

# Potenciación del reaprendizaje motor y la recuperación funcional en pacientes con ictus: estrategias no invasivas de modulación del sistema nervioso central

Elisabeth Bravo-Esteban, Eduardo López-Larraz

**Introducción.** La mayoría de los pacientes que han sufrido un ictus no recuperan el estado funcional basal de la extremidad superior afectada y sufren una grave limitación que permanece en la fase crónica de la enfermedad y que repercute de manera devastadora en su calidad de vida. Por ello, las estrategias de neurorrehabilitación tratan de evitar o minimizar las posibles disfunciones sensitivomotoras asociadas al ictus mediante la promoción de cambios plásticos en el sistema nervioso central.

**Desarrollo.** La reorganización cerebral que tiene lugar tras el ictus puede promover la recuperación motora y funcional de los sujetos con ictus. No obstante, tras la lesión, también se pueden iniciar cambios neuroplásticos maladaptativos responsables del desarrollo de trastornos sensitivomotores, como el síndrome de espasticidad. Las estrategias no invasivas de estimulación cerebral, como la estimulación con corriente directa y la estimulación magnética transcraneal, son unas técnicas ampliamente utilizadas que, aplicadas sobre la corteza motora primaria, pueden modificar la excitabilidad de los circuitos neuronales y las funciones cognitivas, tanto en las personas sanas como en los pacientes con afectación neurológica. Asimismo, los sistemas de interfaces cerebro-máquina también son capaces de generar esa reorganización por medio de la asociación contingente y simultánea entre la activación cerebral y la estimulación periférica.

**Conclusiones.** Se evidencian los efectos positivos de las estrategias de neurorrehabilitación citadas previamente en la potenciación de la reorganización cortical después del ictus, así como en la paliación de los efectos adversos asociados al desarrollo de la espasticidad.

**Palabras clave.** Estimulación magnética transcraneal. Estimulación no invasiva. Estimulación transcraneal con corriente directa. Función motora. Ictus. Interfaces cerebro-máquina. Neurorrehabilitación.

## Introducción

El ictus se considera una de las causas más importantes de discapacidad en el mundo [1], y el signo más característico es la hemiparesia contralateral al hemisferio dañado. Aunque en la fase aguda tras la lesión la mayoría de los pacientes experimenta ciertos grados de recuperación motora, alrededor del 60% de las personas que sobreviven al ictus no recuperan su estado funcional basal de la extremidad superior y, por tanto, sufren una grave limitación de la motricidad y de la funcionalidad, que se mantiene en fases crónicas [2]. Además, el estudio de los mecanismos que subyacen a la recuperación funcional se convierte en una labor difícil de desarrollar, debido a la heterogeneidad tanto de la gravedad como en la zona lesional entre sujetos, y a los diferentes procesos neuroplásticos que se activan dependiendo del tiempo de evolución.

El cerebro, como consecuencia del ictus, tiene la habilidad de reconfigurar su actividad, e induce cam-

bios en las representaciones somatosensoriales, en la activación cortical y en el reclutamiento de áreas distales a la lesión [3-5]. Los mecanismos de plasticidad pueden ocurrir a nivel cortical, así como en las estructuras subcorticales [6]. Esta nueva reorganización central contribuye a la restauración o recuperación de las funciones somatosensoriales y a la adquisición de patrones motores deseables (patrones normalizados o similares a los obtenidos antes de la lesión) [7].

Además, se ha evidenciado una prevalencia de desarrollar el síndrome de espasticidad en pacientes con ictus durante los primeros 12 meses tras la lesión cercana al 48% [8,9]. La espasticidad fue definida por Lance como un trastorno sensitivomotor, caracterizado por un aumento en el tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado, con reflejos tendinosos aumentados; y es uno de los componentes del síndrome de la motoneurona superior [10]. Su aparición se considera una de las causas que dificultan la ejecución

Grupo iPhysio; Universidad San Jorge; Villanueva de Gállego, Zaragoza (E. Bravo-Esteban). Grupo de Función Sensitivo-Motora; Hospital Nacional de Paraplégicos; Toledo (E. Bravo-Esteban). Grupo de Investigación en Fisioterapia de Toledo, GIFTO; Escuela de Enfermería y Fisioterapia; Universidad de Castilla-La Mancha; Toledo (E. Bravo-Esteban). Departamento de Informática e Ingeniería de Sistemas; Universidad de Zaragoza (E. López-Larraz). Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón; Zaragoza, España (E. López-Larraz).

### Correspondencia:

Dra. Elisabeth Bravo Esteban. Grupo iPhysio. Universidad San Jorge. Autovía Mudéjar, km 299. E-50830 Villanueva de Gállego (Zaragoza).

### E-mail:

ebravo@usj.es

### Financiación:

Estudio parcialmente financiado por los proyectos de investigación HYPER-CSD2009-00067 y DGA-FSE, grupo T04.

### Aceptado tras revisión externa:

07.01.16.

### Cómo citar este artículo:

Bravo-Esteban E, López-Larraz E. Potenciación del reaprendizaje motor y la recuperación funcional en pacientes con ictus: estrategias no invasivas de modulación del sistema nervioso central. Rev Neurol 2016; 62: 273-81.

© 2016 Revista de Neurología

de movimientos voluntarios y producen contracturas, acortamientos musculares, al igual que limitaciones articulares e interferencias en los cuidados de higiene y las actividades de la vida diaria [11]. Además, la espasticidad se ha asociado con el desarrollo de dolor crónico, con mayor número de caídas, falta de autoestima y mayor fatiga muscular [11]. Por todo ello, un objetivo principal en el campo de la rehabilitación de los pacientes con ictus será ampliar el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de sus características clínicas, para así poder diseñar tratamientos efectivos centrados en su disminución y control.

La mayoría de las técnicas convencionales de rehabilitación en ictus se basan en enfoques denominados *bottom-up* ('de abajo arriba'). Esto significa que actúan en las extremidades paralizadas de manera distal con el objetivo de inducir un cambio en los sistemas neuronales y conseguir una rehabilitación funcional por medio de plasticidad cerebral. Por otro lado, el avance tecnológico y metodológico de las técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen ha comprobado que la estimulación de la corteza motora primaria modula la excitabilidad de los circuitos neuronales [12,13]. Esta idea ha modificado el rumbo de la neurorrehabilitación y ha abierto camino a los nuevos enfoques de tratamiento *top-down* ('de arriba abajo'). Las terapias de neurorrehabilitación basadas en el modelo *top-down* buscan inducir una reorganización cortical que llevaría asociada una mejora en la función motora [14]. Entre estas técnicas emergentes se enmarcarían las terapias de estimulación cerebral no invasiva, la cuales podrían ser especialmente efectivas en la rehabilitación de los pacientes con parálisis más graves, para los que los enfoques *bottom-up* no son efectivos [14].

En esta línea, la generación de nuevas conexiones neuroplásticas durante la rehabilitación tras el ictus podría verse potenciada por la acción conjunta de la activación muscular voluntaria por parte del paciente, mediante las terapias *bottom-up*, y la activación muscular inducida artificialmente por medio de la estimulación de la corteza motora (terapias basadas en el modelo *top-down*) [15,16]. Por tanto, dentro del paradigma de neurorrehabilitación se debe contemplar la posibilidad de utilizar terapias combinadas, y son varios los autores que ya han demostrado el incremento en el efecto terapéutico de las terapias de entrenamiento y *biofeedback* junto con las técnicas de estimulación cerebral no invasivas [15,17].

El objetivo de este trabajo es proporcionar una visión global y actualizada de las técnicas emergentes de modulación central en el campo de la neuro-

rehabilitación. Así pues, la presente revisión muestra los efectos de la estimulación cerebral no invasiva y las terapias de *biofeedback* de interfaz cerebro-máquina sobre los fenómenos neuroplásticos que el sistema nervioso central ejecuta durante el aprendizaje de una habilidad motora.

## Mecanismos de plasticidad

La recuperación y el restablecimiento del déficit motor están relacionados con la reorganización del sistema nervioso central tras el daño [6]. Esta nueva arquitectura depende de las estructuras y redes neuronales supervivientes y de sus patrones de activación [18]. El estudio de los patrones de activación cortical mediante técnicas de neuroimagen ha probado cómo los pacientes con ictus presentan un modelo de activación diferente al de los sujetos sin lesión central. Estos últimos muestran mayor excitación en el hemisferio contralateral al movimiento de la mano, mientras que los pacientes con ictus hiperactivan las áreas corticales motoras de forma bilateral [12,19].

La gravedad de la afectación motora en estos pacientes se ha vinculado a un aumento en la excitabilidad del hemisferio contralateral a la lesión, mientras que los pacientes con mayor grado de recuperación exhiben patrones de activación cerebral del hemisferio ipsilateral a la lesión (ipsilesional), similares al de los sujetos sanos [20,21]. Además, las neuronas de la corteza primaria que rodean la zona lesionada podrían asumir las funciones de esta área en los pacientes con menor gravedad [22]. Por ello, el incremento del estado de excitabilidad en la corteza motora primaria ipsilesional, junto con la disminución de la actividad del hemisferio contralateral, podría contribuir a una mejoría del control motor y de la funcionalidad de los pacientes [6].

No obstante, el control motor no depende sólo de las áreas activadas y de transmitir los *inputs* eferentes hacia las neuronas de la médula espinal, sino también de las interconexiones existentes con otras regiones cerebrales [23]. Igualmente, el nivel de hipoconektividad existente entre el área motora primaria y el área suplementaria del mismo hemisferio se correlaciona con el déficit motor presente en el paciente. En relación a las conexiones entre ambos hemisferios, también se ha evidenciado que un menor nivel de inhibición desde el área motora primaria a su región homónima y hacia el área suplementaria del lado contralateral podría asociarse con una mayor gravedad de la afectación motora [21]. Además, las conexiones interhemisféricas podrían in-

fluir en la conectividad de áreas ipsihemisféricas. En esta línea, los estudios de investigación, normalmente centrados en la estimulación del área motora primaria, han demostrado que las técnicas de estimulación cortical promueven cambios locales (lugar de estimulación del electrodo) y distales en regiones cerebrales interconectadas con el área estimulada (corteza motora suplementaria, estructuras subcorticales) intra e interhemisféricamente [24,25].

Nuevos enfoques investigan los efectos de la estimulación en áreas relacionadas con la corteza motora primaria, especialmente el área premotora [26]. La inducción de una menor actividad del área premotora contralesional facilita la conectividad entre distintas áreas del hemisferio ipsilesional en pacientes con mayor gravedad de lesión [27] y a intensidades que no producen cambios en la excitabilidad cortical mediante la estimulación directa de la corteza motora primaria [28]. La alteración en la excitabilidad cortical podría restablecerse mediante la facilitación de inhibición interhemisférica. Teniendo en consideración que la hiperactividad persistente en fases crónicas del hemisferio contralesional se traduce en un peor pronóstico de recuperación [20,21], la inhibición interhemisférica evidenciada en los procesos plásticos ayudaría también a favorecer la recuperación tras el ictus.

### Técnicas no invasivas de estimulación cerebral

Las técnicas no invasivas de estimulación cerebral son herramientas seguras, enmarcadas dentro de las estrategias de modulación central [5,24]. Incluyen las terapias que inducen una corriente eléctrica débil o un campo magnético sobre el cerebro, a través de la estimulación superficial en el cuero cabelludo. La evidencia científica subraya su prometedor papel en el tratamiento de las enfermedades neurológicas con déficit motor, como los ictus [29-31], y los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer [32]. También pueden utilizarse para abordar déficits en las funciones cognitivas, y son capaces de facilitar y estimular procesos como atención, memoria y aprendizaje en personas sanas [33]. Sin embargo, cabe destacar como posibles efectos adversos la aparición de cefalea (se muestra ocasionalmente), parestesias y quemaduras en la zona de estimulación (poco frecuentes), o el desarrollo de crisis epilépticas (muy poco frecuentes), si bien se consideran leves y de remisión temprana. Dentro de las técnicas no invasivas de estimulación cerebral, las técnicas más importantes son: la estimulación magnética transcraneal (TMS,

*transcranial magnetic stimulation*) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS, *transcranial direct current stimulation*).

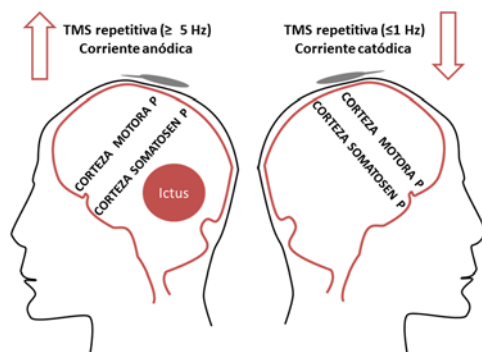
### Estimulación magnética transcraneal

La TMS permite estimular la corteza de una forma segura, directa y no invasiva, así como obtener información del estado de los circuitos neuronales [34,35]. Esta técnica genera un campo magnético perpendicular a la bobina de estimulación, el cual inducirá una corriente eléctrica en los tejidos corticales. La estimulación puede inducir un único estímulo (pulso aislado) o estímulos repetidos (trenes de pulsos). La TMS de pulsos aislados se aplica generalmente sobre la corteza motora primaria, donde inducirá una corriente eléctrica sobre el área de estimulación de la bobina. Si la intensidad de estimulación es suficiente para despolarizar las neuronas cerebrales (por encima del umbral excitomotor), generará un potencial de acción que será transmitido hacia las motoneuronas de la médula espinal e inducirá como respuesta la activación periférica de la musculatura (medible mediante electromiografía). Esta respuesta muscular, denominada potencial motor evocado, refleja la excitabilidad y la conducción de los tractos corticoespinales [34].

La TMS repetitiva también puede usarse como herramienta neuromoduladora. El efecto inducido por la estimulación magnética repetitiva dependerá de la frecuencia de estimulación –frecuencias bajas ( $\leq 1$  Hz) disminuyen o inhiben la excitabilidad cortical [36] y frecuencias altas ( $\geq 5$  Hz) aumentan la excitabilidad en las áreas estimuladas [37]–, el número de estímulos (entre 600 y 2.000); la duración de los estímulos (aproximadamente equivalente a la duración de los efectos) y la aplicación de múltiples sesiones diarias, las cuales alargarán el efecto [35].

Recientemente, se han descrito nuevos modelos de estimulación transcraneal repetitiva, como la estimulación por ráfaga de impulsos theta, donde tres estímulos a 50 Hz se repiten con una frecuencia de 5 Hz [38]. Este modelo de corriente aplicado de forma continua induce inhibición, mientras que, si se transmite intermitentemente, facilita la excitabilidad del área estimulada. Otra nueva modalidad es la estimulación mediante pares de estímulos asociados, con la que se busca inducir excitación cortical mediante la suma de dos estímulos sincronizados. El efecto de la TMS se amplificará con la llegada simultánea de un estímulo periférico (estimulación de un nervio periférico); no obstante, si se realiza la estimulación de forma asincrónica, el resultado será una inhibición [39]. Ambas técnicas promueven la

**Figura 1.** Estimulación no invasiva cerebral en el hemisferio ipsilateral a la lesión y contralateral a la lesión. La figura de la izquierda describe la acción de la estimulación magnética transcranial de alta frecuencia y de la corriente anódica sobre el aumento de la actividad del hemisfórtex ipsilateral al ictus. La figura de la derecha refleja el objetivo terapéutico inhibitorio de la estimulación magnética transcranial y de la corriente catódica sobre el hemisferio contralateral a la lesión. P: primaria; somatosen: somatosensorial.



plasticidad cortical y mantienen sus efectos un mayor tiempo respecto a la estimulación convencional; sin embargo, el protocolo de actuación que conlleva resulta de mayor complejidad, y sus efectos adversos y variabilidad entre sujetos aún se han estudiado poco [35].

### Estimulación transcranial con corriente directa

La tDCS es una técnica segura, bien tolerada y que presenta mínimos efectos adversos [40]. Se aplica sobre el cuero cabelludo mediante un generador de corriente continua conectado a dos electrodos de gran tamaño (20-35 cm<sup>2</sup>), que evitan posibles efectos perjudiciales derivados de la alta intensidad de la corriente [41]. Se utilizan corrientes de baja intensidad (0,5-2 mA) capaces de penetrar parcialmente y alcanzar los tejidos corticales [42]. Este tipo de corriente no estimula la generación de potenciales de acción, como ocurriría con la TMS, sino que modifica el umbral de descarga de las neuronas corticales al inducir cambios en la polaridad de las membranas [43]. Este mecanismo fisiológico, responsable de la modulación cortical, está relacionado con la dirección de la corriente y no con la frecuencia de estimulación, como ocurre con la TMS. La estimulación anódica inducirá un aumento de la excitabilidad cortical mediante la despolarización, mientras que la catódica producirá una disminución de la excitabilidad mediante la hiperpolarización. Estos cambios no explicarían la duración de

los efectos a largo plazo, pero se postula que la corriente directa podría inducir cambios en la expresión de los genes [44,45].

### ¿Dónde se estimula?

Los procesos de plasticidad central que se desencadenan tras el ictus tratados en el apartado anterior han centrado las bases fisiológicas de estas técnicas. El objetivo de las técnicas no invasivas de estimulación cerebral en pacientes con ictus es modificar o normalizar la actividad cerebral mediante un aumento de la excitabilidad cortical en el hemisferio lesionado y/o una disminución en la actividad cortical contralateral al daño central [46] (Fig. 1).

Así pues, las funciones de la extremidad superior (alcance, prensión) se han visto mejoradas notablemente tras el tratamiento con TMS repetitiva. Concretamente, la estimulación de alta frecuencia sobre el área de la corteza motora primaria lesionada puede inducir cambios en la actividad de los circuitos neuronales vinculados a la mejora funcional de los pacientes [45,47,48]. Además, estos cambios pueden ser dependientes del tipo de lesión cerebral [26, 47,49,50]. Del mismo modo, revisiones recientes sobre la TMS repetitiva de baja frecuencia sobre la corteza motora primaria contralateral al ictus también demuestran su eficacia en la recuperación de la extremidad superior, y la población diana de tratamiento engloba principalmente a los pacientes que presenten una gravedad de lesión moderada respecto a los pacientes con mayor afectación [45,51]. Además, la TMS en frecuencias de 1 Hz ha evidenciado mejoras en la transmisión de las vías motoras, medidas con potenciales motores, en la fuerza de prensión de la mano y en la funcionalidad de la extremidad superior [52]. Sin embargo, estudios que evalúan qué tipo de estimulación (TMS repetitiva de alta frecuencia o TMS repetitiva de baja frecuencia sobre la corteza motora primaria lesionada) muestra mayor efecto positivo han obtenido resultados incongruentes. Por un lado, Emara et al evidenciaron similares beneficios con la aplicación de ambas técnicas [53]. Por el contrario, otros autores señalan a la estimulación de baja frecuencia como la más eficaz [54,55].

Del mismo modo, existen dos posibles enfoques terapéuticos de la tDCS que pueden utilizarse en la neurorrehabilitación tras el ictus (Fig. 1): la estimulación catódica sobre el hemisferio sano, donde se buscará disminuir la actividad, y la estimulación anódica sobre la corteza primaria lesionada, donde se intentará estimular las áreas perilesionales. Además, estudios en animales muestran que la corrien-

te anódica facilitaría la creación de nuevas conexiones dendritoaxonales [56].

La función de la extremidad superior también se ha evaluado tras el tratamiento con corriente directa, y un elevado número de autores ha evidenciado beneficios de la corriente anódica [57,58], así como de la catódica [59-61]. En un metaanálisis realizado por Butler et al [62] se ha señalado un mayor beneficio de la corriente anódica por encima de la catódica y del placebo en el tratamiento de la extremidad superior (evidenciado en la destreza de la mano y en la fuerza de prensión) [63]. No obstante, los efectos positivos de la corriente anódica sobre la mejora en la ejecución de las actividades de la vida diaria no han mostrado ser mayores en comparación con la estimulación con placebo [64].

Además, los beneficios de la estimulación bilateral (con el ánodo sobre el hemisferio lesionado y el cátodo sobre el contralateral) están mostrando efectos positivos en la recuperación de la función del miembro superior (evaluables con la escala Fugl-Meyer de funcionalidad de la extremidad superior y el test de función motora de Wolf) [65,66]. Además, este nuevo enfoque de tratamiento podría producir una mayor mielinización y alineación de las fibras motoras que se correlaciona con una mejora en la funcionalidad del brazo afecto.

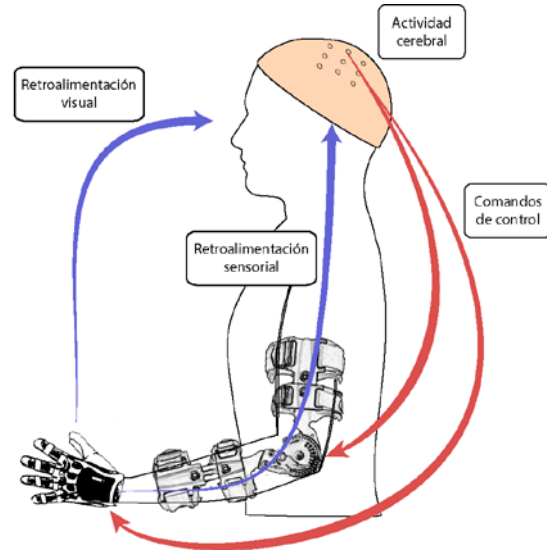
Con respecto a trabajos de investigación sobre técnicas no invasivas de estimulación cortical, donde se dividía a los grupos de pacientes homogéneamente, dependiendo del tipo de patología, la evidencia es escasa. Igualmente, los trabajos sobre la efectividad de estas técnicas corroboran la necesidad de protocolizar los tratamientos dependiendo de la gravedad de la lesión, especialmente en el empleo de la corriente catódica en pacientes con mayor afectación, donde los efectos podrían incluso repercutir negativamente y limitar los mecanismos compensatorios [59].

Por todo ello, las futuras investigaciones deben centrarse en definir el tipo de pacientes diana que se beneficiarán de la desinhibición del hemisferio contralesional y el aumento de la inhibición de la corteza motora ipsilesional, como también en determinar los protocolos de entrenamiento y técnicas terapéuticas del miembro superior que aumentarán su potencial al combinarse con la estimulación con corriente directa [67,68].

### Biofeedback: interfaces cerebro-máquina

Mientras que las dos técnicas descritas (TMS y tDCS) estimulan directamente el cerebro mediante campos

**Figura 2.** Diagrama de una interfaz cerebro-máquina para el control de un exoesqueleto del brazo y la mano. La actividad cerebral se transforma en información de control para el dispositivo robótico. La retroalimentación sensorial y visual puede ser usada para generar neuroplasticidad de la corteza dañada tras el ictus.



magnéticos o corrientes eléctricas, las interfaces cerebro-máquina (BMI, *brain-machine interfaces*) buscan generar neuroplasticidad por medio de la retroalimentación (*feedback*). Las BMI consisten en la adquisición de la actividad cerebral, su procesamiento para traducirla en comandos informáticos y la utilización de esos comandos para controlar un dispositivo externo, como puede ser un ordenador o una prótesis [69] (Fig. 2). El uso de tecnologías no invasivas, como el electroencefalograma, ha permitido un rápido crecimiento de esta tecnología en los últimos años.

En el contexto de rehabilitación motora, las BMI pueden utilizarse para decodificar la activación cerebral durante el intento de movimiento de un miembro paralizado [70]. Generalmente, los niveles de activación cortical motora se reflejan en el electroencefalograma mediante dos correlatos: la desincronización de los ritmos sensorimotora y los potenciales corticales relacionados con el movimiento. La decodificación de estos patrones puede utilizarse para desencadenar el movimiento de un sistema robótico o de estimulación eléctrica que movilizaría el miembro paralizado, cerrando así el bucle hasta ahora interrumpido por la lesión. La capacidad rehabilitadora de las BMI se basa en

dos principios. Por un lado, al igual que en las terapias *bottom-up*, la movilización del miembro paralizado podría generar una reorganización cortical con efectos positivos en la capacidad motora del paciente. Por otro lado, y aún más importante, el mayor efecto en la reorganización cerebral podría provenir de la asociación contingente y simultánea entre la activación cerebral y la estimulación periférica [71].

Patologías como la lesión medular completa dan lugar a la ruptura de las vías aferentes, lo cual impide la generación de neuroplasticidad con estos sistemas, por lo que su uso se limita a la compensación funcional [72]. Por el contrario, los pacientes de ictus son candidatos especialmente adecuados para terapias de rehabilitación basadas en las BMI, debido a que sus vías aferentes no han sido interrumpidas y permiten que los estímulos periféricos puedan llegar y ser procesados a nivel cortical. Además de proporcionar al paciente un *feedback* en respuesta a su nivel de activación cerebral, los sistemas de BMI permiten también al terapeuta hacer un seguimiento objetivo de ese progreso, lo cual podría dar lugar a terapias más personalizadas [73].

Existen trabajos que evalúan la viabilidad de las BMI para la decodificación de intención de movimiento en pacientes de ictus utilizando el hemisferio no afectado [74]. Estos sistemas podrían utilizarse para compensación funcional, aunque no para rehabilitación, dado que no buscan promover una reorganización en la corteza dañada, sino aprovechar la activación patológica en el hemisferio ipsilateral al movimiento. Con un objetivo rehabilitador, el estudio de Buch et al mostró que es posible conseguir un incremento en la activación de la corteza dañada mediante el uso de una BMI no invasiva, aunque esta reorganización no estuvo asociada a mejoras clínicas significativas [75]. Finalmente, un reciente estudio llevado a cabo por Ramos-Murguialday et al ha sido el primero en demostrar, en un estudio doble ciego, una reorganización cerebral en la corteza ipsilesional y mejoras clínicas significativas asociadas al uso de una BMI [76].

### Tratamiento de la espasticidad mediante la modulación cortical

Tras la lesión del sistema nervioso central también pueden ponerse en marcha procesos de plasticidad maladaptativa, los cuales favorecen el desarrollo de trastornos sensitivomotores, como el síndrome de espasticidad. Tradicionalmente, el desarrollo de la espasticidad se ha relacionado con la afectación de

las vías piramidales y extrapiramidales (tracto reticuloespinal lateral, vestibuloespinal y reticuloespinal medial y tectoespinal) y con la consecuente falta de la modulación de los reflejos espinales [77]. También se asocia a los cambios en las propiedades viscoelásticas de los tejidos blandos [77]. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que la fisiopatología de la espasticidad también podría deberse a la hipersensibilidad de la corteza sensoriomotora del hemisferio lesionado [78], lo cual también explicaría los resultados presentados en el estudio de Kaiser et al, donde se mostró que los pacientes con mayores niveles de espasticidad presentaban mayor activación en la corteza motora dañada durante el intento de movimiento [79].

En apartados anteriores se ha expuesto que la normalización de la actividad del hemisferio lesionado podría contribuir a una mejora de la recuperación motora. No obstante, un exceso de esta actividad se podría relacionar con la facilitación de mecanismos de plasticidad maladaptativos, lo que apoyaría la idea de Lindberg et al [78]. También serviría para explicar la mejora en la función motriz evidenciada en pacientes espásticos con ictus tras recibir estimulación transcraneal no invasiva inhibitoria (estimulación catódica) sobre la corteza motora primaria del hemisferio lesionado [80]. Del mismo modo, Gunduz et al [81], en una revisión sobre los efectos de la estimulación no invasiva en pacientes espásticos, evidenciaron que la TMS repetitiva de baja frecuencia sobre el hemisferio sano disminuía la hiperexcitabilidad refleja y mostraba mejoras en los síntomas clínicos de espasticidad y funcionales. Estos resultados sugieren que la estimulación magnética inhibitoria sobre la corteza motora sana podría inducir una menor activación de las vías inhibitorias que comunican y modulan el hemisferio afecto [81].

Como se ha apuntado, la investigación de sistemas de BMI para el tratamiento del ictus se ha centrado generalmente en incrementar los niveles de activación cortical y en conseguir mejoras funcionales. Sin embargo, uno de los aspectos menos estudiados en este ámbito es el de la espasticidad. Los estudios sobre BMI con pacientes de ictus seleccionan generalmente pacientes con baja espasticidad, dado que en estos pacientes es más fácil realizar movilizaciones pasivas mediante exoesqueletos o estimulación funcional. A pesar de que es poca la evidencia en este ámbito, el estudio de Ramos-Murguialday et al mostró que los niveles de espasticidad no cambiaron significativamente en los pacientes tras el uso continuado (diario, durante un mes) del sistema de BMI [76].

## Conclusiones

Las técnicas de modulación cerebral son terapias desarrolladas para optimizar la recuperación funcional mediante la modulación de los mecanismos de plasticidad cerebral. Esto permite a los terapeutas abordar tan difíciles objetivos como aumentar la excitabilidad cortical en el hemisferio cerebral dañado, limitar la hiperexcitabilidad del hemisferio cerebral no lesionado (estrategias de compensación maladaptativas), recuperar la integridad de las interconexiones cerebrales y aumentar los beneficios terapéuticos de otras técnicas de rehabilitación (como la terapia añadida). Adicionalmente, se ve la necesidad de crear protocolos de actuación específicos para cada paciente, donde se tengan en cuenta factores como el tipo de lesión y la gravedad del daño central, así como de ampliar el estudio sobre los efectos de la terapia no invasiva en el tratamiento del síndrome de espasticidad.

## Bibliografía

- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612-23.
- Lai SM, Studenski S, Duncan PW, Perera S. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke* 2002; 33: 1840-4.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224: 591-605.
- Donoghue JP. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 749-54.
- Rossini PM, Altamura C, Ferreri F, Melgari JM, Tecchio F, Tombini M, et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys* 2007; 43: 241-54.
- Ward NS. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 725-30.
- Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med* 2014; 57: 530-42.
- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Upper-limb spasticity during the first year after stroke: stroke arm longitudinal study at the University of Gothenburg. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 884-96.
- Sommerfeld DK, Gripenstedt U, Welmer AK. Spasticity after stroke: an overview of prevalence, test instruments, and treatments. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 814-20.
- Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980; 30: 1303-13.
- Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 2002; 9 (Suppl 1): S3-61.
- Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553-66.
- Reaz MB, Hussain MS, Mohd-Yasin F. Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications [correction]. *Biol Proced Online* 2006; 8: 163.
- Belda-Lois JM, Mena-Del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil* 2011; 8: 66.
- Buettfisch C, Heger R, Schicks W, Seitz R, Netz J. Hebbian-type stimulation during robot-assisted training in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 645-55.
- Chang WH, Kim YH, Yoo WK, Goo KH, Park CH, Kim ST, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30: 179-89.
- Buch ER, Modir Shanechi A, Fourkas AD, Weber C, Birbaumer N, Cohen LG. Parietofrontal integrity determines neural modulation associated with grasping imagery after stroke. *Brain* 2012; 135: 596-614.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430-48.
- Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004; 127: 747-58.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; 26: 6096-102.
- Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain* 2011; 134: 1264-76.
- Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 2003; 34: e23-8.
- Grefkes C, Fink GR. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 670-5.
- Liew SL, Santarnecchi E, Buch ER, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 378.
- Censor N, Dayan E, Cohen LG. Cortico-subcortical neuronal circuitry associated with reconsolidation of human procedural memories. *Cortex* 2014; 58: 281-8.
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage* 2005; 28: 22-9.
- Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Teo J, Weiskopf N, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* 2010; 30: 11926-37.
- Fitzgerald P, Fountain S, Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2584-96.
- Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008862.
- Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD010820.
- Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 499-524.
- Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 74.
- Nitsche MA, Koschack J, Pohlner H, Hulleman S, Paulus W, Happe S. Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans. *Front Psychiatry* 2012; 3: 58.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 265.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-403.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-5.

38. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-6.
39. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123: 572-84.
40. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry* 2012; 3: 88.
41. Cogiamanian F, Vergari M, Pulecchi F, Marceglia S, Priori A. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2636-40.
42. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul* 2009; 2: 201-7.
43. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 589-95.
44. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010; 66: 198-204.
45. Clafin ES, Krishnan C, Khot SP. Emerging treatments for motor rehabilitation after stroke. *Neurohospitalist* 2015; 5: 77-88.
46. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx* 2006; 3: 474-81.
47. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466-8.
48. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010; 42: 758-64.
49. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1471-6.
50. Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, Demirtas-Tatlidede A, Luu D, Motiwala RR, et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009; 40: 309-12.
51. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj* 2011; 25: 496-502.
52. Matsuura A, Onoda K, Oguro H, Yamaguchi S. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1526-32.
53. Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1203-9.
54. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323-30.
55. Takeuchi N, Tada T, Tushima M, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J Rehabil Med* 2009; 41: 1049-54.
56. Yoon KJ, Oh BM, Kim DY. Functional improvement and neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered 1 day vs. 1 week after cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2012; 1452: 61-72.
57. Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1764-71.
58. Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, Park CI, Jung KJ. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88: 829-36.
59. Bradnam L V, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex* 2012; 22: 2662-71.
60. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restor Neurol Neurosci* 2011; 29: 411-20.
61. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 879-86.
62. 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; 26: 162-71.
63. Plow EB, Cunningham DA, Beall E, Jones S, Wyant A, Bonnett C, et al. Effectiveness and neural mechanisms associated with tDCS delivered to premotor cortex in stroke rehabilitation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 331.
64. Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 2016; 38: 637-43.
65. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010; 75: 2176-84.
66. Zheng X, Schlaug G. Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 229.
67. Tedesco Triccas L, Burrigge 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: 946-55.
68. Rocha S, Silva E, Foerster A, Wiesiolek C, Chagas AP, Machado G, et al. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 2016; 38: 653-60.
69. Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 767-91.
70. López-Larraz E, Montesano L, Gil-Agudo A, Mínguez J. Continuous decoding of movement intention of upper limb self-initiated analytic movements from pre-movement EEG correlates. *J Neuroeng Rehabil* 2014; 11: 153.
71. Mrachacz-Kersting N, Kristensen SR, Niazi IK, Farina D. Precise temporal association between cortical potentials evoked by motor imagination and afference induces cortical plasticity. *J Physiol* 2012; 590: 1669-82.
72. Pfurtscheller G, Müller GR, Pfurtscheller J, Gerner HJ, Rupp R. 'Thought' –control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia. *Neurosci Lett* 2003; 351: 33-6.
73. Asín-Prieto G, Cano-de-la-Cuerda R, López-Larraz E, Metrot J, Molinari M, Van Dokkum LEH. Emerging perspectives in stroke rehabilitation. In Pons JL, Torricelli D, eds. *Emerging therapies in neurorehabilitation*. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 3-21.
74. Bundy DT, Wronkiewicz M, Sharma M, Moran DW, Corbetta M, Leuthardt EC. Using ipsilateral motor signals in the unaffected cerebral hemisphere as a signal platform for brain-computer interfaces in hemiplegic stroke survivors. *J Neural Eng* 2012; 9: 36011.
75. Buch E, Weber C, Cohen LG, Braun C, Dimyan MA, Ard T, et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke* 2008; 39: 910-7.



76. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz O, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol* 2013; 74: 100-8.
77. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 773-7.
78. Lindberg PG, Gaverth J, Fagergren A, Fransson P, Forssberg H, Borg J. Cortical activity in relation to velocity dependent movement resistance in the flexor muscles of the hand after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 800-10.
79. Kaiser V, Daly I, Pichiorri F, Mattia D, Muller-Putz GR, Neuper C. Relationship between electrical brain responses to motor imagery and motor impairment in stroke. *Stroke* 2012; 43: 2735-40.
80. Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 1-8.
81. Gunduz A, Kumru H, Pascual-Leone A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations. *Neural Regen Res* 2014; 9: 712-8.

### Enhancement of motor relearning and functional recovery in stroke patients: non-invasive strategies for modulating the central nervous system

**Introduction.** Most of the stroke survivors do not recover the basal state of the affected upper limb, suffering from a severe disability which remains during the chronic phase of the illness. This has an extremely negative impact in the quality of life of these patients. Hence, neurorehabilitation strategies aim at the minimization of the sensorimotor dysfunctions associated to stroke, by promoting neuroplasticity in the central nervous system.

**Development.** Brain reorganization can facilitate motor and functional recovery in stroke subjects. Nonetheless, after the insult, maladaptive neuroplastic changes can also happen, which may lead to the appearance of certain sensorimotor disorders such as spasticity. Noninvasive brain stimulation strategies, like transcranial direct current stimulation or transcranial magnetic stimulation, are widely used techniques that, when applied over the primary motor cortex, can modify neural networks excitability, as well as cognitive functions, both in healthy subjects and individuals with neurological disorders. Similarly, brain-machine-interface systems also have the potential to induce a brain reorganization by the contingent and simultaneous association between the brain activation and the peripheral stimulation.

**Conclusion.** This review describes the positive effects of the previously mentioned neurorehabilitation strategies for the enhancement of cortical reorganization after stroke, and how they can be used to alleviate the symptoms of the spasticity syndrome.

**Key words.** Brain-machine interfaces. Motor function. Neurorehabilitation. Non-invasive stimulation. Stroke. Transcranial direct current stimulation. Transcranial magnetic stimulation.