHB y Daño Cerebral,  
Hospitales Vithas-Nisa  
46011 Valencia, Spain  
enoe@comv.es

María José Sánchez Ledesma  
VisualMed Systems Group, University  
of Salamanca  
37007 Salamanca, Spain  
mledesma@usal.es

## ABSTRACT

The development of non-invasive transcranial stimulation techniques and their influence in Acquired Brain Injury (ABI) rehabilitation is increasing since nineties. There are several treatments for sensitive and motor upper limb recovery after a neurological injury, whose individual scientific evidence is remarkable. The purpose of this project is to describe the instrument's performance for an active multimodal stimulation in paretic upper limb rehabilitation after stroke.

## CCS CONCEPTS

• Applied computing → Life and medical science • Applied computing → Health care information Systems • Applied computing → Health informatic

## KEYWORDS

Transcranial direct current stimulation, multimodal, rehabilitation, stroke, upper limb, hemiparesis, motor recovery.

Permission to make digital or hard copies of all or part of this work for personal or classroom use is granted without fee provided that copies are not made or distributed for profit or commercial advantage and that copies bear this notice and the full citation on the first page. Copyrights for components of this work owned by others than ACM must be honored. Abstracting with credit is permitted. To copy otherwise, or republish, to post on servers or to redistribute to lists, requires prior specific permission and/or a fee. Request permissions from [Permissions@acm.org](mailto:Permissions@acm.org).

TEEM 2017, October 18 – 20, 2017, Cádiz, Spain.  
© 2017 Association for Computing Machinery.

ACM ISBN 978-1-4503-5386-1/17/10 \$15.00  
<https://doi.org/10.1145/3144826.3145406>

## 1 INTRODUCTION

Acquired Brain Injury (ABI) is the most common cause of chronic disability in the world. Functional impairment of the upper limb (UL) is reported in approximately 85% of stroke survivors [1]. UL function is essential in activities of daily living (ADLs), and therefore UL motor recovery is the key to maintain independence and improve the quality of life for stroke victims. There are several treatments to improve motor control and the functionality of the upper limb function, including task specific training [2], constraint-induced movement therapy [3], robotic therapy [4], mirror therapy [5], virtual reality [6], neuromuscular electro-stimulation [7] and bilateral arm training [8]. These methods, individually used, have demonstrated scientific evidence which guarantees their effectiveness in certain motor pathologies. However, for patients with severe to complete UL impairment, few therapeutic options exist with real effectiveness [9, 10]. In this case, frequently used to turn to robotic therapies.

On the other hand, in recent years different neuromodulation techniques have been successfully developed with the purpose of promoting the functional recovery after stroke. Thus, transcranial direct current stimulation (tDCS) [11, 12] or Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) [13, 14], are included among the modalities of non-invasive stimulation with greater effectiveness.

This work describes the methodology used for upper limbs, with moderate or severe paresis, rehabilitation, using several techniques which includes audiovisual stimulation, tactile stimulation and non-invasive brain stimulation. The purpose is

TEEM 2017, October 2017, Cádiz, Spain

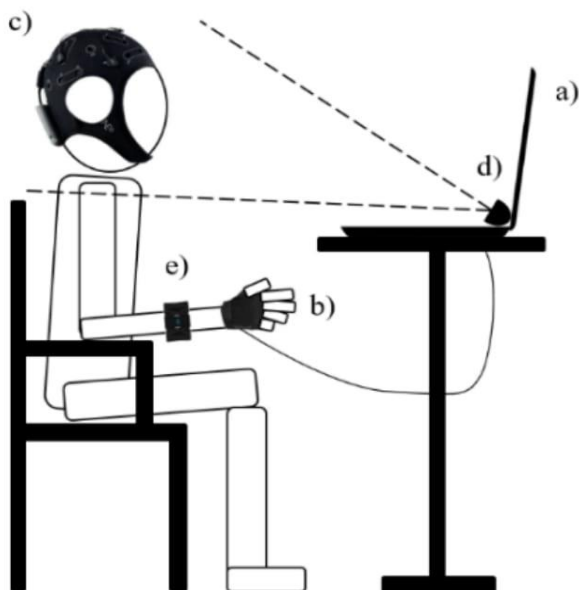
to enhance the rehabilitation effects making association between techniques, thus increasing the rehabilitation efficiency and thereby accelerate functional recovery process.

## 2 MAIN STEPS AND COMPONENTS OF MULTIMODAL STIMULATION

The experimental system was able to detect the users' intention of movement from their gaze, also the residual muscular activity and movement capability. In addition, it was able to provide coherent multimodal stimulation including audiovisual and tactile feedback, and tDCS Fig. 1.

### 2.1 Stimulation

Audiovisual stimulation was provided by the 15.6" screen and integrated speakers of the laptop Fig. 1.a. Tactile feedback was provided using three vibrators that were inserted in a handmade Velcro band Fig. 1.b. The band was designed to surround the participants' hemiparetic hands in such a way that vibrators were located in the palmar side of the metacarpophalangeal joint of the thumb, index and pinky fingers. Actuators vibrated independently to stimulate the contact of those anatomical points with virtual elements.



**Figure 1:** The experimental system provided a) audiovisual, b) tactile feedback, c) transcranial direct current stimulation, d) eye-tracking and e) muscular activity and movement.

M.A. Fuentes-Calderón, R. Llorens-Rodríguez, E. Noé-Sebastián and M.J. Sánchez-Ledesma

tDCS was provided using a wireless hybrid EEG/tDCS headset, the Starstim (Neuroelectronics, Barcelona, Spain), which includes a neoprene headcap with 39 positions based on the 10-10 system where the electrodes can be inserted Fig. 1.c. Continuous direct currents were transferred via a pair of saline-soaked surface sponge electrodes (surface of 25cm<sup>2</sup>).

### 2.2 Interaction

The participants' gaze was estimated using a portable eye-tracking bar, the EyeX (Tobii Technology AB, Danderyd, Sweden) Fig. 1.d. This device provided gaze data with a minimum framerate of 30Hz.

The residual muscular activity movements of the participants' hemiparetic arms was registered using a gesture and motion control armband, the Myo (Thalmic Labs, Kitchener, ON, Canada) Fig. 1.e. This device provided surface electromyographical (sEMG) data from seven medical-grade stainless steel sensors that surrounded the arm, angular velocity provided by a three-axis gyroscope, and acceleration data provided by a three-axis accelerometer at a framerate of 200, 50 and 50 Hz, respectively. The brachioradialis, palmaris longus, and flexors and extensors of the fingers were potential contributors to the sEMG data.

### 2.3 Calibration

The coordinates of the participant's gaze and the movement capability of their hemiparetic arms had to be estimated to enable interaction.

Calibration of the eye-tracking required participants to follow a red spot that move along a cross-shaped path on the screen. This process provided the transform matrix to estimate the X and Y coordinates of the participants' gaze on the screen of the laptop from the movements on their pupils.

Calibration of the movement capability required participants to perform three attempts to move their hemiparetic arm as if they wanted to pick a virtual apple that was shown on the screen. If the sEMG activity during the attempt was at least five times the activity during the resting condition participants were able to use this variable to interact with the system. Analogously, if the angular velocity or the acceleration during the attempt was at least twice the velocity and acceleration detected during the resting condition, participants were able to interact through these variables. This calibration process provided sEMG activity in the seven sensors, angular velocity, and acceleration in those participants who passed the process.

### 2.4 Exercise

The virtual environment simulated an apple picking task in an apple orchard. The user's view was fixed in front of an apple tree, where a serial of apples appeared and disappeared a few seconds after. The arms of the participants were represented using a first-person perspective Fig. 2. Extrinsic feedback



### Active Multimodal Stimulation in Rehabilitation of paretic upper limb after stroke: technical procedure

TEEM 2017, October 2017, Cádiz, Spain

included the time left, number of repetitions and record number of repetitions.

The objective of the exercise was to pick the apples that sequentially grew in the branches of the tree with the virtual hemiparetic hand Fig. 2. To pick the apples, participants were required to stare at them and to try the movement (it is, to move their affected extremities as if they wanted to pick the virtual apples with their real hands). An attempt was considered successful if participants stared at the apple for 2 s and if they were able to produce a muscular activity, angular velocity, or acceleration greater than 70% of their calibrated values. Participants had 10 s to pick an apple. Time between apples was set to 4 s.



**Figure 2:** The virtual environment showed an apple tree and the user's arms.

If participants did not perform a successful attempt, audiovisual feedback was provided to them. In the virtual environment, the arm remained still (if not enough muscular activity, angular velocity, or acceleration was detected) or made a grasping movement towards the wrong location that they were starting at (if they were staring at wrong location on the screen). This was also indicated with a losing sound effect. In the latter case, the visual animation lasted 6 s.

On the contrary, if participants performed a successful attempt, audiovisual and tactile feedback were provided. In the virtual environment, the virtual hand moved towards the apple, grasped it Fig. 3, and brought it towards their mouth Fig. 4. The environment stimulated that the participants bit the apple three times and the arm was finally moved to the initial resting position. A biting sound effect was also provided synchronously with the visual animation. The successful attempt was also indicated with a winning sound effect. The visual animation lasted 10 s. Tactile feedback was provided

when the hand initially made contact with the apple and during each bite.



**Figure 3:** In case of successful interaction, the virtual environment showed how the hand moved towards the apple grasping it.



**Figure 4:** The objective of the exercise was to pick the apples that appeared on a branch and brought it to the mouth.

tDCS was uninterruptedly provided during the whole session with independence of the success of the attempt.

The workflow of the exercise is shown in Fig. 5.

### 3 PROCEDURE

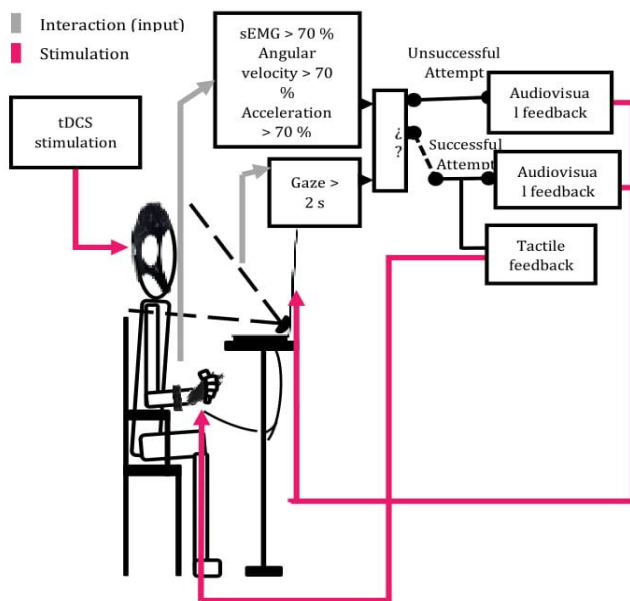


TEEM 2017, October 2017, Cádiz, Spain

Sessions were carried out in a dedicated area of the physical therapy or occupational therapy unit, free of distractors.

A physical therapist equipped participants with the EMG bracelet, the vibration band, and the tDCS headband. Participants sat in a chair with their backs leaning against the backrest and their arms on the armrests. The laptop was placed approximately 50 cm from the head and 40 cm below eye-level. The eye-tracker was tilted towards the eyes and the tDCS electrodes were soaked in saline solution. The anode was placed over the ipsilesional primary motor cortex (M1) (C3 or C4 for left or right hemiparesis, respectively) and the cathode was placed in the contralesional supraorbital cortex (Fp2 or Fp1 for left or right hemiparesis, respectively). Impedance was kept below 10 k $\Omega$  and voltage below 26V. Maximum output intensity was set to 2 mA. The eye-tracking coordinates and the muscular activity and movement thresholds were calibrated and the session started.

At each repetition, gaze, muscular activity, and movements are evaluated to provide adequate audiovisual and tactile feedback. tDCS is provided during the whole session.



**Figure 5: Workflow of the exercise.**

#### 4 DISCUSSION

In recent years, numerous methods have been proposed trying to improve motor impairment generated after ABI, mainly those caused by stroke. Actually, there are no doubts about the

M.A. Fuentes-Calderón, R. Llorens-Rodríguez, E. Noé-Sebastián and M.J. Sánchez-Ledesma

rehabilitation effectiveness, and there is a consensus on the factors that contribute to greater performance, like early intervention after stroke or interdisciplinary approach [15, 16]. For this purpose, the most traditional therapies, like Bobath [17], Brunnstrom [18] or Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF) [19]. On the other hand, the increasing importance of neuroplasticity and the brain activity changes by rehabilitation techniques, has led the functional recovery through other pathways that go beyond the reconditioning or physical recovery. In this way, the target of the rehabilitating activity goes from being the paretic extremity to being the own brain. Thus arise, techniques that seek to synchronize brain activity with motor function.

At the therapeutic approach that is done in this work, brain receives a real-time audiovisual and tactile feedback (neurofeedback) in order to make rehabilitation more effective. The activation of both, sensory and motor function, is caused by mirror neurons [20, 21]. These stimulate brain neuroplasticity, which seeks to reconnect or create new neuronal connections that could alleviate motor dysfunction, compensating, ultimately, the stroke and doing it faster. There are studies that justify that this associations also lead the patient getting greater motivation [9, 22], which further enhance and favor physical rehabilitation.

The therapeutic application of tDCS to post-stroke motor recovery is based on the premise that maladaptive interhemispheric interactions occurring post-stroke impede motor function, because of, an enhancement of transcallosal inhibition from contralesional hemisphere to ipsilesional hemisphere, thus interfering with cortical reorganization so we see that Murase et al. [23]. The mechanism of the tDCS would be to reduce contralesional hemisphere hyperactivity to release the ipsilesional hemisphere, allowing a correct cortical reorganization and a greater degree of functional recovery [10, 12]. Nevertheless, more research is needed to define variables such as targeting, dosing, individualized pathophysiological bases. Elucidation of these variables could allow for save, efficacious and potentially widespread integration of tDCS into clinical rehabilitative therapies [12].

From our perspective, it seems evident that the association between different techniques, for UL treatment that have different mechanism of action, should provide advantages for functional recovery. However, there are few studies that establish the possible effectiveness of their association or, simply, lack clear scientific evidence. Celnik et al. [24] suggest that combination anodal tDCS and peripheral nerve stimulation could facilitate the beneficial effects in comparison with each intervention alone. Another combination therapy from Carmeirão et al. [9], that incorporated tDCS and robot therapy for the rehabilitation of patients with sub-acute stroke. In that study, 3 different types of tDCS were applied (cathodal, anodal and sham stimulation), but there were no significant changes between groups. For its part, Lee and Chun [25], the

## Active Multimodal Stimulation in Rehabilitation of paretic upper limb after stroke: technical procedure

TEEM 2017, October 2017, Cádiz, Spain

combination of brain stimulation using cathodal tDCS and peripheral arm training using virtual reality (VR) could provide additional benefits to the training of upper extremity (UE) recovery after stroke over those benefits achieved with either intervention alone. In this case, the mechanisms of action are complementary, so that tDCS would be responsible for suppressing the contralesional hyperexcitability and VR would modulate cortical reorganization.

From our point of view, this therapy is a promising strategy that promotes an improvement of UE recovery in patients with stroke.

## 5 CONCLUSION

From our experience, the methodology that is described in this study tries to connect in a coherent manner the application of complementary mechanism techniques, which strengthen each other. This fact supposes unquestionable advantages related both to rehabilitation benefits, technical aspects and the design of the activity itself.

## REFERENCES

- [1] Carolina Colomer, Roberto Llorens, and Enrique Noé. 2016. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: A randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 52, 3 (June 2016), 271-8.
- [2] Nestor A. Bayona, Jamie Bitensky, Katherine Salter, and Robert Teasell. 2005. The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Stroke Rehabil.* 12, 3 (February 2005), 58-65. DOI: [10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-VVVC](https://doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-VVVC)
- [3] D. Corbetta, R. Gatti, L. Moja, and V. Sirtori. 2010. Constraint-induced movement Therapy in stroke patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 46, 4 (December 2010), 537-44.
- [4] Alireza Gharabaghi, Florian Grimm, and Gorgios Naros. 2016. Closed-Loop Task Difficulty Adaptation during Virtual Reality Reach-to-Grasp Training Assisted with an Exoskeleton for Stroke Rehabilitation. *Front. Neurosci.* 10, Article 518 (November 2016), 13 pages. DOI: [10.3389/fnins.2016.00518](https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00518)
- [5] A. Benham, F.J.A. Deconinck, M.G. Feltham, A. Ledebt, G.J.P. Savelsbergh, and A.R.P. Smorenburg. 2014. Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain. *Neurorehabil. Neural Repair.* 29, 4 (May 2014) 349-361. DOI: [10.1177/1545968314546134](https://doi.org/10.1177/1545968314546134)
- [6] M. Crotty, J.E. Deutsch, S. George, K.E. Laver, and S. Thomas. 2015. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 9, 2 (September 2011), 1-107. DOI: [10.1002/14651858.CD008349](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349)
- [7] De Kroon, J.R., M.J. Ijzerman, J.R de Kroon, G.J. Lankhorst, and J.H. Van der Lee. 2002. Therapeutic electrical stimulation to improve motor control and functional abilities of the upper extremity after stroke: a systematic review. *Clin Rehabil.* 16, 4 (June 2002), 350-60. DOI: [10.1191/0269215502cr504oa](https://doi.org/10.1191/0269215502cr504oa)
- [8] Jung-Hoon Lee, Min-Jae Lee, Sun-Min Lee, and Hyun-Mo Koo. 2017. Effectiveness of Bilateral Arm Training for Improving Extremity Function and Activities of Daily Living Performance in Hemiplegic Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 26, 5 (May 2017), 1020-1025. DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.008)
- [9] S.B.I. Badia, M.S. Cameirão, E. Duarte, A. Frisoli, and P.F.M.J. Verschure. 2012. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke.* 43, 10 (Junio 2012), 2720-2728. DOI: [10.1161/STROKEAHA.112.653196](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.653196)
- [10] K. Hachisuka, Y. Matsushima, M. Ochi, T. Oda, and S. Saeki. 2013. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J. Rehabil. Med.* 45, 2 (September 2012), 137-140. DOI: [10.2340/16501977-1099](https://doi.org/10.2340/16501977-1099)
- [11] M.K. Fleming, D.J. Newham, J.C. Rothwell, L. Sztrihai, and J.T. Teo. 2017. The effect of transcranial direct current stimulation on motor sequence learning and upper limb function after stroke. *Clinical Neurophysiology.* (March 2017). DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.036](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.036)
- [12] D.J. Edwards, S.J. Page, H.T. Peters, and S. Wortman-Jutt. 2016. Moving Forward by Stimulating the Brain: Transcranial Direct Current Stimulation in Post-Stroke Hemiparesis. *Front. Hum. Neurosci.* 10, Article 394 (August 2016), 8 pages. DOI: [10.3389/fnhum.2016.00394](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00394)
- [13] Beth E. Fisher, Shailesh Kantak, Jarugool Tretriluxana, Suradej Tretriluxana, and Allan D. Wu. 2015. Improvement in Paretic Arm Reach-to-Grasp following Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Depends on Object Size: A Pilot Study. *Stroke Research and Treatment.* 2015, Article ID 498169 (October 2015), 13 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/498169>
- [14] M.N. McDonell and C.M. Stinear. 2017. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul.* 10, 4 (March 2017), 721 - 734. DOI: [10.1016/j.brs.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.008)
- [15] Shahanaz Begum, Abdul Khaleque and Jebun Nessa. 2009. Rehabilitation of Stroke Patients - Effects of Early Intervention of Physical Therapy on Functional Outcome. *Bangladesh Journal of Anatomy.* 7, 1 (January 2009), 62 - 67.
- [16] David J. Clarke, and Anne Forster. 2015. Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc* 8, (September 2015), 433-442. DOI: [10.2147/JMDH.S68764](https://doi.org/10.2147/JMDH.S68764)
- [17] Irene Guerrero Claro, and María I. López Leiva. 2015. Application of Bobath Concept in patients who have suffered a stroke. *TOG.* 12, 22 (November 2015), 18 pages.
- [18] S.K. Shah. 2010. Reliability of the Original Brunnstrom Recovery Scale Following Hemiplegia. *Aust Occup Ther J.* 31, 4 (December 1984), 144-151. DOI: [10.1111/j.1440-1630.1984.tb01473.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1630.1984.tb01473.x)
- [19] Wyatt O. Briggs, Kayla B. Hindle, Junggi Hong, and Tyler J. Whitcomb. 2012. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF); Its Mechanisms and Effects of Range of Motion and Muscular Function. *Journal of Human Kinetics.* 31 (March 2012), 105-113. DOI: [10.2478/v10078-012-0011-y](https://doi.org/10.2478/v10078-012-0011-y)
- [20] Sourya Acharya, and Samarth Shukla. 2012. Mirror neurons: Enigma of metaphysical modular brain. *J Nat Sci Biol Med.* 3, 2 (December 2012), 118-124. DOI: [10.4103/0976-9668.101878](https://doi.org/10.4103/0976-9668.101878)

TEEM 2017, October 2017, Cádiz, Spain

M.A. Fuentes-Calderón, R. Llorens-Rodríguez, E. Noé-Sebastián and M.J. Sánchez-Ledesma

- [21] Hwi-Youg Cho, Jinhwa Jung, Kitae Kim, and Byounghee Lee. 2015. The effect of neurofeedback on brain wave and visual perception in stroke: a randomized control trial. *J Phys Ther Sci.* 27, 3 (March 2015), 673-676. DOI: [10.1589/jpts.27.673](https://doi.org/10.1589/jpts.27.673)
- [22] G. Rauter, R. Riener, R. Sigrist, and P. Wolf. 2013. Augmented visual, auditory, haptic, and multimodal feedback in motor learning: A review. *Psychon. Bull. Rev.* 20, 1 (November 2012), 21-53. DOI [10.3758/s13423-012-0333-8](https://doi.org/10.3758/s13423-012-0333-8)
- [23] L. Cohen, R. Duque, R. Mazzocchio, and N. Murase. 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol.* 55, 3 (March 2004), 400-409. DOI: [10.1002/ana.10848](https://doi.org/10.1002/ana.10848)
- [24] P. Celnik, L.G. Cohen, M. Dimyan, N.J. Paik, and Y. Vandermeeren. 2009. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke.* 40, 5 (May 2009), 1764-71. DOI: [10.1161/STROKEAHA.108.540500](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540500)
- [25] M.H. Chun, and S.J. Lee. 2014. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 95, 3 (March 2014), 431-438. DOI: [10.1016/j.apmr.2013.10.027](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.027)









Sal  
800 años  
1218 - 2018

