

Estado del Arte en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación en España: Tecnologías Fundamentales

Luis J. Barrios ^{a,*}, Roberto Hornero ^b, Javier Pérez-Turiel ^c, José L. Pons ^{a,d}, Joan Vidal ^e, José M. Azorín ^f

^a Grupo de Neurorehabilitación, Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Av. Doctor Arce, 37, 28002 Madrid, España

^b Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Paseo Belén, 15, 47011 Valladolid, España

^c Fundación CARTIF, División Sistemas, Área de Ingeniería Biomédica, Parque Tecnológico de Boecillo 205, 47151 Boecillo, Valladolid, España

^d Tecnológico de Monterrey, México

^e Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitación, Camí de Can Ruti, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España

^f Brain-Machine Interface Systems Lab, Universidad Miguel Hernández de Elche, Av. de la Universidad s/n, Ed. Innova, 03202 Elche, Alicante, España

Resumen

Las neurotecnologías son aquellas tecnologías dirigidas al estudio del sistema nervioso o a mejorar su función. Estas tecnologías permiten extender el rango de tratamientos disponibles para la rehabilitación de funciones dañadas y proporcionan nuevas soluciones asistenciales para las funciones perdidas. En este artículo se revisan las neurotecnologías de asistencia y rehabilitación, en trastornos motores principalmente, se introduce una taxonomía que facilita su revisión sistemática, y se proporciona una visión global de los avances logrados en la investigación, desarrollo y aplicación en España de aquellas de sus tecnologías más básicas.

Palabras Clave:

Neurotecnologías, interfaces cerebro-computador, robótica, procesamiento de señal, estimulación eléctrica, sistemas biomédicos, rehabilitación, tecnologías de asistencia.

1. Introducción

El movimiento humano es el resultado del accionamiento del sistema musculoesquelético, realizado por el sistema nervioso de forma coordinada. Para llevarlo a cabo de forma efectiva, éste se ayuda de la realimentación que le proporciona el sistema sensorial. El conjunto funciona como una maquinaria de precisión capaz de ejecutar movimientos armoniosos y proezas, como las que exhiben los grandes deportistas. Lamentablemente, la función motora también es susceptible de deteriorarse o, peor aún, perderse debido a traumatismos, enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos. El tratamiento médico convencional en estos casos consiste en la aplicación repetida de fuerzas y momentos mecánicos sobre el cuerpo del paciente para rehabilitar su movilidad.

Las tecnologías para la rehabilitación tuvieron su origen en los primeros tratamientos, mediante prótesis y ortesis, desarrollados para las disfunciones motoras causadas por la Segunda Guerra Mundial y la posterior epidemia de poliomielitis (DiGiovine *et al.*, 2014). En la actualidad, las neurotecnologías permiten extender el rango de tratamientos rehabilitadores disponibles, mejorar

posiblemente la efectividad de los convencionales, y proveer de soluciones asistenciales más allá de la rehabilitación clínica.

El propósito de este trabajo de revisión es presentar una visión representativa de los avances logrados en la investigación, desarrollo y aplicación en España de las neurotecnologías de asistencia y rehabilitación, en trastornos motores principalmente. El contenido de este artículo se organiza en cuatro secciones. En la sección 2 se presenta el concepto, papel y modalidades de las neurotecnologías. También se introduce una taxonomía, de carácter técnico, que permite presentar después las diferentes tecnologías de forma sistemática. En el nivel superior de la clasificación se distinguen dos grandes categorías: *tecnologías fundamentales* y *tecnologías auxiliares*. En la sección 3 se describen contribuciones de grupos de investigación españoles en la primera de ellas. Por último, en la sección 4 se resumen las principales conclusiones de este artículo. El trabajo de revisión se completa en un artículo complementario (Barrios *et al.*, 2017), que cubre las tecnologías auxiliares, la transferencia tecnológica y la aplicación clínica de las neurotecnologías en España.

2. Neurotecnologías para asistencia y rehabilitación

Se denomina neurotecnología a cualquier tecnología dirigida, fundamentalmente, al estudio del sistema nervioso o a mejorar su función. Las neurotecnologías se diseñan con el fin de proveer de herramientas eficaces tanto a la investigación, como a las tareas clínicas de diagnóstico y tratamiento. Así, existen neurotecnologías

* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: L.barrios@csic.es (Luis J. Barrios), robhor@tel.uva.es (Roberto Hornero), javper@cartif.es (Javier P. Turiel), jose.pons@csic.es (José L. Pons), jvidal@guttmann.com (Joan Vidal), jm.azorin@umh.es (José M. Azorín)

para analizar y comprender el sistema nervioso y su función, para registrar distintas manifestaciones de su actividad, para valorar su funcionamiento, y para llevar a cabo la reparación o compensación de sus funciones.

Atendiendo a los distintos principios de diseño y operación se pueden distinguir diferentes tipos de neurotecnologías. Una gran parte de éstas corresponden a modalidades físicas. Otras se basan en principios bioquímicos, o en propiedades de materiales. El presente artículo se focaliza en las primeras.

En la modalidad física existen tanto neurotecnologías desarrolladas específicamente para la rehabilitación y la asistencia, como otras que, aun teniendo una utilidad más general, se adaptan para aplicarlas a esta misma finalidad. Estas neurotecnologías se combinan, en ocasiones, con otras tecnologías, también de naturaleza física, dirigidas a los sistemas sensorial y musculo-esquelético, de los que el sistema nervioso es inseparable. En última instancia, todas ellas se sustentan o complementan con tecnologías de carácter general que completan el universo de las empleadas en rehabilitación y asistencia. Las tecnologías de los dos primeros grupos conforman una categoría de orden superior, constituida por aquellas tecnologías que resultan fundamentales para la función rehabilitadora o asistencial. De forma análoga, las de los dos últimos grupos configuran la categoría de las tecnologías auxiliares. A continuación, se describen someramente estos cuatro grupos de tecnologías.

2.1. Tecnologías específicas

Posiblemente, la neurotecnología más genuina es la de las interfaces neurales, puesto que sus dispositivos se desarrollan íntegra y específicamente para interactuar con el sistema nervioso. En este cometido, las interfaces neurales se pueden emplear para registrar, procesar y estimular la actividad nerviosa. La interfaz neural más extendida es la interfaz cerebro-computador basada en electroencefalografía. Estas interfaces son sistemas de comunicación y/o control, capaces de remplazar a los nervios periféricos y músculos empleados para enviar mensajes al entorno y actuar sobre él, cuando éstos se encuentran dañados.

2.2. Tecnologías particularizadas

Algunas neurotecnologías provienen de particularizar al sistema nervioso, tecnologías que tienen un campo de aplicación mayor. Así, la robótica, la imagen médica, y la regulación de procesos fisiológicos, proporcionan dispositivos y técnicas para la robótica de rehabilitación y asistencia, la neuroimagen, la neuromodulación y la neuroestimulación. La primera se emplea en la reparación, refuerzo, y remplazamiento de funciones motoras perdidas o dañadas. Un ejemplo notable de esta neurotecnología son los exoesqueletos destinados a pacientes con trastornos motores debidos a ictus, o a lesiones medulares completas o incompletas. En rehabilitación y asistencia las tecnologías de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional y la magnetoencefalografía juegan un papel de ayuda al estudio y a la valoración. La neuromodulación es la regulación de la actividad nerviosa por estimulación física o agentes químicos. Cuando este tratamiento se lleva a cabo mediante la aplicación de campos electromagnéticos o corrientes eléctricas se denomina neuroestimulación. Ejemplos de esta neurotecnología son la estimulación magnética transcraneal (TMS: *Transcranial Magnetic Stimulation*) y la estimulación por corriente continua transcraneal (tDCS: *transcranial Direct Current Stimulation*).

2.3. Tecnologías para los sistemas sensorial y musculo-esquelético

El sistema nervioso no está aislado. Por ello, en rehabilitación y asistencia no es extraño encontrar el uso combinado de alguna de las anteriores neurotecnologías con tecnologías dirigidas al sistema muscular, como la electromiografía, y/o al sistema sensorial, como la estimulación cutánea.

2.4. Tecnologías de soporte y complemento

Todas las tecnologías presentadas se sustentan sobre tecnologías más básicas y generales. La tecnología electrónica proporciona dispositivos de registro, de captación y transmisión de señal, sistemas de medición, arquitecturas hardware de procesamiento, etc. La tecnología de señales y sistemas proporciona métodos de procesamiento de señal, integración sensorial, identificación de sistemas, reconocimiento de patrones, modelado, etc. Finalmente, las tecnologías de la información proporcionan soporte computacional para el procesamiento, transmisión y almacenamiento de datos, interfaces de usuario multimodales, entornos virtuales, etc.

3. Grupos de investigación en España en tecnologías fundamentales de asistencia y rehabilitación

En esta sección se describen, sin ánimo de ser exhaustivos, contribuciones de grupos de investigación españoles en las tecnologías descritas en las subsecciones 2.1 y 2.2.

3.1. Interfaces cerebro-computador

Una interfaz cerebro-computador (BCI: *Brain-Computer Interface*) se basa en registrar y procesar la actividad cerebral de la persona con la finalidad de traducirla en comandos de control sobre un dispositivo. En España hay un gran número de grupos cuya labor investigadora se encuadra en el desarrollo de interfaces cerebro-computador con aplicaciones en el ámbito de la rehabilitación y/o asistencia.

El Brain-Machine Interface Systems Lab de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) ha desarrollado diversas interfaces cerebro-computador, basadas en EEG, aplicadas a la rehabilitación y asistencia tanto de miembro superior como de miembro inferior. Para la rehabilitación del miembro superior, en el marco del proyecto Brain2Motion (DPI2011-27022-C02-01), financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, la UMH ha desarrollado dos interfaces cerebro-computador, una basada en imaginación motora y otra basada en la detección de la intención de movimiento, que permiten controlar un exoesqueleto para mover el miembro superior de la persona, utilizando únicamente su actividad cerebral (Hortal *et al.*, 2015b), ver figura 1. Además, ha realizado estudios relacionados con la decodificación de los parámetros cinemáticos del miembro superior (Ubeda *et al.*, 2015). En relación con la rehabilitación del miembro inferior, en el marco del proyecto europeo BioMot (IFP7-ICT-2013-10-611695), financiado por el VII Programa Marco de la Comisión Europea, la UMH ha desarrollado una interfaz cerebro-computador para detectar el nivel de atención de la persona durante la marcha (Costa *et al.*, 2016), una interfaz cerebro-computador que permite detectar obstáculos inesperados durante la marcha (Salazar-Varas *et al.*, 2015) y una interfaz cerebro-computador que permite detectar el inicio y fin de la marcha (Hortal *et al.*, 2016). Por otra parte, dentro del ámbito

asistencial, la UMH ha desarrollado una BCI que permite controlar mediante 2 tareas mentales un brazo robot (Hortal *et al.*, 2014), una BCI que permite controlar mediante 4 tareas mentales un brazo robot (Hortal *et al.*, 2015a) y una BCI basada en potenciales evocados que permite controlar un brazo robot en 6 grados de libertad (Sirvent Blasco *et al.*, 2012).



Figura 1: Exoesqueleto de miembro superior integrado con una interfaz cerebro-computador.

El grupo UMA-BCI perteneciente al grupo de investigación DIANA de la Universidad de Málaga (UMA) ha centrado su investigación relacionada con las interfaces cerebro-computador en 3 líneas distintas: i) mejora del entrenamiento de sistemas BCIs endógenos haciendo uso de técnicas basadas en realidad virtual, ii) control de una silla de ruedas y iii) mejora de la usabilidad de teclados virtuales basados en el P300 y aplicados a pacientes de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La mejora de técnicas de entrenamiento era uno de los objetivos del proyecto BRAINS (P07-TIC03310). Los trabajos realizados en esta línea tenían como finalidad, por un lado, proponer tareas mentales que fuesen más sencillas de discriminar (Ron-Angevin *et al.*, 2008, Da Silva-Sauer *et al.*, 2013) y, por otro lado, hacer uso de técnicas de realidad virtual que proporcionasen mayor atractivo al *feedback*, incrementando la motivación del sujeto y mejorando sus prestaciones (Ron-Angevin *et al.*, 2009a). La investigación llevada a cabo en relación al control de una silla de ruedas a través de un sistema BCI ha sido fruto del trabajo enmarcado en los proyectos BRAINS e INCADI (TEC2011-26395). El principal objetivo era proporcionar un paradigma de navegación que permitiese controlar una silla de ruedas en todas direcciones proporcionando, para ello, cinco comandos de navegación diferentes. Dicho paradigma debía evitar empeorar las prestaciones del sistema BCI, por lo que se basaba en la discriminación de sólo dos tareas mentales (Ron-Angevin *et al.*, 2009b). La evolución de dicho paradigma fue pasando por varias fases, probándose en entornos virtuales (Velasco-Álvarez *et al.*, 2010), robots (Velasco-Álvarez *et al.*, 2013) y, finalmente, sillas de ruedas (Varona-Moya *et al.*, 2015, Fernández-Rodríguez *et al.*, 2016), siendo esto último objeto de investigación actual del grupo UMA-BCI. Finalmente, la tercera línea de investigación está enmarcada en el proyecto LICOM (DPI2015-67064-R). Si bien la investigación en esta línea es reciente, un primer objetivo ha sido desarrollar un teclado virtual basado en el potencial P300 que permita reducir considerablemente los tiempos de escritura. Para ello, el teclado desarrollado se ha basado en una matriz reducida y

en el predictor T9, habiendo sido probado sobre sujetos sanos y un paciente de ELA con resultados muy positivos (Da Silva-Sauer *et al.*, 2016, Ron-Angevin *et al.*, 2015).

El Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid (GIB-UVa) ha contribuido en la investigación de las interfaces cerebro-computador en dos aspectos: tanto (i) creando aplicaciones de asistencia, cuyo fin radica en mejorar la calidad de vida de las personas dependientes; como (ii) aplicando nuevas metodologías de procesado de señal, con el fin de mejorar el rendimiento de estos sistemas. Dentro de las aplicaciones desarrolladas se encuentran: (1) una aplicación de control doméstico de los dispositivos presentes en el hogar, tales como TV, DVD, luces, reproductor de música, ventilador, calefacción y teléfono (Corralejo *et al.*, 2014); (2) una aplicación asincrónica de navegación web basada en potenciales evocados P300, que cuenta con todas las funcionalidades típicas de un navegador, incluyendo la navegación a través de hipervínculos, la reproducción de multimedia, la redacción de e-mails y formularios, etcétera (Martínez-Cagigal *et al.*, 2016); y (3) una aplicación de entrenamiento cognitivo orientada a ralentizar las consecuencias del envejecimiento (Gomez-Pilar *et al.*, 2016). Con respecto al procesado de señal, el GIB-UVa ha contribuido en el estudio de nuevos clasificadores, tanto en sistemas exógenos basados en potenciales P300 (Martínez-Cagigal *et al.*, 2017), como en sistemas endógenos basados en imaginación motora (Nicolas-Alonso *et al.*, 2015). Asimismo, también ha contribuido a la selección de características con algoritmos genéticos (Corralejo *et al.*, 2011).

El Brain-Computer Interface Lab de la Universidad de Granada (BCI Lab - UGR), encuadrado dentro del grupo de investigación CASIP (Circuitos y Sistemas para el Procesamiento de la Información), ha contribuido en el apartado de la investigación en interfaces cerebro-computador a través de diversas líneas, entre las que destacan: i) la caracterización y uso de potenciales evocados visuales de estado estable o SSVEP (del inglés, *Steady-State Visual Evoked Potentials*) en BCI (Lopez-Gordo *et al.*, 2011a), ii) el estudio y aplicación de los potenciales evocados auditivos en BCI (Lopez-Gordo *et al.*, 2012), destacando su aplicación en personas con síndrome de enclaustramiento (Lopez-Gordo *et al.*, 2011b), iii) la detección y clasificación de la atención selectiva a través de BCI en escenarios con múltiples fuentes de sonido o efecto Cocktail Party (Minguillon *et al.*, 2016a) y iv) la exploración y el estudio de nuevos métodos para sincronización en aplicaciones BCI (Lopez-Gordo *et al.*, 2016a), como la transmisión asincrónica de ERPs (del inglés, *Event-Related Potentials*) (Lopez-Gordo *et al.*, 2015) y otros métodos basados en bio-sincronización (Lopez-Gordo *et al.*, 2016b). Además de estas líneas, el BCI Lab de la UGR ha realizado una revisión crítica del estado del arte sobre tendencias y requisitos para la eliminación de artefactos en sistemas BCI modernos (Minguillon *et al.*, 2017). Toda esta actividad investigadora ha estado enmarcada dentro de varios proyectos de investigación, entre los que destacan: a) el proyecto BRAINS (Sistema de interacción cerebral para discapacitados, P07-TIC03310) de la Junta de Andalucía, en colaboración con el grupo DIANA de la Universidad de Málaga; y b) el proyecto Plat-EEG (Plataforma de altas prestaciones para la adquisición, extracción y procesamiento inteligente de señales EEG, P11-TIC7983) de la Junta de Andalucía, en colaboración con el grupo DIANA de la Universidad de Málaga.

El Grupo de Ingeniería Neural y Cognitiva del Centro de Automática y Robótica (CAR), UPM-CSIC, ha implementado

una estrategia que integra el Sistema Nervioso Periférico (SNP) y el Sistema Nervioso Central (SNC) en una terapia de rehabilitación física y cognitiva mediante el desarrollo de una interfaz cerebro-computador (Serrano *et al.*, 2015). El Instituto de Investigación en Ingeniería en Aragón ha desarrollado un BCI que permite decodificar el intento de mover el brazo de pacientes que han sufrido un accidente cerebro-vascular (Antelis *et al.*, 2017).

3.2. Robótica de rehabilitación y asistencia

La robótica de rehabilitación y asistencia representa el paradigma de la tecnología robótica en interacción con la persona. Se trata del desarrollo de dispositivos robóticos que ejercen su acción mediante la interacción física con los pacientes o personas con discapacidad. Interacción física informada por la detección de comandos obtenidos a partir de una interacción cognitiva, véase la sección 3.1. Los exoesqueletos robóticos, considerados como uno de los máximos exponentes de la robótica vestible (*Wearable Robotics* en inglés), son un ejemplo de tecnología robótica aplicada a la rehabilitación y la asistencia (Pons, 2010).

La robótica de rehabilitación y asistencia se aplica para paliar trastornos del movimiento de origen neurológico o traumático, que afectan al miembro superior e inferior, y es un campo de investigación extremadamente activo en las últimas décadas, hasta el punto de que son crecientes los grupos, en el ámbito nacional e internacional, activos en el área.

En cuanto a los sistemas robotizados para asistencia en la rehabilitación de miembros superiores, la Fundación CARTIF lleva más de una década trabajando en su desarrollo para rehabilitación de personas con Daño Cerebral Adquirido (DCA) (Fraile *et al.*, 2015). Esta actividad ha dado como resultado un prototipo, E2REBOT, que se encuentra actualmente en fase de validación clínica y en el que se han aplicado los resultados de dos líneas de investigación: sistemas de control hápticos y estrategias de control basadas en realimentación de señales fisiológicas. E2REBOT es una plataforma robotizada para asistencia activa en tareas de rehabilitación de los miembros superiores, orientada a personas con discapacidad debida a un DCA (Fraile *et al.*, 2016). Este sistema es el resultado de la evolución del diseño a través de diferentes versiones, destacando el impulso que supuso la colaboración con las empresas Aplifisa e IDES, en el marco del proyecto de investigación IDI-20130740, financiado por el CDTI.

El sistema de control de E2REBOT implementa estrategias de control basadas en el paradigma de asistencia a medida ("*Assist as Needed*") (Guerrero *et al.*, 2011) y permite ajustar varios parámetros durante el desarrollo de la terapia, de manera automática de acuerdo a la situación y necesidades del paciente, (Guerrero *et al.*, 2010). La segunda línea de investigación asociada a este desarrollo persigue la identificación on-line del estado cognitivo-emocional del sujeto al interactuar con el robot, buscando detectar situaciones de desinterés, estrés o excitación, que podrían impactar negativamente en el resultado de la terapia (Guerrero *et al.*, 2013).

En una línea similar, el Grupo de Neuroingeniería Biomédica (NBIO) de la Universidad Miguel Hernández de Elche trabaja, entre otros temas, en el desarrollo de robots para aplicaciones médicas y dispositivos de asistencia y rehabilitación. En el campo de la robótica de rehabilitación este grupo es activo en el desarrollo de dispositivos asistenciales para su uso en terapias adaptativas, interfaces multimodales y análisis cinemático y

dinámico del control motor humano (Badesa *et al.*, 2016). En la actualidad coordina el proyecto europeo AIDE (Adaptive Multimodal Interfaces to Assist Disabled People in Daily Activities. HORIZON 2020 Grant Agreement number 645322).

La robótica vestible, que comprende tanto exoesqueletos como prótesis, es una de las áreas de creciente interés en la comunidad científica y clínica. El Grupo de Neuro-Rehabilitación del Instituto Cajal ha sido uno de los pioneros a nivel mundial en este tipo de tecnologías. Los primeros desarrollos, en el marco del proyecto europeo GAIT, se centraron en exoesqueletos unilaterales de miembro inferior, dirigidos, por tanto, a trastornos neurológicos como el ictus, y con el objetivo de normalizar y rehabilitar el patrón de marcha patológico (Moreno *et al.*, 2008; Cullell *et al.*, 2007). Las aportaciones en este ámbito se han centrado en el desarrollo de nuevos actuadores compactos y energéticamente eficientes (Moreno *et al.*, 2005; Claros *et al.*, 2016) y en el desarrollo de sistemas sensoriales, tanto para la segmentación del ciclo de la marcha, como para la identificación de estados y sub-fases de dicho ciclo (Moreno *et al.*, 2006; Lambrecht *et al.*, 2016).

De esta etapa inicial se pueden destacar también las contribuciones en el área de los exoesqueletos de miembro superior. Particularmente, en cuanto al uso de esta tecnología para monitorización y supresión de temblores patológicos, desarrollados en el marco del proyecto europeo DRIFTS. En concreto, el desarrollo del exoesqueleto WOTAS (Wearable Orthosis for Tremor Assessment and Suppression) prestó atención a su compatibilidad con la cinemática articular anatómica, la transparencia de uso y a su validación mediante estudios piloto con pacientes con la enfermedad de Parkinson y con temblor esencial (Rocon *et al.*, 2007).

En general se puede decir que, a partir de estos primeros desarrollos, y al margen de mejoras en control, mecánica y sensorización (Bortole *et al.*, 2015; Rajasekaran *et al.*, 2014), la tendencia hasta la actualidad ha incluido:

(1) El estudio y desarrollo de mejores interfaces cognitivas con los robots de rehabilitación (Lagoda *et al.*, 2012). Esto incluye la extracción de comandos para la operación de robots a partir de variables biomecánicas (Frizzera *et al.*, 2011), la extracción de comandos para la operación del robot a partir de variables bioeléctricas (Barrios *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2014), y la extracción de información no intencional del operario (por ejemplo, temblores, clonus, espasmos o perturbaciones en general) para un control más robusto (Raya *et al.*, 2010; Lambrecht *et al.*, 2014).

(2) La exploración de la neuroprótesis como alternativa a la robótica en rehabilitación y asistencia (Hayashibe *et al.*, 2015). Aquí cabe destacar el desarrollo de soluciones neuroprotésicas para la supresión de temblores patológicos en el marco de los proyectos europeos TREMOR y NEUROTREMOR, con aproximaciones ligeramente diferentes, en el primer caso mediante estimulación periférica motora (Gallego *et al.*, 2013; Koutsou *et al.*, 2016) y en el segundo caso mediante estimulación periférica sensorial (Dosen *et al.*, 2014; Piazza *et al.*, 2016).

(3) El desarrollo de sistemas híbridos que incorporan robots y neuroprótesis para la rehabilitación y la asistencia, en el ámbito del entrenamiento de la marcha (del Ama *et al.*, 2014), y en el ámbito del control coordinado y aprendizaje de modelos para la rehabilitación del miembro superior (Resquín *et al.*, 2016) o en el establecimiento de interfaz con el usuario para el control de sistemas híbridos (Hortal *et al.*, 2015b).

(4) El uso del robot de rehabilitación y el sistema sensorial adjunto para la valoración del progreso en el proceso de

rehabilitación y asistencia, mediante variables biomecánicas (de los Reyes-Guzmán *et al.*, 2016), mediante variables bioeléctricas periféricas tales como EMG de las que extraer fenómenos tales como la fatiga muscular asociada al uso de la tecnología o aspectos relacionados con la coordinación muscular (Pérez-Nombela *et al.*, 2016; Barroso *et al.*, 2016), y mediante variables bioeléctricas centrales, tales como EEG, (Ibáñez *et al.*, 2015).

(5) El desarrollo y propuesta de entornos normativos para la evaluación comparativa de estos sistemas robóticos (Torricelli *et al.*, 2016), la propuesta de soluciones que asocien intervenciones robóticas con otras intervenciones no tecnológicas, por ejemplo, mediante la asociación de fármacos y terapia robótica (Tran *et al.*, 2016), o tecnológica, por ejemplo, mediante combinación con estimulación cerebral por TMS o tDCS.

3.3. Procesado de EEG y MEG

El procesado de señales biomédicas se revela fundamental en el estudio de los mecanismos necesarios para desarrollar nuevas neurotecnologías de rehabilitación y asistencia. Concretamente, este apartado se centra en el estudio de las señales de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG), capaces de registrar las actividades eléctrica y magnética del cerebro, respectivamente.

El Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid (GIB-UVa) posee una amplia y contrastable experiencia en el procesado de dichas señales. Este grupo ha desarrollado estudios orientados a caracterizar la actividad EEG basal mediante métricas derivadas, por ejemplo, de la teoría de redes complejas (Lubeiro *et al.*, 2015); así como orientadas a mejorar el procesado de las interfaces cerebro-computadora (Corralejo *et al.*, 2011; Nicolas-Alonso, 2015; Martínez-Cagigal *et al.*, 2017). Con respecto al procesado de la señal MEG, el GIB-UVa ha tratado de caracterizar los cambios que se producen a causa del envejecimiento (Fernández *et al.*, 2012; Gómez *et al.*, 2013) y ayudar al diagnóstico de diferentes patologías, como la enfermedad de Parkinson (Gómez *et al.*, 2011); así como mejorar el procesado de la señal relativo a la cancelación de artefactos (Escudero *et al.*, 2011) y reducir el coste computacional en el análisis MEG (Martínez-Zarzuola *et al.*, 2013).

El grupo Biosignal Analysis for Rehabilitation and Therapy (BIOART) pertenece al Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica de la Universitat Politècnica de Catalunya, y aplica técnicas de ingeniería al ámbito médico para la mejora de los procesos de rehabilitación y las terapias clínicas, que se evalúan y monitorizan a través de procesado de señales multicanal en los ámbitos neurológico, neuromuscular, y respiratorio. En el primero de ellos, se persigue la mejora de la detección y caracterización de la actividad y conectividad cerebrales para evaluar los efectos de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, así como el efecto farmacológico durante vigilia y sueño. La cuantificación de estos efectos, mediante técnicas de procesado avanzadas, permite evaluar objetivamente, por ejemplo, los efectos de un fármaco en el cerebro, y de esta forma poder determinar el instante y la dosis más adecuada. El grupo BIOART ha desarrollado métodos automáticos de filtrado de los artefactos oculares, cardíacos o musculares que contaminan las señales EEG basados en la técnica de separación ciega de fuentes. Dichos algoritmos han sido validados tanto en señales simuladas como reales (Romero *et al.*, 2009a), así como el efecto de esta etapa de preprocesado en los estudios de fármaco-EEG (Romero *et al.*, 2009b). El estudio de la conectividad a partir de señales EEG ha permitido conocer, de

manera no invasiva, los cambios inducidos en las relaciones entre regiones cerebrales por fármacos psicoactivos. Usando los tipos de datos subrogados adecuados, se han encontrado tendencias opuestas en los cambios lineales respecto a los no lineales, ambos correlacionados con la concentración plasmática de fármaco (Alonso *et al.*, 2012). De manera similar, se ha estudiado el patrón específico de conectividad funcional dirigida, inducido por la privación de sueño, revelando incrementos locales enmascarados en una tendencia global decreciente en todo el EEG (Alonso *et al.*, 2016). Por otro lado, el Grupo BIOART también ha analizado señales MEG para la detección no invasiva del foco epiléptico. Este tipo de señales puede estar gravemente distorsionado debido a artefactos de origen metálico. Tras el diseño y aplicación de un algoritmo automático se evaluó las mejoras de las señales filtradas en pacientes con epilepsia focal (Migliorelli *et al.*, 2016). Por otro lado, las señales cerebrales también están afectadas por otras señales biológicas que impiden la correcta localización no invasiva de marcadores epileptogénicos tales como las oscilaciones de alta frecuencia. Mediante la utilización de *beamformer*, una técnica de reducción de ruido y localización de fuentes cerebrales, se desarrollaron métodos para la detección de este tipo de oscilaciones cuya localización es de gran interés en epilepsia refractaria que requiere de cirugía (Migliorelli *et al.*, 2017).

El Data and Signal Processing group (DSP) de la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya también tiene una línea de investigación en el ámbito de pre-procesamiento de señales de EEG, habiendo desarrollado sistemas de detección y eliminación de artefactos en EEG (Vialatte *et al.*, 2008; Solé-Casals. *et al.*, 2015), que pueden ser utilizados en sistemas BCI para mejorar las prestaciones finales.

El Brain-Computer Interface Lab de la Universidad de Granada (BCI Lab - UGR) ha contribuido en el apartado de la investigación en procesado de EEG a través de varias contribuciones científicas, entre las que destacan: i) una revisión crítica del estado del arte en tendencias y requisitos para la eliminación de artefactos en sistemas BCI modernos (Minguillon *et al.*, 2017) y ii) un estudio relacionado con la medida del estrés a través de ritmos cerebrales (Minguillon *et al.*, 2016b) y la influencia de la luz sobre distintas señales electrofisiológicas (incluyendo EEG) en sujetos sanos (Renedo-Criado *et al.*, 2016).

El “Basque Center on Cognition, Brain and Language” ha realizado numerosas publicaciones analizando señales EEG, MEG y técnicas de neuroimagen aplicados a estudiar los trastornos del lenguaje y el efecto del multilingüismo en la actividad cerebral (Antonakakis *et al.*, 2016, Duñabeitia *et al.*, 2016, Hansen *et al.*, 2016). El Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid ha realizado varios estudios analizando la señal MEG para caracterizar los pacientes con deterioro cognitivo leve (López *et al.*, 2014) y pre-procesado de la señal MEG (Gonzalez-Moreno *et al.*, 2014). Finalmente, se destaca el Grupo de Investigación de Neurociencia Cognitiva de la Universidad de Barcelona, que estudia los mecanismos cerebrales de las funciones cognitivas, desde la atención y la percepción auditiva, hasta el procesamiento de las emociones mediante los potenciales evocados del EEG (Slabu *et al.*, 2010).

3.4. Neuromodulación y Neuroestimulación

Durante los últimos años la industria tecnológica ha mostrado un gran interés por ocupar el “mercado emergente” de la neurorrehabilitación. Los avances tecnológicos van a jugar un

papel fundamental en la transformación de los servicios sanitarios con un cambio en el paradigma de la rehabilitación.

La estimulación neuronal permite modular directamente la actividad del sistema nervioso. Estas técnicas han tenido gran éxito en la traslación desde la investigación básica a la clínica y está representando un mercado interesante para apoyar una industria muy activa de dispositivos médicos tanto implantados como no implantados. La neuroestimulación y la neuromodulación son herramientas que promueven fenómenos de neuroplasticidad, modulando directamente la actividad del sistema nervioso, con la finalidad de potenciar la recuperación funcional. La estimulación mediante las técnicas de rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) y tDCS representa una manera nueva, indolora y no invasiva de estimulación del cerebro de las personas de cara a modular las funciones de las zonas corticales elegidas. Estas técnicas, junto con la neurorehabilitación, representan una gran oportunidad para guiar los fenómenos de neuroplasticidad y conseguir mejoras funcionales. No obstante, los protocolos clínicos sobre estimulación cortical necesitan ser redefinidos, así como se deben realizar más estudios que demuestren que son tratamientos eficaces y aplicables en personas afectas de alteraciones del SNC.

En este capítulo el Institut Guttmann es Centro de Referencia Nacional (CSUR) para la lesión medular y tiene varios programas de implantes de neuroprótesis para suplir funciones perdidas tras una lesión medular. Entre ellos destacan sistemas de infusión continua intratecal de fármacos para tratar espasticidad (Vidal *et al.*, 2000, 2016; Guillaume *et al.*, 2005; Slof *et al.*, 2014), implante para manejo de la vejiga y el intestino neurógeno, sistema SARS (Sacral Anterior Root Stimulator) (Sarrias *et al.*, 1993; Borau Duran, 2004), y estimulación del nervio dorsal genital para la hiperactividad del detrusor en la vejiga neurógena (Opisso *et al.*, 2011, 2013).

Así mismo, dispone de varios programas clínicos basados en técnicas de estimulación cerebral no invasiva a través de técnicas de TMS y tDCS. Ambas se han venido utilizando durante los últimos años en diferentes aplicaciones médicas en pacientes neurológicos dentro de sus programas de rehabilitación. Por ejemplo, para el dolor neuropático (Soler *et al.*, 2010), para la espasticidad (Kumru *et al.*, 2010; Gunduz *et al.*, 2014), para mejorar el patrón de marcha en pacientes con lesiones medulares incompletas (Benito *et al.*, 2012; Kumru *et al.*, 2016), así como dentro de programas de neurorehabilitación cognitiva en pacientes con daño cerebral (Roig Rovira *et al.*, 2010) o en el envejecimiento (Vidal-Piñeiro *et al.*, 2014).

Además, y en colaboración con otros grupos, se han usado técnicas de estimulación. Por ejemplo, con el Instituto de Fisiología y Medicina del Arte en Terrassa, para el tratamiento de la distonía en músicos (Rosset-Llobet *et al.*, 2015); con el Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation de la Harvard Medical School, para los trastornos de lenguaje o afasia (Martin *et al.*, 2014); y con el Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal del Hospital de Mataró, para la disfagia orofaríngea después de un ictus a través de estimulación periférica (Cabib *et al.*, 2016).

Por otra parte, el Brain-Machine Interface Systems Lab de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), en el marco del proyecto Associate financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (DPI2014-58431-C4-2-R), está desarrollando técnicas de tDCS (Rodríguez-Ugarte *et al.*, 2016) con la finalidad de combinarlas con interfaces cerebro-máquina y exoesqueletos de miembro inferior para mejorar las terapias de rehabilitación de

la marcha actuales. En este campo, la UMH ha estudiado el efecto que tiene el aplicar técnicas de tDCS en la corteza motora y el cerebelo en la clasificación de imaginación motora a partir del EEG (Angulo Sherman *et al.*, 2016).

4. Conclusión

Las neurotecnologías para rehabilitación y asistencia engloban un conjunto variado de tecnologías. Parte de ellas resultan fundamentales para la finalidad clínica perseguida, mientras que otras juegan distintos papeles auxiliares. Este artículo ha dirigido su atención a las primeras, y la revisión llevada a cabo ha mostrado que la investigación de las neurotecnologías en España cubre un amplio rango de tecnologías fundamentales y tratamientos, y que numerosos grupos desarrollan su labor en este ámbito con buenos resultados.

English Summary

State of the Art in Neurotechnologies for Assistance and Rehabilitation in Spain: Fundamental Technologies.

Abstract

Neurotechnologies are those technologies aimed to study the nervous system, or to improve its function. These technologies expand the range of treatments for rehabilitating damaged functions and provide new healthcare solutions for the functions that have been lost. This paper reviews the rehabilitation and assistance neurotechnologies, mainly for motor disorders, it introduces a taxonomy that facilitates the systematic review, and it shows recent progresses made in Spain in the investigation, development, and application of their fundamental technologies.

Keywords:

Neurotechnologies, Brain-Computer Interfaces, Robotics, Signal Processing, Electrical Stimulation, Biomedical Systems, Rehabilitation, Assistive Technologies.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el apoyo de NEUROTEC - Red Temática de Investigación en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación (DPI2015-69098-REDT), financiada por Ministerio de Economía y Competitividad.

Referencias

- Alonso, J.F., Mañanas, M.A., Romero, S., Rojas-Martínez, M., Riba, J., 2012. Cross-conditional entropy and coherence analysis on pharmaco-EEG changes induced by alprazolam. *Psychopharmacology*, 221(3):397-406. DOI: 10.1007/s00213-011-2587-7
- Alonso, J.F., Romero, S., Mañanas, M.A., Alcalá, M., Antonijoan, R.M., Giménez, S., 2016. Acute sleep deprivation induces a local increase on brain transfer information in the frontal cortex in a context of widespread decrease. *Sensors*, 16(4). pii: E540. DOI: 10.3390/s16040540

- Angulo Sherman, I. N., Rodríguez Ugarte, M., Iáñez Martínez, E., Azorín Poveda, J. M., 2016. Efecto en la clasificación de imaginación motora a partir del EEG al aplicar tDCS en la corteza motora y el cerebelo. En: Libro de Actas CASEIB 2016. XXXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Valencia, 23 al 25 de noviembre de 2016, 249-252.
- Antelis, J.M., Montesano, L., Ramos-Murguialday, A., Birbaumer, N., Minguez, J., 2017. Decoding Upper Limb Movement Attempt from EEG Measurements of the Contralesional Motor Cortex in Chronic Stroke Patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64(1), 99 – 111.
- Antonakakis, M., Dimitriadis, S.I., Zervakis, M., Micheloyannis, S., Rezaie, R., Babajani-Feremi, A., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A.C., 2016. Altered cross-frequency coupling in resting-state MEG after mild traumatic brain injury. *Int. Journal of Psychophysiology*, 102, 1–11.
- Badesa, F. J., Morales, R., Garcia-Aracil, N. M., Sabater, J. M., Zollo, L., Papaleo, E., & Guglielmelli, E. 2016. Dynamic Adaptive System for Robot-Assisted Motion Rehabilitation. *IEEE Syst. Journal*, 10(3), 984-991.
- Barrios, L.J., del Castillo, M.D., Serrano, J.I., Pons, J.L., 2012. A review of fMRI as a tool for enhancing EEG-based brain-machine interfaces. *Applied Bionics and Biomechanics* 9 (2), 125-133. DOI: 10.3233/ABB-2012-0066
- Barrios, L.J., Minguillón, J., Perales, F.J., Ron-Angevin, R., Solé-Casals, J., Mañanas, M.A., 2017. Estado del Arte en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación en España: Tecnologías Auxiliares, Transferencia Tecnológica y Aplicación Clínica. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*. (En este mismo número).
- Barroso, F., Torricelli, D., Bravo-Esteban, E., Taylor, J., Gomez-Soriano, J., Santos, C., Moreno, J., Pons, J.L., Muscle synergies in cycling after incomplete spinal cord injury: correlation with clinical measures of motor function and spasticity, *Frontiers in Human Neuroscience*, Vol. 9, article 706, 2016. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00706.
- Benito, J., Kumru, H., Murillo, N., Costa, U., Medina, J., Tormos, J.M., Pascual-Leone, A., Vidal, J., 2012. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil.* 18, 106–112. DOI:10.1310/sci1802-106
- Borau Duran, A., 2004. Presentation, development and validation of Barcelona technique in the application of implantable electric stimulators of anterior sacral roots (sars) for the control of sphincter's dysfunction in spinal cord patients. *Universitat Politècnica de Catalunya*.
- Bortole, M., Venkatakrisnan, A., Zhu, F., Moreno, J.C., Francisco, G.E., Pons, J.L. and Contreras-Vidal, J.L., The H2 robotic exoskeleton for gait rehabilitation after stroke: early findings from a clinical study, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2015, 12:54. DOI: 10.1186/s12984-015-0048-y.
- Cabib, C., Ortega, O., Kumru, H., Palomeras, E., Vilardell, N., Alvarez-Berdugo, D., Muriana, D., Rofes, L., Terré, R., Mearin, F., Clavé, P., 2016. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1380, 121–138. DOI:10.1111/nyas.13135
- Claros, M.J., Soto, R., Gordillo, J.L., Pons, J.L. and Contreras-Vidal, J.L., Robotic Assistance of Human Motion using Active-backdrivability on a Geared Electromagnetic Motor, *Int J Adv Robot Syst*, 2016, 13:40. DOI: 10.5772/62331.
- Corralejo, R., Hornero, R., Alvarez, D., 2011. Feature selection using a genetic algorithm in a motor imagery-based Brain Computer Interface. En 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 7703–7706. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091898
- Corralejo, R., Nicolas-Alonso L.F., Álvarez D., Hornero, R., 2014. A P300-based brain-computer interface aimed at operating electronic devices at home for severely disabled people. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 52(10), 861–872. DOI: 10.1007/s11517-014-1191-5
- Costa, A., Iáñez, E., Úbeda, A., Hortal, E., Del Ama, A., Gil, A.M., Azorin, J.M., 2016. Decoding the attentional demands of gait through EEG gamma band features. *PLoS One* 11(4), e0154136, 1 – 21.
- Cullell, A., Moreno, J.C., Pons, J.L., Dynamic simulation of the behavior of an orthosis for knee and ankle functional compensation during gait, *Gait and Posture*, Vol. 26, SP-31 (2007).
- Da Silva-Sauer L., Valero-Aguayo L., Velasco-Álvarez F., Ron-Angevin R., 2013. Psychological variables in the control of brain-computer interfaces. *Psicothema* 23(4), 745-751.
- Da Silva-Sauer, L., Valero-Aguayo, L., de la Torre-Luque, A., Ron-Angevin, R., Varona-Moya, S., 2016. Concentration on performance with P300-based BCI systems: A matter of interface features. *Applied Ergonomics* 52, 325-332. DOI: 10.1016/j.apergo.2015.08.002
- de los Reyes-Guzmán, A., Dimbwadyo-Terrer, I., Pérez-Nombela, S., Monasterio-Huelin, F., Torricelli, D., Pons, J.L. and Gil-Agudo, A., 2016. Novel kinematic indices for quantifying upper limb ability and dexterity after cervical spinal cord injury, *Med Biol Eng Comput*, August 2016. DOI: 10.1007/s11517-016-1555-0
- del Ama, A.J., Gil-Agudo, A., Bravo-Esteban, E., Pérez-Nombela, S., Pons, J.L., Moreno, J.C., 2014. Hybrid therapy of walking with Kinesis overground robot for persons with incomplete spinal cord injury: A feasibility study, *Robotics and Autonomous Systems*. DOI: 10.1016/j.robot.2014.10.014
- DiGiovine, C. P., Bresler, M. I., Bahr, P. A., 2014. A Historical Overview of Rehabilitation Engineering. *Proceedings of the Annual Conference of the Rehabilitation Engineering and Assistive Technology Society of North America*. Indianapolis, USA, June 11-15, 2014.
- Dosen, S., Muceli, S., Dideriksen, J.L., Romero, J.P., Rocon, E., Pons, J.L., Farina, D., Online Tremor Suppression using Electromyography and Low Level Electrical Stimulation, *IEEE Trans. on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 2014. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2328296
- Duñabeitia, J.A., Ivaz, L., & Casaponsa, A., 2016. Developmental changes associated with cross-language similarity in bilingual children. *Journal of Cognitive Psychology*, 28:1, 16-31.
- Escudero J., Saneí S., Jarchi D., Abásolo D., Hornero R., 2011. Regional coherence evaluation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on adaptively extracted magnetoencephalogram rhythms. *Physiological Measurement*, 32, 1163–1180.
- Fernández, A., Zuluaga, P., Abásolo, D., Gómez, C., Serra, A., Méndez, M. A., Hornero, R., 2012. Brain oscillatory complexity across the life span. *Clinical neurophysiology*, 123 (11), 2154–2162.
- Fernández-Rodríguez, A., Velasco-Álvarez, F., Ron-Angevin, R., 2016. Review of real brain-controlled wheelchairs. *Journal of Neural Engineering* 13(6). DOI: 10.1088/1741-2560/13/6/061001
- Fraile, J. C., Pérez-Turiel, J., Baeyens, E., Viñas, P., Alonso, R., Cuadrado, A., Nieto, F., 2016. E2Rebot: A robotic platform for upper limb rehabilitation in patients with neuromotor disability. *Advances in Mechanical Engineering*, 8(8), 1-13. DOI: 10.1177/1687814016659050
- Fraile, J.C., Pérez-Turiel, J., Viñas, P., Alonso, R., Cuadrado, A., Ayuso, L., García-Bravo, F., Nieto, F., Mihai, L., 2015. Control of the E2REBOT Platform for Upper Limb Rehabilitation in Patients with Neuromotor Impairment, *Robot 2015: Second Iberian Robotics Conference*, Volume 418 of the series *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 303-314. DOI 10.1007/978-3-319-27149-1_24
- Frizera, A., Ceres, R., Pons, J.L., 2011. Filtro Adaptativo de Componentes Involuntarias en Marcha Asistida por Andador para Detección de Intenciones. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 8, 71-80.
- Gallego, J.A., Rocon, E., Belda, J.M., Pons, J.L., A Neuroprosthesis for Tremor Management through the Control of Muscle Co-contraction, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2013, 10:36.
- Gómez, C., Olde Dubbelink, K.T., Stam, C.J., Abásolo, D., Berendse, H.W., Hornero, R., 2011. Complexity analysis of resting-state MEG activity in early-stage Parkinson's disease patients. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(12), 2935-2944. DOI: 10.1007/s10439-011-0416-0
- Gómez, C., Pérez-Macías, J. M., Poza, J., Fernández, A., Hornero, R., 2013. Spectral changes in spontaneous MEG activity across the lifespan. *Journal of neural engineering*, 10 (6), 066006.
- Gomez-Pilar, J., Martín-Santiago, O., Suazo, V., Azua, S. R., Haidar, M. K., Gallardo, R., Poza, J., Hornero, R., Molina, V., 2016. Association between electroencephalographic modulation, psychotic-like experiences and cognitive performance in the general population. *Psychiatry and clinical neurosciences*.
- Gonzalez-Moreno A., Aурtenetxe S., Lopez-García M.E., del Pozo F., Maestu F., Nevado A., 2014. Signal-to-noise ratio of the MEG signal after preprocessing. *J. Neurosci. Methods*. 222:56-61.
- Guerrero, C. R., Fraile, J. C., Pérez-Turiel, J. P., Farina, P. R., 2011. Robot biocooperativo con modulación háptica para tareas de neurorehabilitación de los miembros superiores. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 8(2), 63-70. DOI: 10.4995/RIAI.2011.02.09
- Guerrero, C. R., Marínero, J. C. F., Turiel, J. P., Muñoz, V., 2013. Using “human state aware” robots to enhance physical human–robot interaction in a cooperative scenario. *Computer methods and programs in biomedicine*, 112(2), 250-259. DOI: 10.1016 / j.cmpb.2013.02.003

- Guerrero, C. R., Marinero, J. F., Turiel, J. P., Farina, P. R., 2010. Bio cooperative robotic platform for motor function recovery of the upper limb after stroke. In 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, 4472-4475. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626052
- Guillaume D; A Van HAVenbergh; Michael Vloeberghs; Joan Vidal; Geir Roeste. A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. Arch Phys Med Rehabil. 86, pp. 2165 – 2171. 2005.
- Gunduz, A., Kumru, H., Pascual-Leone, A., 2014. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations. Neural Regen. Res. 9, 712–718. DOI:10.4103/1673-5374.131574
- Hansen, L.B., Macizo, P., Duñabeitia, J.A., Saldaña, D., Carreiras, M., Fuentes, L.J., & Bajo, M.T., 2016. Emergent bilingualism and Working Memory development in school aged children. Lang. Learn., 66(2), 51-75.
- Hayashibe, M., Guiraud, D., Pons, J.L. and Farina, D., Biosignal processing and computational methods to enhance sensory motor neuroprosthetics, Front. Neurosci. DOI: 10.3389/fnins.2015.004344
- Hortal, E., Planelles, D., Costa, A., Iáñez, E., Úbeda, A., Azorín, J. M., Fernández, E., 2015a. SVM-based Brain-Machine Interface based on four mental tasks for controlling a robot arm. Neurocomp. 151(1), 116 - 121.
- Hortal, E., Planelles, D., Resquín, F., Climent, J.M., Azorín, J.M., Pons, J.L., 2015b. Using a brain-machine interface to control a hybrid upper limb exoskeleton during rehabilitation of patients with neurological conditions. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 12(92), 1-16. DOI: 10.1186/s12984-015-0082-9
- Hortal, E., Úbeda, A., Iáñez, E., Azorín, J.M., 2014. Control of a 2 DoF Robot Using a Brain-Machine Interface. Computer Methods and Programs in Biomedicine 116(2), 169-176.
- Hortal, E., Úbeda, A., Iáñez, E., Azorín, J.M., Fernández, E., 2016. EEG-based Detection of Starting and Stopping During Gait Cycle. International Journal of Neural Systems 26(7): 1650029, 1-13.
- Ibáñez, J., Serrano, J.I., del Castillo, M.D., Minguez, J., Pons, J.L., 2015. Predictive classification of self-paced upper-limb analytical movements with EEG, Medical & Biological Engineering & Computing. DOI: 10.1007/s11517-015-1311-x
- Koutsou, A., Moreno, J.C., del Ama, A.J., Rocon, E., Pons, J.L., Advances in Selective Activation of Muscles for Non-invasive Motor Neuroprostheses, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2016, 13:56. DOI: 10.1186/s12984-016-0165-2
- Kumru, H., Benito-Penalva, J., Valls-Sole, J., Murillo, N., Tormos, J.M., Flores, C., Vidal, J., 2016. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat(®) gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. Exp. Brain Res. 234, 3447–3455. DOI:10.1007/s00221-016-4739-9
- Kumru, H., Murillo, N., Samso, J.V., Valls-Sole, J., Edwards, D., Pelayo, R., Valero-Cabre, A., Tormos, J.M., Pascual-Leone, A., 2010. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. Neurorehabil. Neural Repair 24, 435–441. DOI:10.1177/1545968309356095
- Lagoda, C., Moreno, J.C., Pons, J.L., Human-robot interfaces in exoskeletons for gait training after stroke: State of the art and challenges, Applied Bionics and Biomechanics 2012. DOI: 10.3233/ABB-2012-0056
- Lambrecht, S., Gallego, J.A., Rocon, E., Pons, J.L., Automatic real-time monitoring and assessment of tremor parameters in the upper limb from orientation data, Front. Neurosci., 8: 221 (July, 24th, 2014). DOI: 10.3389/fnins.2014.00221
- Lambrecht, S., Nogueira, S.L., Bortole, M., Siqueira A.A.G., Terra, M.H., Rocon, E., Pons, J.L., Inertial sensor error reduction through calibration and sensor fusión, Sensors 2016, 16, 235. DOI: 10.3390/s16020235
- López M. E., Cuesta P., Garcés P., Castellanos P.N., Aurtenetxe S., Bajo R., Marcos A., Delgado M.L., Montejo P., López-Pantoja J.L., Maestú F., Fernandez A., 2014. MEG spectral analysis in subtypes of mild cognitive impairment. Age (Dordr). 36(3):9624.
- Lopez-Gordo, M. A., Grima Murcia, M. D., Padilla P., Pelayo, F., Fernandez, E., 2016a. Asynchronous Detection of Trials Onset from Raw EEG Signals. International Journal of Neural Systems, 26 (7), 1–11.
- Lopez-Gordo, M. A., Padilla P., Pelayo Valle, F., 2016b. A proposal for bio-synchronized transmission of EEG/ERP data. Eurasip Journal on Wireless Communications and Networking, 54 (1), 1–12.
- Lopez-Gordo, M. A., Padilla P., Pelayo, F., Fernandez, E., 2015. Asynchronous EEG/ERP acquisition for EEG teleservices. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 9107, 296–304.
- Lopez-Gordo, M. A., Pelayo, F., Prieto, A., Fernandez, E., 2012. An auditory brain-computer interface with accuracy prediction. International Journal of Neural Systems, 22 (3), 1–14.
- Lopez-Gordo, M. A., Prieto, A., Pelayo, F., Morillas, C., 2011a. Customized stimulation enhances performance of independent binary SSVEP-BCIs. Clinical Neurophysiology, 122 (1), 128–133.
- Lopez-Gordo, M. A., Ron-Angevin, R., Pelayo Valle, F., 2011b. Auditory brain-computer interfaces for complete locked-in patients. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 6691 LNCS (PART 1), 378–385.
- Lubeiro, A., Gomez-Pilar, J., Martín, O., Palomino, A., Fernández, M., González-Pinto, A., Poza, J., Hornero, R., Molina, V., 2015. Variation at NRG1 genotype related to modulation of small-world properties of the functional cortical network. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 1–8, Aceptado (no publicado).
- Martin, P.I., Treglia, E., Naeser, M.A., Ho, M.D., Baker, E.H., Martin, E.G., Bashir, S., Pascual-Leone, A., 2014. Language improvements after TMS plus modified CILT: Pilot, open-protocol study with two, chronic nonfluent aphasia cases. Restor. Neurol. Neurosci. 32, 483–505. DOI:10.3233/RNN-130365
- Martínez-Cagigal, V., Gomez-Pilar J., Álvarez D., Hornero, R., 2016. An Asynchronous P300-Based Brain-Computer Interface Web Browser for Severely Disabled People. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Aceptado (no publicado). DOI: 10.1109/TNSRE.2016.2623381
- Martínez-Cagigal, V., Núñez, P., Hornero, R., 2017. Spectral Regression Kernel Discriminant Analysis for P300 Speller Based Brain-Computer Interfaces. En Converging Clinical and Eng. Research on Neurorehab. II. Springer, 789–793. DOI: 10.1007/978-3-319-46669-9-129.
- Martínez-Zarzucla, M., Gómez, C., Díaz-Pernas, F. J., Fernández, A., Hornero, R., 2013. Cross-approximate entropy parallel computation on GPUs for biomedical signal analysis. Application to MEG recordings. Computer methods and programs in biomedicine, 112 (1), 189–199.
- Migliorelli, C., Alonso, J.F., Romero, S., Mañanas, M.A., Nowak, R., Russi, A. 2016. Influence of Metallic Artifact Filtering on MEG Signals for Source Localization during Interictal Epileptiform Activity. Journal of Neural Engineering 13 (2): 26029. DOI:10.1088/1741-2560/13/2/026029
- Migliorelli, C., Alonso, J.F., Romero, S., Mañanas, M.A., Nowak, R., Russi, A. 2017. Visual Detection of High Frequency Oscillations in MEG. In, 769–73. Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-319-46669-9_126.
- Minguillon, J., Lopez-Gordo, M. A., Pelayo, F., 2016a. Detection of attention in multi-talker scenarios: A fuzzy approach. Expert Systems with Applications, 64 (DEC), 261–268.
- Minguillon, J., Lopez-Gordo, M. A., Pelayo, F., 2016b. Stress assessment by prefrontal relative gamma. Frontiers in Computational Neuroscience, 10 (SEP), 101.
- Minguillon, J., Lopez-Gordo, M. A., Pelayo, F., 2017. Trends in EEG-BCI for daily-life: Requirements for artifact removal. Biomedical Signal Processing and Control, 31 (JAN), 407–418. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.09.005
- Moreno, J.C., Brunetti, F., Rocon, E., Pons, J.L., Immediate effects of a controllable knee ankle foot orthosis for functional compensation of gait in patients with proximal leg weakness, Medical Biological Engineering & Computing, 46-1, pp. 43-53, 2008.
- Moreno, J.C., Brunetti, F.J., Cullerell, A., Forner-Cordero, A., Pons, J.L., Simulation of knee function during gait with an orthosis by means of two springs of different stiffnesses, Gait and Posture, Vol. 21, pp. S140 (2005).
- Moreno, J.C., Rocon, E., Ruiz, A.F., Brunetti, F., Pons, J.L., Design and implementation of an inertial measurement unit for control of artificial limbs: application on leg orthoses, Sensors and Actuators B, 118, pp. 333-337 (2006).
- Nicolas-Alonso, L.F., Corralejo R., Gomez-Pilar J., Álvarez D., Hornero R., 2015. Adaptive semi-supervised classification to reduce inter-session non-stationarity in multiclass motor imagery-based brain-computer interfaces. Neurocomputing, 159, 186–196. DOI: 10.1016/j.neucom.2015.02.005
- Opisso, E., Borau, A., Rijkhoff, N.J.M., 2011. Urethral sphincter EMG-controlled dorsal penile/clitoral nerve stimulation to treat neurogenic detrusor overactivity. J. Neural Eng. 8, 036001. DOI:10.1088/1741-2560/8/3/036001

- Opisso, E., Borau, A., Rijkhoff, N.J.M., 2013. Subject-controlled stimulation of dorsal genital nerve to treat neurogenic detrusor overactivity at home. *NeuroUrol. Urodyn.* 32, 1004–1009. DOI:10.1002/nau.22359
- Pérez-Nombela, S., Barroso, F., Torricelli, D., de los Reyes-Guzmán, A., del Ama-Espinosa, A.J., Gomez-Soriano, J., Pons, J.L., and Gil-Agudo, A., Modular control of gait after Incomplete Spinal Cord Injury: differences between sides, *Spinal Cord*, (28 June 2016). DOI: 10.1038/sc.2016.99
- Piazza, S., Gomez-Soriano, J., Bravo-Esteban, E., Torrecelli, D., Avila-Martín, G., Galan-Arriero, I., Pons, J.L.; Taylor, J., Maintenance of cutaneousmuscular neuronal excitability after leg-cycling predicts lower limb muscle strength after incomplete spinal cord injury, *Clinical Neurophysiology* 127 (2016) 2402–2409. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.007
- Pons, J.L., Rehabilitation Exoskeletal Robotics, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 29-3, pp. 57-63, 2010.
- Rajasekaran, V., Aranda, J., Casals, A., Pons, J.L., 2014. An adaptive control strategy for postural stability using a wearable robot, *Robotics and Autonomous Systems*. DOI: 10.1016/j.robot.2014.11.014
- Raya, R., Roa, J.O., Rocon, E., Ceres, R., Pons, J.L., Wearable inertial mouse for children with physical and cognitive impairments, *Sensors & Actuators: Physical*, 162(2), August 2010, pp. 248-259, 2010.
- Renedo-Criado, D. A., López-Gordo, M. A., Minguillón, J., Sánchez-Carrión M. J., Pelayo, F., 2016. Electrophysiological measurement of effects of color over level of stress. 4th International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (IWBBIO) 2016, Granada (Spain), April 2016.
- Resquin, F., Gonzalez-Vargas, J., Ibañez, J., Brunetti, F., Pons, J.L., Feedback error learning controller for functional electrical stimulation assistance in a hybrid robotic system for reaching rehabilitation, *European Journal of Translational Myology* 26, 3 (2016). DOI: 10.4081/ejtm.2016.6164
- Rocon, E., Belda-Lois, J.M., Ruiz, A.F., Manto, M., Pons, J.L., 2007. Design and Validation of a Rehabilitation Robotic Exoskeleton for Tremor Assessment and Suppression, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 15-3, pp. 367-378.
- Rodriguez-Ugarte, M., Sciacca, N., Azorín, J.M., 2016. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and transcranial Current Alternating Stimulation (tACS) review. En: *Actas de las XXXVII Jornadas de Automática* (7, 8 y 9 de septiembre de 2016, Madrid), 137 -143.
- Roig Rovira, T., García Molina, A., Pascual Leone, A., Castaño Monsalve, B., Soler Fernandez, D., Tormos Muñoz, J.M., Bernabeu Guitart, M., Fecteau, S., Robles, V., 2010. Eficacia de la estimulación directa transcraneal en el tratamiento de la apatía secundaria a lesiones cerebrales de origen traumático. *Fund. Mapfre*.
- Romero S., Mañanas M.A., Barbanoj M.J., 2009a. Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation, *Annals of Biomedical Engineering*, 37 (1), 176-191. DOI: 10.1007/s10439-008-9589-6
- Romero S., Mañanas M.A., Barbanoj M.J., 2009b. Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain, *Human Brain Mapping*, 30(5), 1470-1480. DOI:10.1002/hbm.20614
- Ron-Angevin, R., Díaz-Estrella, A., Velasco-Álvarez, F., 2009b. A two-class Brain-Computer Interface to freely navigate through virtual worlds. *Biomedizinische Technik* 54, 126-133. DOI: 10.1515/BMT.2009.014
- Ron-Angevin, R., Diaz-Estrella, A., 2008. Training protocol evaluation of a brain-computer interface: mental tasks proposal. *Revista de neurología* 47(4), 197-203.
- Ron-Angevin, R., Díaz-Estrella, A., 2009a. Brain-computer interface: Changes in performance using virtual reality techniques. *Neuroscience letters* 449 (2), 123-127. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.099
- Ron-Angevin, R., Varona-Moya, S., da Silva-Sauer, L., 2015. Initial test of a T9-like P300-based speller by an ALS patient. *Journal of Neural Engineering* 12(4). DOI: 10.1088/1741-2560/12/4/046023
- Rosset-Llobet, J., Fàbregas-Molas, S., Pascual-Leone, Á., 2015. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neurorehabilitation of Task-Specific Dystonia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Med. Probl. Perform. Art.* 30, 178–184.
- Salazar-Varas, R. Costa, A., Iáñez, E., Úbeda, A., Azorín, J.M., 2015. Analyzing EEG signals to detect unexpected obstacles during walking. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 12(101), 1-15.
- Sarrias, M., Sarrias, F., Borau, A., 1993. The “Barcelona” technique. *NeuroUrol. Urodyn.* 12, 495–496.
- Serrano, J., Del Castillo, M., Raya, R., Bayón, C., Martínez Caballero, I., Lerma, S., Rocon, E., 2015. BCI basado en la facilitación asociativa de la actividad cortical para el inicio de la marcha en Parálisis Cerebral. *Cognitive Area Networks* 2(1), 23-26.
- Sirvent Blasco, J.L., Iáñez, E., Úbeda, A., Azorín, J.M., 2012. Visual evoked potential-based brain-machine interface applications to assist disabled people. *Expert Systems with Applications* 39(9), 7908–7918.
- Slabu, L.M., Escera, C., Grimm, S., & Costa-Faidella, J., 2010. Early change detection in humans as revealed by auditory brainstem and middle-latency evoked potentials. *European Journal of Neuroscience*, 32, 859-865.
- Slof, J., Serrano, D., Álvarez, M., Álvarez López-Dóriga, M., Marqués, T., Benito, J., Vidal, J., 2014. Cost-Effectiveness Model Results of Intrathecal Baclofen Therapy Compared to Conventional Medical Management in Patients with Non-Focal Disabling Spasticity Who Are Resistant or Intolerant to Oral Therapy at the Institut Guttmann. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 17, A399-400. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.907
- Solé-Casals, J., Vialatte, F.B., 2015. Towards Semi-Automatic Artifact Rejection for the Improvement of Alzheimer’s Disease Screening from EEG Signals, *Sensors*, 15(8), 17963-17976. DOI: 10.3390/s150817963
- Soler, M.D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J.M., Fregni, F., Navarro, X., Pascual-Leone, A., 2010. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain J. Neurol.* 133, 2565–2577. DOI:10.1093/brain/awq184
- Torricelli, D., Gonzalez, J., Weckx, M., Jiménez-Fabián, R., Vanderborgh, B., Sartori, M., Dosen, S., Farina, D., Lefeber, D., Pons, J.L., 2016. Human-like compliant locomotion: State of the art of robotic implementations, *Bioinspiration & Biomimetics*, 11, 051002. DOI: 10.1088/1748-3190/11/5/051002
- Tran, D., Pajaro-Blazquez, M., Daneault, J.C., Gallegos, J.G., Pons, J.L., Fregni, F., Bonato, P., Zafonte, R., The case for combining dopaminergic facilitation with robot-assisted upper-limb therapy in stroke survivors: a position paper, *American J. of PM&R*, January 29, 2016. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000438
- Úbeda, A., Hortal, E., Iáñez, E., Pérez-Vidal, C., Azorin, J.M., 2015. Assessing Movement Factors in Upper Limb Kinematics Decoding from EEG Signals. *PLoS One* 10(5), e0128456, 1 – 12.
- Varona-Moya, S., Velasco-Álvarez, F., Sancha-Ros, S., Fernández-Rodríguez, A., Blanca-Mena, M.J., Ron-Angevin, R., 2015. Wheelchair Navigation with an Audio-cued, Two-Class Motor Imagery-based Brain-Computer Interface System. *Proceedings of the 7th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*. DOI: 10.1109/NER.2015.7146588
- Velasco-Álvarez F., Ron-Angevin R., Blanca-Mena M.J., 2010. Free Virtual Navigation Using Motor Imagery Through an Asynchronous Brain-Computer Interface. *Presence, Teleoperators and Virtual Environments* 19 (1), 71-81. DOI: 10.1162/pres.19.1.71
- Velasco-Álvarez, F., Ron-Angevin, R., da Silva-Sauer, L., Sancha-Ros, S., 2013. Audio-cued motor imagery-based brain-computer interface: Navigation through virtual and real environments. *Neurocomputing* 121(9), 89-98. DOI: 10.1016/j.neucom.2012.11.038
- Vialatte, F.B., Solé-Casals, J., Cichocki, A., 2008. EEG Windowed Statistical wavelet scoring for evaluation and discrimination of muscular artifacts, *Physiol. Meas.* 29, 1435-1452.
- Vidal J; Fenollosa P; E Martin; j Barbera; FJ Robaina; M Fuentes; M Rodriguez; C Arechaga; ML Franco; E Rodriguez. 2000. Safety and efficacy of intrathecal baclofen infusion by implantable pump for the treatment of severe spinal spasticity: A Spanish Multicenter study. *Neuromodulation.* 3 - 4, pp. 175 - 182
- Vidal, J., Slof, J., Serrano, D., Marqués, T., Kumru, H., Benito-Penalva, J., 2016. Cost-effectiveness of Intrathecal Baclofen Therapy in severe refractory non-focal disabling spasticity: A Spanish hospital perspective. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 1–10. DOI:10.1080/14737167.2016.1180247
- Vidal-Piñero, D., Martín-Trias, P., Arenaza-Urquijo, E.M., Sala-Llonch, R., Clemente, I.C., Mena-Sánchez, I., Bargalló, N., Falcón, C., Pascual-Leone, Á., Bartrés-Faz, D., 2014. Task-dependent activity and connectivity predict episodic memory network-based responses to brain stimulation in healthy aging. *Brain Stimulat.* 7, 287–296. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.016
- Xu, R., Jiang, N., Mrachacz-Kersting, N., Lin, C., Asín, G., Moreno, J.C., Pons, J.L., Dremstrup, K., Farina, D., A Closed-Loop Brain-Computer Interface Triggering an Active Ankle-Foot Orthosis for Inducing Cortical Neural Plasticity, *IEEE Trans. on Biomedical Engineering* 2014, 61(7), pp. 2092-2101. DOI: 10.1109/TBME.2014.2313867