



**INAOE**

**ANÁLISIS DE DATOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS  
DE RECUPERACIÓN EN PACIENTES CON  
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE**

Por:  
**CAROLINA CORONADO ALDERETE**

Tesis sometida como requisito parcial para  
obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS  
BIOMÉDICAS**

En el:

**Instituto Nacional de Astrofísica,  
Óptica y Electrónica**

Marzo, 2022

Tonantzintla, Puebla

**Supervisada por:**

**Dr. Carlos Alberto Reyes García**

©INAOE 2022

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de  
reproducir y distribuir copias de esta tesis en su  
totalidad o en partes mencionando la fuente.





# Resumen

La presente investigación tiene como objetivo analizar la relación entre la presencia de síntomas posconmocionales y la disminución de potenciales relacionados a eventos (ERPs). En la literatura ya ha sido descrita la relación entre estos factores pero sólo en análisis grupales. A diferencia de estos, el presente trabajo pretende analizar los datos por individuo, con la finalidad de valorar el uso de ERPs para la detección de la deficiencia cognitiva causada por un síndrome posconmocional.

En esta investigación se trabajó con una base de datos de 72 participantes, pertenecientes a tres grupos: traumatismo craneoencefálico (TCE) leve ( $n = 27$ ), control ( $n = 22$ ) y crónico ( $n = 23$ ); a quienes se les aplicó distintas pruebas de sintomatología (PROMIS, FrSBe, NSI y BDI), y tomados las pruebas ERP en paradigma de 3 estímulos, en dos sesiones (3-14 días y 3 meses después del TCE leve)

El primer paso para el análisis de estos datos fue procesar las señales electroencefalográficas (EEG) para identificar los picos de P3a y P3b. Una vez obtenidos estos datos, se analizaron las distribuciones de manera grupal en busca de diferencias significativas entre ellas ( $p < 0.05$ ). Para estudiar los resultados del grupo TCE leve de manera individual, se aplicaron distintos métodos: comparación de resultados (con dos o tres síntomas de PROMIS) y clasificación por métodos de aprendizaje automático. Como comparativo, se aplicó el mismo proceso para el grupo crónico. Además, se analizaron otros factores relacionados con el SPC, como la relación de FrSBe, NSI y BDI con los resultados de los ERPs.

En el análisis grupal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones, por lo que se descarta que un análisis grupal pueda afirmar o negar con exactitud el deterioro cognitivo como síntoma de SPC o TCE leve. En el estudio individual, los métodos utilizados no presentaron exactitudes mayores a 74.1 %, además, se encontró que los métodos presentaban alta especificidad (de hasta un 0.882), lo que se pudiese traducir en que a los métodos no les es complicado identificar a personas sin deficiencias cognitivas, más bien, los resultados son muy variados en los grupos que sí presentan síntomas.

Estos resultados aún distan de lo necesario para la detección de la deficiencia cognitiva cuando se presenta SPC, pero han descrito una relación entre los valores, que indican que es posible el uso de estos indicadores para el estudio y seguimiento de las deficiencias cognitivas causadas por un TCE leve.



# Abstract

The present research aims to analyze the relationship between the presence of post-concussion symptoms and the decrease in event-related potentials (ERPs). Literature has already described the relation between these factors but only in group analysis. Unlike these, this work pretends to study individual data to assess the usage of ERPs to detect cognitive impairment caused by post-concussion syndrome.

This study used a data set composed of 72 participants belonging to 3 main groups: mild traumatic brain injury (mTBI)( $n = 27$ ), control ( $n = 22$ ) and chronic mTBI ( $n = 23$ ); to whom different symptom tests (PROMIS, FrSBe, NSI and BDI) and a event-related potential (ERP) test were applied, in two sessions (3-14 days and 3 months after mTBI).

The first step in the data analysis was processing the EEG signals in order to identify P3a and P3b peaks. Then, the ERPs group distributions were compared with each other looking for statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). To study the individual results of group mTBI, different methods were applied: comparing results (two and three PROMIS symptoms) and machine learning classification models. In order to compare results, the control group was subjected to the same process. In addition, other postconcussive-syndrome-related factors were analyzed, such as the relationship between FrSBe, NSI and BDI with the ERP results.

In the group analysis, no statistically significant differences between distributions were found, which is why a group analysis is discarded to confirm or deny cognitive impairment as a symptom of PCS or mTBI. In the study of individual results, the results did not showed higher accuracies than 74.1 %, in addition, it was found that the methods got a high specificity (up to 0.882), which could be interpreted as that it is not complicated for the methodology to identify subjects without cognitive impairment, actually, the results vary significantly on groups that do show symptoms.

The results are still far from the precision needed to detect cognitive impairment of a PCS, but they have described a relation between the factors that indicate the possible usage of this indicator for the study and monitoring of impairment caused by a mTBI.



# Acrónimos

- Bagging: *Bootstrap aggregating*
- BDI: *Beck's Depression Inventory* (inventario de depresión de Beck)
- DE: Desviación estándar
- EEG: Electroencefalografía
- ERP: *Event-Related potentials* (potenciales relacionados a eventos)
- EVA: Escala análoga visual
- FASTER: *Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection* (Umbral estadístico completamente automatizado para el rechazo de artefactos de EEG)
- FIR: *Pulse infinite response* (respuesta infinita al impulso)
- FN: Falsos negativos
- FrSBe: *Frontal System Behavior Scale* (escala de comportamiento del sistema frontal)
- FP: Falsos positivos
- GCS: *Glasgow Coma Scale* (escala de coma Glasgow)
- NSI: *Neurobehavioral Symptom Inventory* (inventario de síntomas neuroconductuales)
- PROMIS: *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (sistema de medición de resultados notificados por el paciente)
- SVM: *Support vector machine* (máquina de vectores de soporte)
- TCE: Traumatismo craneoencefálico
- VN: Verdaderos negativos
- VP: Verdaderos positivos



# Índice de contenidos

<b>Índice de contenidos</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>IX</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>X</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Problemática . . . . .	2
1.2. Antecedentes . . . . .	2
1.3. Preguntas de investigación . . . . .	4
1.4. Hipótesis de investigación . . . . .	4
1.5. Objetivos . . . . .	5
1.5.1. Objetivo general . . . . .	5
1.5.2. Objetivos específicos . . . . .	5
1.6. Aspectos principales . . . . .	5
1.7. Contenido del documento . . . . .	5
<b>2 Fundamento teórico</b>	<b>7</b>
2.1. Cerebro humano . . . . .	7
2.1.1. Electroencefalografía (EEG) . . . . .	7
2.2. Potenciales Relacionados a Eventos . . . . .	8
2.2.1. Potenciales Evocados Auditivos . . . . .	9
2.2.2. Paradigma de tres estímulos auditivos . . . . .	10
2.2.3. Procesamiento de señales ERP . . . . .	11
2.3. Traumatismo Craneoencefálico leve . . . . .	13
2.3.1. Escala de coma Glasgow . . . . .	14
2.3.2. Síntomas . . . . .	15
2.3.3. Síndrome Posconmocional (SPC) . . . . .	15
2.3.4. Comorbilidades neuropsicológicas y psiquiátricas de TCE leve . . . . .	16
2.4. Evaluaciones para pacientes con TCE leve . . . . .	16
2.4.1. Escala de comportamiento del sistema frontal (FrSBe) . . . . .	17
2.4.2. Inventario de Depresión de Beck (BDI) . . . . .	18
2.4.3. Inventario de síntomas neuroconductuales (NSI) . . . . .	18
2.4.4. Sistema de medición de resultados notificados por el paciente (PRO-MIS) . . . . .	18
2.5. Métodos de clasificación . . . . .	20
2.5.1. Naive Bayes . . . . .	20

2.5.2.	Máquina de vectores de soporte . . . . .	20
2.5.3.	<i>Bagging</i> . . . . .	21
2.5.4.	<i>Random Forest</i> . . . . .	21
2.6.	Métricas de evaluación de modelos de clasificación . . . . .	22
2.6.1.	Matriz de confusión . . . . .	22
2.6.2.	Exactitud . . . . .	22
2.6.3.	Sensibilidad . . . . .	23
2.6.4.	Precisión . . . . .	23
2.7.	Resumen del capítulo . . . . .	23
<b>3</b>	<b>Metodología</b> . . . . .	<b>25</b>
3.1.	Base de datos . . . . .	25
3.1.1.	Participantes . . . . .	25
3.1.2.	Diseño experimental . . . . .	26
3.1.3.	Descripción de resultados . . . . .	27
3.2.	Metodología propuesta . . . . .	28
3.2.1.	Procesamiento de señales EEG . . . . .	28
3.2.2.	Análisis por grupo y sesión . . . . .	29
3.2.3.	Correlación de ERPs con pruebas de sintomatología individuales . . . . .	29
3.2.4.	Análisis del efecto de los síntomas posconmocionales sobre los ERPs . . . . .	30
3.2.5.	Análisis comparativo ERPs/PROMIS . . . . .	31
3.2.6.	Clasificación de síntomas según ERPs . . . . .	32
3.3.	Resumen del capítulo . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Análisis de resultados</b> . . . . .	<b>33</b>
4.1.	Procesamiento de señales EEG . . . . .	33
4.2.	Análisis por grupo y sesión . . . . .	33
4.3.	Correlación de ERPs con pruebas de sintomatología . . . . .	34
4.4.	Análisis del efecto de los síntomas posconmocionales sobre los ERPs . . . . .	35
4.5.	Análisis comparativo ERPs/PROMIS . . . . .	36
4.6.	Clasificación de síntomas según ERPs . . . . .	37
4.7.	Resumen del capítulo . . . . .	38
<b>5</b>	<b>Conclusiones</b> . . . . .	<b>39</b>
5.1.	Conclusiones . . . . .	39
5.2.	Trabajo futuro . . . . .	40
<b>6</b>	<b>Apéndice</b> . . . . .	<b>43</b>
	<b>Bibliografía</b> . . . . .	<b>49</b>

# Índice de figuras

1.1.	Curvas de activación P3NoGo del grupo control y TCE leve sintomático . . . . .	3
1.2.	Curvas de activación grupo TCE leve severo y residual . . . . .	3
2.1.	Diagrama del cerebro humano. . . . .	8
2.2.	Pocisionamiento de electrodos por el sistema internacional 10-20. . . . .	8
2.3.	ERPs desde el EEG hasta la forma de onda . . . . .	9
2.4.	Forma de onda ERPs y, nombre de picos y vales . . . . .	10
2.5.	Tren de tres estímulos y, la obtención p3a y p3b . . . . .	11
2.6.	Acción del filtro FIR en señal ERP . . . . .	12
2.7.	Eliminación de ruido del por promediado . . . . .	13
2.8.	Interpretación de valores T de PROMIS . . . . .	19
2.9.	SVM en clasificación lineal . . . . .	20
2.10.	Ejemplo de <i>Random Forest</i> para clasificación de fruta . . . . .	21
2.11.	Matriz de confusión para clasificación binaria. . . . .	22
3.1.	Medias de los resultados de cuestionarios de Sintomatología . . . . .	28
3.2.	ERPs donde el pico máximo de P3a y P3b se ha identificado. . . . .	29
3.3.	ERPs promedio por grupo y por sesión. . . . .	30
3.4.	Comparación de ERPs del grupo TCE leve con la media y $1\sigma$ del grupo control . . . . .	31
4.1.	Incidencia de los síntomas evaluados de cada grupo, en segunda sesión de grupo TCE leve y control, y primera sesión de crónico. Anx: ansiedad, Dep: depresión, Fat: fatiga, PS: problemas de sueño, SS: salud social. . . . .	35
4.2.	Matriz de confusión de análisis comparativo ERP/PROMIS con tres síntomas . . . . .	37
6.1.	PROMIS - Función física. . . . .	43
6.2.	PROMIS - Interferencia del dolor. . . . .	45
6.3.	PROMIS - Fatiga. . . . .	45
6.4.	PROMIS - Problemas de descanso. . . . .	46
6.5.	PROMIS - Depresión. . . . .	46
6.6.	PROMIS - Ansiedad. . . . .	47
6.7.	PROMIS - Satisfacción social. . . . .	47

# Índice de tablas

2.1.	Clasificación de Potenciales Evocados Auditivos por latencia en humanos . . . .	10
2.2.	Clasificación de Potenciales Evocados Auditivos por latencia en humanos . . . .	11
2.3.	Escala de Coma Glasgow. . . . .	15
2.4.	Síntomas comunes de SPC descritos por DSM-IV. . . . .	16
2.5.	Valoración de nivel de depresión por resultados en BDI. . . . .	18
3.1.	Evaluaciones realizadas a participantes en ambas sesiones. . . . .	26
3.2.	Tamaño de grupos y media de los datos demográficos por grupo. . . . .	27
3.3.	Ejemplo de comparación ERP/PROMIS . . . . .	31
4.1.	Valores para P3a y P3b para cada uno de los grupos y en las dos sesiones. . . .	33
4.2.	Significancia resultante de la correlación entre sintomatología y ERPs con valor p<0.05. . . . .	34
4.3.	Tabla con el número de participantes que otuvieron valores fuera de rango en cada subdominio. . . . .	35
4.4.	Métricas de evaluación para modelo de comparación PROMIS/ERP. . . . .	36
4.5.	Resultados de algoritmos de clasificación. . . . .	37
6.1.	Estadísticos de los valores T de cada dominio aplicado en PROMIS. . . . .	44

# Introducción

Hasta hace algunos años, el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve había sido un padecimiento al cual se le había dado menor importancia que a sus variaciones más severas. Este hecho ha ido cambiando, tanto en el ámbito clínico como en el legal, impulsado mayormente por la alta ocurrencia entre militares veteranos del suroeste de Asia; en donde aproximadamente el 20 % de estos han sido afectados [1]. Sin embargo, este padecimiento no se limita sólo al ámbito militar; investigaciones recientes muestran que su incidencia real entre atletas y civiles en general, es alta [2, 3].

Se estima que cada año 50 millones de personas sufren de algún TCE (en todos sus niveles) en el mundo [4]. Este padecimiento es tan común que en 2008 fue denominado la tercera causa de muerte en México [5]. Se calcula que del total de casos presentados en el mundo del 80 al 90 % son denominados como leve [6]. A pesar de que este traumatismo es el más común, por su sintomatología, es también el más difícil de evaluar para el personal médico.

Los síntomas posconmocionales pueden ser variados. Éstos se han relacionado a déficits neurocognitivos como: problemas de memoria, problemas en el procesamiento de información, problemas en la toma de decisiones; además, deterioro del funcionamiento social, deterioro en la capacidad de trabajar y alteraciones en la personalidad o comportamiento. En la mayoría de los casos, estos síntomas desaparecerán por completo en pocas semanas subsecuentes a la lesión, pero se estima que 10-15 % presentan síntomas persistentes por meses, o incluso años después del trauma [7].

Las investigaciones usando métodos fisiológicos han mejorado nuestro entendimiento del daño cognitivo tras un TCE. La gran variedad de técnicas de análisis de actividad neuronal y la constante mejora en ellas, han ayudado a caracterizar las anormalidades asociadas al comportamiento seguido de traumatismo cerebral. Esto incluye cambios en comportamiento, atención, memoria y función ejecutiva, así como cambios en personalidad y salud fisiológica [8, 9].

Los potenciales relacionados a eventos (ERPs) son una medición objetiva de la disfunción cortical sináptica que puede resultar de un TCE leve, la cual, es sensible a los déficits cognitivos. Por esta razón, la evaluación de pacientes mediante ERPs puede ayudar al personal de salud al manejo adecuado del paciente [10, 9].

La complicación más común tras un TCE leve es el síndrome posconmocional (SPC) y, aunque su definición sigue siendo tema de estudio, se puede hablar de este padecimiento como la persistencia de síntomas posconmocionales más allá de la ventana de recuperación promedio. Este padecimiento se caracteriza por la presencia de síntomas que van desde somáticos, cognitivos y afectivos hasta problemas de sueño y de desenvolvimiento social, que están asociados a una conmoción cerebral [11].

Con respecto a los efectos que el SPC puede llegar a tener en la vida diaria de un paciente, un estudio desarrollado por Van der Naalt *et.al.* [12] encontró que hasta un 27 % de las personas que sufrieron algún TCE (moderado o leve) no les fue posible volver al trabajo hasta 12 meses después de la lesión, y del 73 % que regresó al trabajo, el 84 % de ellos continuaban con al menos un síntoma. Además de las limitantes que los síntomas por sí mismos presentan, la reintegración a las actividades cotidianas sin una recuperación completa, puede causar una agudización de estos [13].

### 1.1. Problemática

El método de diagnóstico actual para síndrome posconmocional (SPC) se basa en exámenes físicos, cuestionario de síntomas, investigación del historial y comorbilidades del paciente; pero no se tiene un modelo estándar para el diagnóstico de la sintomatología de SPC, y aunado a la ambigüedad de algunos síntomas y a las limitadas herramientas de diagnóstico, estos síntomas pueden no estar siendo documentados [14, 15].

El SPC es descrito como una constelación de síntomas persistentes que están relacionados con una concusión; y, la búsqueda de algún método diagnóstico está enfocada a que este sea sensible ante estos síntomas. A pesar de que en diversos estudios los ERPs de un grupo TCE leve sintomático se han mostrado disminuidos en amplitud con respecto a un grupo control [16], esta afección es leve; por lo que, se ha descrito que esta técnica no es lo suficientemente sensible para detectar y/o cuantificar pequeños cambios neuropsicológicos de manera individual, por lo que la discriminación de pacientes sintomáticos mediante este método puede no ser preciso [17, 18, 19].

Por otro lado, cuando de un grupo con TCE leve son seleccionados aquellos participantes que presentan síntomas posconmocionales (detectados por pruebas de sintomatología), los ERPs se ven considerablemente disminuidos [20, 16]. Este método conjunto no se ha estudiado para síndrome posconmocional apeándose al criterio diagnóstico dado de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA).

Por lo descrito anteriormente, este trabajo pretende investigar el uso conjunto entre pruebas de sintomatología y ERPs como método de diagnóstico de SPC.

### 1.2. Antecedentes

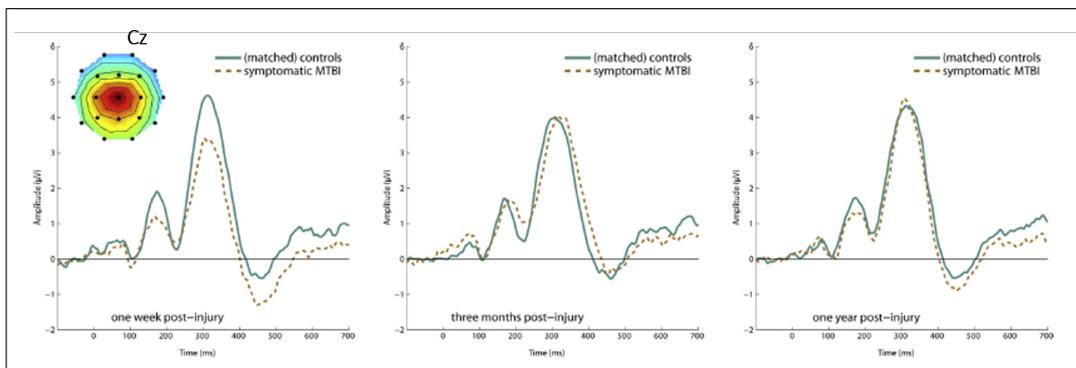
En 2017 Candrian *et. al.*[16] investigó el comportamiento de los potenciales relacionados a eventos (ERPs) NoGo-P3 y su cambio en el tiempo en pacientes con TCE leve ( $n=53$ ) en contraste con un grupo sano control ( $n=53$ ) mediante una prueba ERP Go/NoGo.<sup>1</sup> Para evaluar los síntomas posconmocionales de los participantes se utilizó el cuestionario de

---

<sup>1</sup>La diferencia más importante entre el paradigma *oddball* (utilizado en la presente investigación) donde <50 % de los estímulos que se presentan son del tipo *target*, en una prueba Go/NoGo >50 % lo son [21].

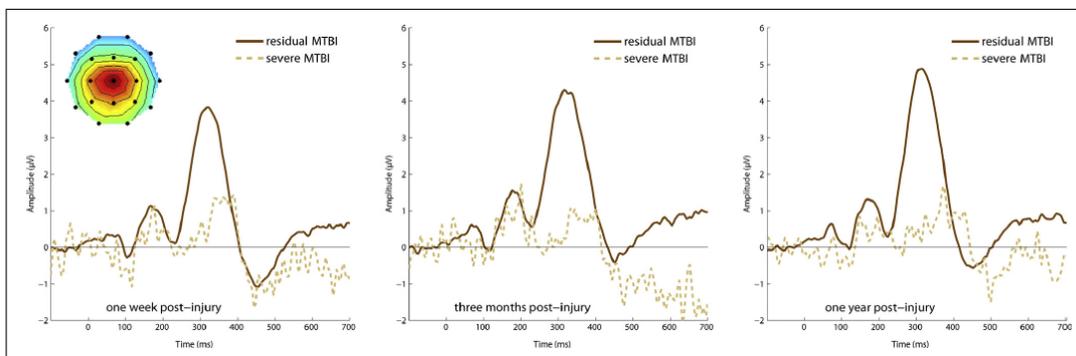
síntomas posconmoción de Rivermead [22], y el diagnóstico de TCE leve está basado en los síntomas reportados por este cuestionario. Para ambos grupos el análisis se realizó una semana, tres meses y un año después del traumatismo.

Se clasificó a los participantes en sintomatología alta o baja, según lo reportado por el cuestionario una semana después. El grupo de personas con TCE leve que se detectó con alta sintomatología se le consideró con TCE leve sintomático (*symptomatic mTBI*, ver figura 1.1) y se les analizó en contraste con un grupo control con características demográficas similares.



**Figura 1.1:** Curvas de activación de P3NoGo en un grupo de control (*matched controls*,  $n = 35$ ) y otro con TCE leve sintomático (*symptomatic mTBI*,  $n = 35$ ), tomadas una semana, tres meses y un año después del traumatismo [16]. A pesar de que se observa una media disminuida del grupo sintomático con respecto al grupo control, no se encontraron diferencias significativas entre grupos, pero si una interacción significativa del tiempo para el grupo sintomático ( $p < 0.05$ ).

De los participantes con TCE leve que se presentaron en todas las sesiones se identificó a las personas que en la tercera sesión continuaban con síntomas elevados ( $n=3$ ) y este subgrupo representa al TCE leve severo y el resto ( $n=49$ ) a un grupo residual (ver figura 1.2).



**Figura 1.2:** Curvas P3NoGo del grupo con TCE leve severo (*severe mTBI*,  $n = 3$ ) y del grupo residual (*residual mTBI*,  $n = 49$ ), los cuales, presentan diferencias significativas en resultados a los tres meses ( $p < 0.01$ ) y un año ( $p < 0.05$ ) [16].

En el análisis de las amplitudes de NoGo-P3 una semana después de la lesión, se encontró una disminución en esta para el grupo con TCE sintomático en contraste con el grupo control. Por otro lado, las amplitudes de los participantes con TCE leve se normalizaron de una semana a tres meses. Sin embargo, se encontró a 3 pacientes con TCE leve que no mostraron recuperación en sintomatología que además presentaron un P300 disminuido, incluso un año después. Estos pacientes pudiesen ser clasificados como un grupo con síntomas posconcusión persistentes.

Esta investigación concluye que los ERPs pueden ser una herramienta sensible para ilustrar las consecuencias cognitivas y la recuperación tras un TCE leve.

Por otro lado, en 2019 la investigación realizada por Cavanagh *et. al.* [23] analiza el comportamiento de los picos máximos en P3a y P3b en personas con TCE leve en comparación con un grupo control en dos sesiones distintas (sesión 1 <2 semanas, sesión 2 ~3 meses). Con este estudio no se encontraron diferencias significativas entre P3a y P3b pero el grupo con TCE leve mostró mayor sintomatología en la escala de comportamiento del sistema frontal (FrSBe). En el grupo con TCE leve, la amplitud de P3b se mostró altamente correlacionada con el grado de cambio de lesión de la sesión uno a la dos. Este trabajo muestra una relación importante entre la alteración en los síntomas y los cambios en los sistemas neuronales, procesos que se llevan a cabo en el tiempo de recuperación posconcusión.

En el análisis de la afección cognitiva mostrada por ERPs en pacientes con lesión cerebral leve, Gaetz y Weinberg [20] encontraron que mediante la discriminación de pacientes con síntomas posconmocionales por ERP en batería (una tras otra) daba como resultado valores de hasta 2.5 desviaciones estándar fuera del valor normal para potenciales evocados más sensibles. Este último hallazgo contrasta con lo encontrado por Sivak *et. al.*[17], quien estudió los ERPs mediante Resonancia Magnética (RM) de pacientes con TCE leve pasados de 3 a 7 meses de la lesión, y cuyas conclusiones definen a esta técnica como «No lo suficientemente sensible para detectar y/o cuantificar de manera objetiva cambios neuropsicológicos en pacientes con TCE leve».

Como se pudo analizar en esta sección, la aplicación de ERPs en el análisis de TCE leve y sus afecciones neuropsicológicas es variada y contradictoria. Es pertinente resaltar que se recomienda mayor estudio y análisis del método utilizado en todos los trabajos que se citaron. Sin duda esta es un área de estudio en crecimiento, y el análisis de diversas técnicas y metodologías enriquece el conocimiento que se tiene sobre este padecimiento.

### 1.3. Preguntas de investigación

¿Es posible identificar una disminución en ERPs en personas con signos de SPC (detectado por pruebas de sintomatología) con respecto a un grupo control?

### 1.4. Hipótesis de investigación

Si la amplitud de P3 refleja el deterioro en el paciente con TCE leve (individualmente), entonces este pudiera ser utilizado como indicador de recuperación.

## **1.5. Objetivos**

### **1.5.1. Objetivo general**

Evaluar el uso conjunto de la prueba de sintomatología PROMIS y EEG/ERPs para la detección de síntomas posconmocionales indicadores de SPC.

### **1.5.2. Objetivos específicos**

1. Procesar y analizar los datos de sintomatología PROMIS y EEG/ERPs disponibles
2. Contrastar el comportamiento de las señales EEG en P3a y P3b entre grupos y verificar si existen diferencias significativas en sus distribuciones.
3. Comparar los resultados de los ERPs con los resultados de las pruebas de sintomatología por distintos métodos para tratar de establecer una relación entre los datos, desde un enfoque en el análisis individual.

## **1.6. Aspectos principales**

Este trabajo consistió principalmente en estudio de los ERPs de un grupo con TCE leve, donde se analizó si los participantes con este padecimiento presentan ERPs disminuidos en presencia de síntomas posconmocionales de manera individual. Esto se hizo mediante el análisis de ERPs (P3a y P3b) en contraste con los síntomas presentados por un grupo con TCE leve, primero de manera grupal y después de manera individual. Como resultado de esto, se encontró que el análisis grupal no es suficientemente sensible para afirmar o negar deficiencias por síntomas posconmocionales; lo que sí se encontró, fue una relación entre los síntomas reportados por el paciente y ERPs disminuidos. A pesar de que el método utilizado aun dista de lo necesario para detectar la deficiencia cognitiva en presencia de síntomas posconmocionales, si se encontró una relación entre los datos, que no puede ser atribuida al azar. Estos resultados confirman la sutileza de los cambios cognitivos causados por un TCE leve y corrobora que su análisis en conjunto con pruebas de sintomatología es un pertinente método para un análisis de SPC.

## **1.7. Contenido del documento**

El resto del documento se compone de 5 capítulos. En esta sección se describen brevemente cada uno de ellos. En el capítulo 2 «Fundamento teórico» se hace una revisión de los principales conceptos usados en esta tesis. En el capítulo 3 «Metodología» se describe la solución propuesta para el cumplimiento de los objetivos planteados. En el capítulo 4 «Análisis de resultados» se describen, analizan y discuten los resultados obtenidos por la metodología propuesta. Por último, en el capítulo 5 «Conclusiones» se presentan las conclusiones a las que se llegó mediante el análisis de resultados, y el trabajo futuro de esta investigación.



## Fundamento teórico

En este capítulo se presenta una revisión de los fundamentos teóricos que soportan al trabajo desarrollado. Primeramente, se definen algunos conceptos relacionados con el cerebro humano y técnicas de muestreo de la actividad cerebral, definiciones necesarias para entender conceptos más complejos descritos posteriormente, como: potenciales relacionados a eventos y su procesamiento, y traumatismo craneoencefálico leve y algunas de sus evaluaciones. Para finalizar se habla de los métodos de clasificación y algunas técnicas con que se evalúa su desempeño.

### 2.1. Cerebro humano

El encéfalo humano está dividido en tres partes principales: cerebelo, cerebro y tronco encefálico. El cerebelo controla principalmente los movimientos complejos del cuerpo, incluyendo coordinación y modulación del tono muscular. En el cerebro se encuentra la corteza cerebral, que puede ser subdividida en cuatro partes: lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital. El lóbulo parietal percibe dolor y sabor, y está involucrada en la resolución de problemas. El lóbulo temporal está relacionado con el oído y la memoria. El lóbulo occipital principalmente contiene las regiones usadas para actividades relacionadas con la visión. El lóbulo frontal está asociado a emociones, resolución de problemas, habla y movimiento. Éste contiene a la corteza motora localizada en el giro central [24, 25].

#### 2.1.1. Electroencefalografía (EEG)

La electroencefalografía (EEG) es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica del cerebro a través del cráneo con precisión de milisegundos. El flujo de corriente debido a la conexión entre neuronas en el cerebro resulta en una fluctuación de voltaje que puede ser medida mediante electroencefalografía. Por lo tanto, los datos obtenidos reflejan miles de procesos que están sucediendo en el cerebro.

La electroencefalografía puede ser invasiva o no invasiva. La señal EEG humana es medida comúnmente con electrodos de superficie (secos o húmedos) sobre el cuero cabelludo

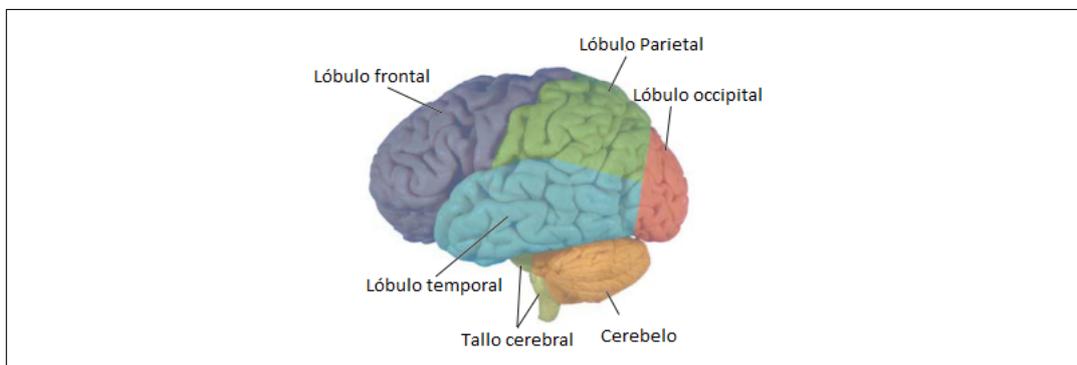


Figura 2.1: Diagrama del cerebro humano.

de manera no invasiva. Para la extracción de datos, los electrodos deben ser colocados siguiendo el sistema 10-20 (como se ve en la figura 6.7). Estos electrodos, que usualmente son de plata, oro o acero inoxidable, cubiertos de cloruro plata; deben ser colocados según el sistema antes mencionado, ya que esto permite a clínicos e investigadores estandarizar sus mediciones. Lo que si puede variar es el número de electrodos utilizados en la medición, y esto depende de lo específico de las mediciones o del diseño experimental [25].

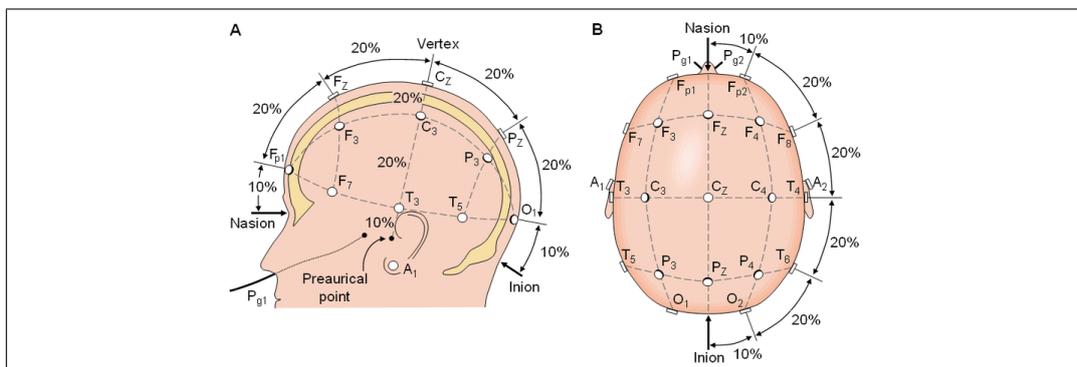


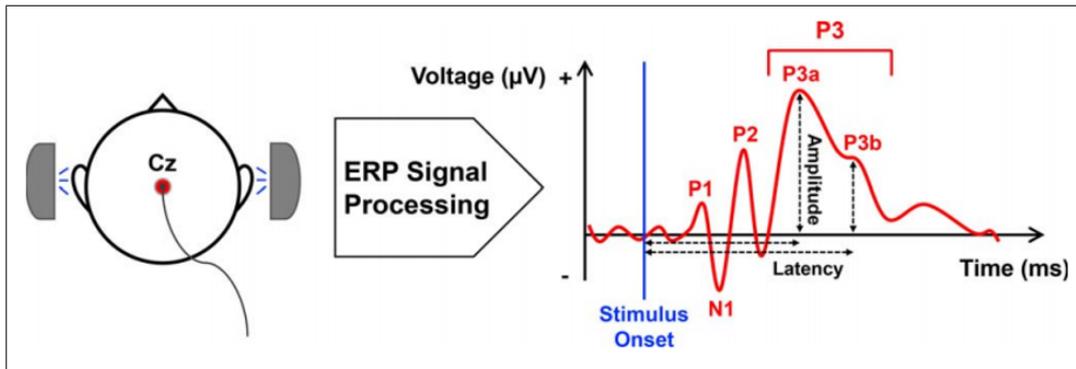
Figura 2.2: Posicionamiento de electrodos por el sistema internacional 10-20.

## 2.2. Potenciales Relacionados a Eventos

Los potenciales relacionados a eventos (ERPs, por sus siglas en inglés) son fluctuaciones de voltaje registradas por electroencefalografía que están vinculadas en el tiempo a eventos sensoriales, motores o cognitivos, que brindan un enfoque seguro y no invasivo para estudiar los procesos psicofisiológicos en los procesos mentales (ver figura 2.3) [26, 27]. Estos eventos pueden (o no) ser seguidos por una acción a realizar de tipo sensorial (*p. ej.* identificación de color, categoría, forma, tono), de control cognitivo (seleccionar realizar o no realizar una

Los **ERPs** son un tipo de potenciales evocados robustos y estandarizados, los cuales están relacionados a funciones cognitivo afectivas.

acción ya preparada) o relacionado con memoria (*p. ej.* recordar algo). Se cree que estos potenciales reflejan una suma de la actividad de los potenciales postsinápticos producidos cuando una gran cantidad de neuronas piramidales corticales orientadas de manera similar (del orden de miles o millones) se activan en sincronía mientras procesan información.



**Figura 2.3:** Señal de ERP tomada desde un electrodo Cz, generada por un estímulo auditivo, donde después de un procesamiento son identificables sus componentes, que son definidos por su amplitud y latencia [28].

Los ERPs humanos pueden ser divididos en dos categorías según su origen: potencial sensorial o potencial cortical. Las ondas tempranas son los componentes originados dentro de los primeros 100 milisegundos después del estímulo, los cuales son considerados «sensoriales» o «exógenos», ya que estos dependen mayormente de parámetros físicos del estímulo. Por otro lado, los componentes generados después de estos (a partir de 200ms) reflejan cómo es el procesamiento de información del sujeto, y es llamado «cognitivo» o «endógeno» [29, 30].

Las señales ERPs son descritas de acuerdo con su amplitud y latencia, y cada uno de sus picos y valles toman un nombre en relación con estos parámetros. Cada perturbación lleva por nombre una letra y un número, en donde la letra hace referencia a la polaridad y el número a la latencia en la que idealmente esta se presenta, con respecto al estímulo que la generó, *p. ej.* P300 se presenta con polaridad positiva a los 300ms. Ver figura 2.3.

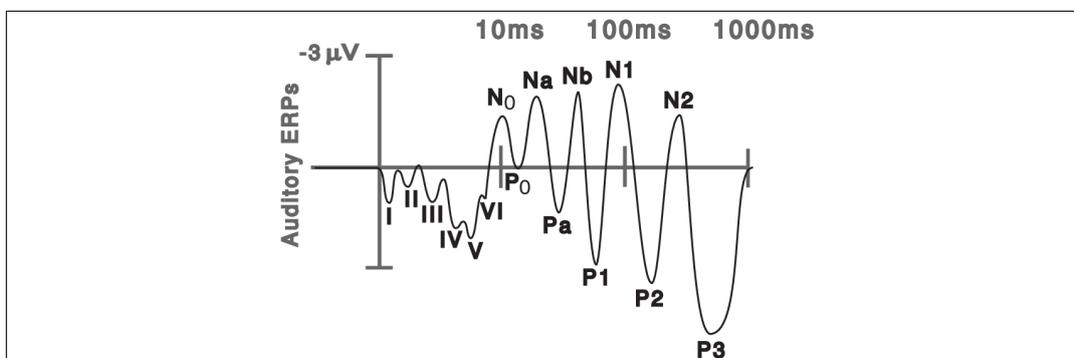
### 2.2.1. Potenciales Evocados Auditivos

Como se mencionó anteriormente, los ERPs pueden ser obtenidos en respuesta a un estímulo auditivo, los cuales reciben el nombre de Potenciales Evocados Auditivos (AEP). Este estímulo fisiológico (o «evento») puede ser un tono audible, un cambio repentino en un tren de estímulos (*p. ej.* una serie de tonos de 1000 Hz que cambia repentinamente a 2000 Hz), falta de estímulo (un estímulo faltante en una serie de estímulos) o estímulos que han sido designados como «objetivo» (mejor conocido por su nombre en inglés «target») [31, 32]. Ver figura 2.4.

Como se observa en la tabla 2.1 [31], los potenciales evocados auditivos en sus primeros transitorios dependen en gran medida de la naturaleza del «evento» que los provocó y del proceso fisiológico que este estímulo genera. Los potenciales generados en largas y

## 2. FUNDAMENTO TEÓRICO

ultra largas latencias (mayores a  $150ms$ ) son los que representan la respuesta cortical del individuo.



**Figura 2.4:** Forma de onda de ERP generado por estímulo auditivo vista desde el electrodo Cz. Son visibles las ondas I-VI y N0-P3. Se muestra la escala de tiempo de forma logarítmica para mostrar las primeras ondas (I-VI). Los picos son definidos nombrado con la letra P, y los valles con letra N, en referencia a su polaridad.

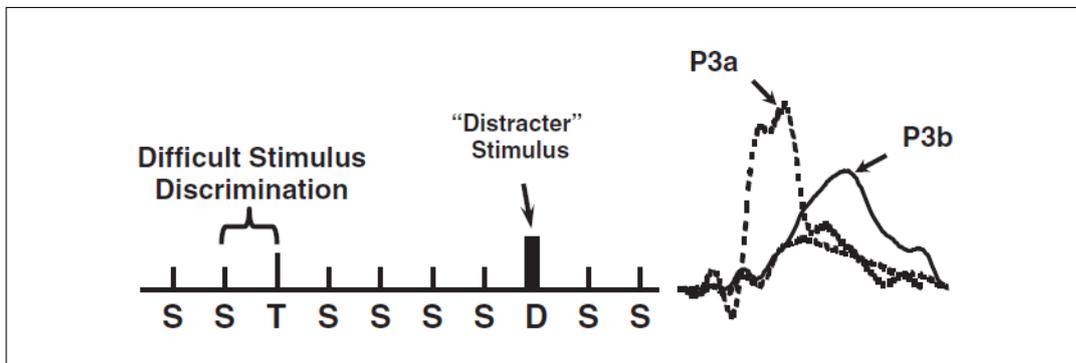
Función	Anatomía	Latencia	Transitorio
	Acción del nervio coclear	Primera (0-5 ms)	
Sensorial	Tronco cerebral	Temprano (2-10 ms)	RATE (Onda III, IV y V)
	Cortical temprano	Media (10-100 ms)	PEALM (Na, Pa, Nb)
	Cortical	Larga (50-300 ms)	Potencial de vertice lento (P1, N1, P2, N2)
Potenciales de procesamiento	Cortical	Ultra larga (150-1000 ms)	Potencial de disparidad (N2b, P3a, P3b, N400, P600)

**Tabla 2.1:** Clasificación de Potenciales Evocados Auditivos por latencia en humanos. RATE= Respuesta Auditiva del Tronco Encefálico; PEA= Potenciales Evocados Auditivos; PEALM= Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Media.

### 2.2.2. Paradigma de tres estímulos auditivos

El paradigma de tres estímulos auditivos evocados tipo *Oddball* (también llamado paradigma auditivo activo *Oddball*) es un diseño de experimento para la adquisición de señales EEG/ERP [33], el cual se basa en que el participante escuche tres tipos de estímulos auditivos («tonos») frecuentes o infrecuentes; además, se le indica al participante que al identificar ciertos tonos, realice alguna acción esto mientras las señales EEG son obtenidas.

Los tonos son clasificados en: estándar, *target* (o P3 clásico) y distractor. Como se puede observar en la figura 2.5, los estímulos *target* son tonos infrecuentes que se presentan en



**Figura 2.5:** Ejemplo de tren de estímulos en paradigma de tres estímulos auditivos, que genera P3a y P3b. S= tonos estándar presentados de manera frecuente, T= tonos *target* que se muestran de manera infrecuente y D=distractor.

una serie de tonos frecuentes (estándar) y los tonos distractor son un conjunto de tonos variados que son presentados también de manera infrecuente, pero que a diferencia de los *target*, estos últimos no se repiten. Cada uno de los estímulos en este protocolo genera una respuesta distinta, los cuales representan procesos distintos en el cerebro, como lo son: atención, función de memoria o una respuesta sensorial. Ver tabla 2.2 [33].

Estímulo	Componentes	Proceso relacionado	Frecuencia
Estándar	P3a	Atención	Frecuente
<i>Target</i> o P3 Clásico	P3b	Función de memoria	Infrecuente
Distractor	N1, P2, N2	Respuesta sensorial	Infrecuente

**Tabla 2.2:** Características del paradigma de tres estímulos, especificaciones, procesos relacionados con cada estímulo y el subcomponente que obtiene.

Sin duda, el pico más estudiado es P300, el cual, como su nombre lo indica, se presenta entre los 300ms y los 400ms después del evento [26]. Esta deflexión es el reflejo de la respuesta cognitiva llevada a cabo en la corteza cerebral, cuya amplitud puede variar desde 5 hasta 20 $\mu$ V [25]. Esta señal, a su vez, se puede dividir en dos subcomponentes: P3a y P3b (ver figura 2.3). En el paradigma de tres estímulos auditivos

### 2.2.3. Procesamiento de señales ERP

Para poder visualizar de manera óptima a los ERPs es necesario realizar un procesamiento a la señal obtenida. Este proceso se divide en distintas etapas que pretenden acondicionar la señal para ser analizada.

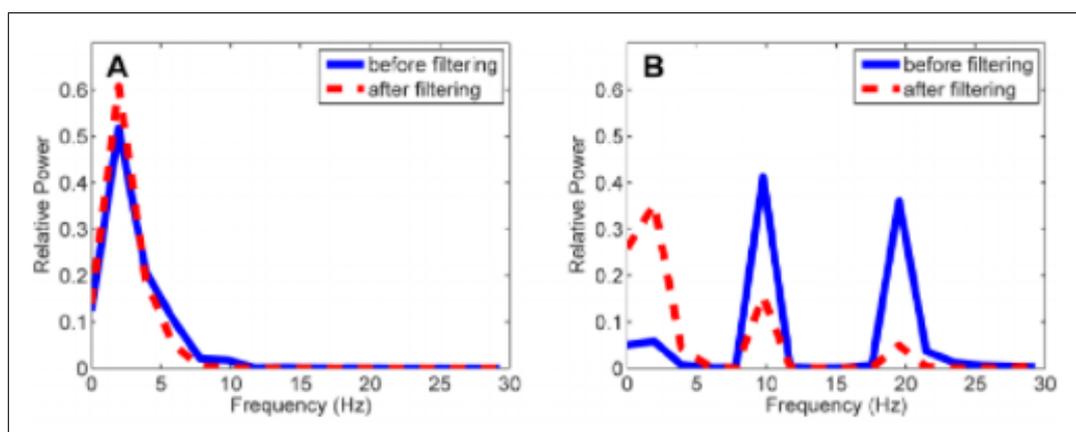
#### 2.2.3.1. Eliminación de artefactos

Los ERPs son obtenidos promediando épocas de EEG, en donde, artefactos como movimientos de los ojos, desplazamiento de los electrodos y mala conexión con el cráneo, afectan a la señal tomada por el electroencefalograma. Muchos métodos son utilizados para la eliminación de estos componentes [34], pero uno de los más ampliamente utilizados es el análisis de componentes independientes (ICA, por sus siglas en inglés). ICA es un método computacional que separa la señal EEG en actividad neuronal y artefactos; y una vez

identificados, estos últimos pueden ser eliminados. La identificación de artefactos por este algoritmo se realiza de manera supervisada, y sus resultados no siempre son generalizables [35, 36]. En este sentido, FASTER-*Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection* resulta ser una buena opción para la detección de artefactos para personas no entrenadas, debido a que realiza estas funciones de manera completamente automática y no supervisada [37].

### 2.2.3.2. Filtrado

Para el procesamiento de ERPs es necesario aplicar un filtro de pulso de respuesta finita (*finite impulse response* (FIR)-), que es un tipo de filtro digital cuya respuesta al impulso es de duración finita. La aplicación de un filtro FIR en ERPs ha sido ampliamente descrito en la literatura para suavizar series de tiempo (*p. ej.* remover componentes de altas frecuencias). El suavizado de la señal se logra mayormente con el promediado de esta. En un promedio de  $N$  puntos, cada punto está ponderado por  $1/N$ . Debido a que los  $N$  puntos generalmente cubren solo una pequeña porción de la serie de tiempo total, el filtro elimina los cambios rápidos, pero no lentos, que por lo tanto cumple una función de suavizado [38, 39].



**Figura 2.6:** Antes y después de la acción de un filtro FIR sobre la potencia relativa de una señal ERP. (a) Muestra el resultado sobre una señal *target* y (b) una *distractor*.

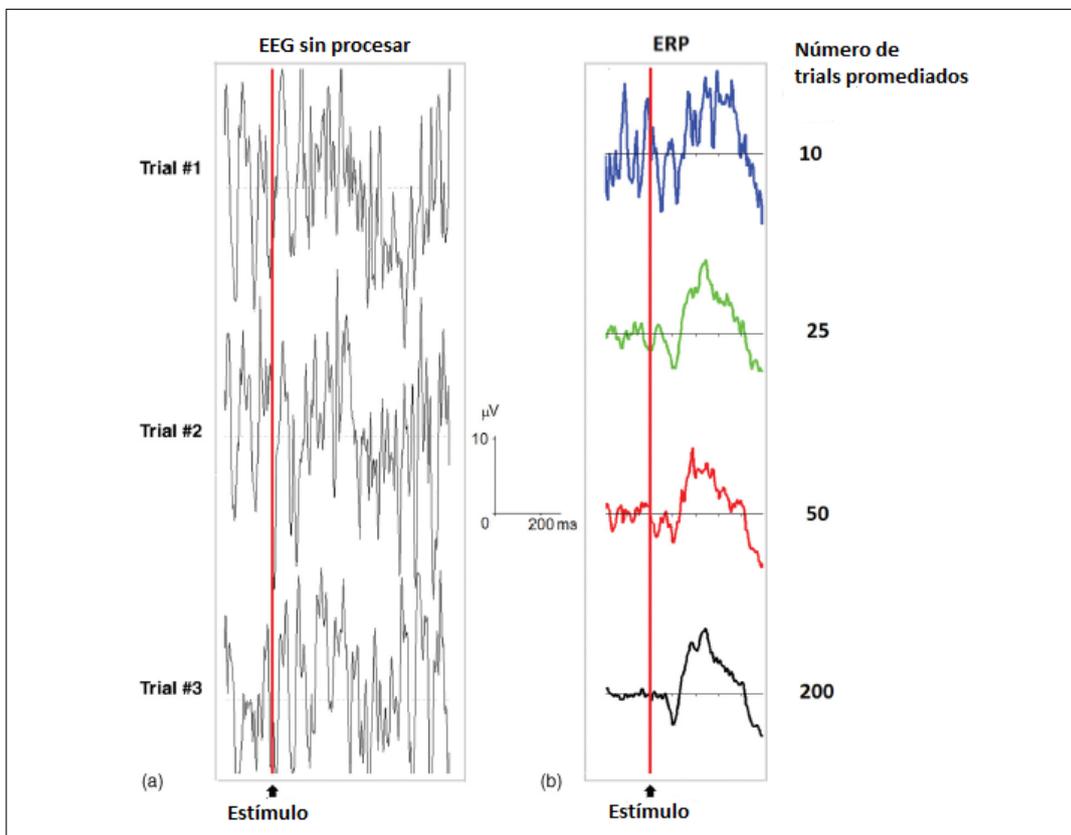
### 2.2.3.3. División por época

Este procedimiento, también conocido por su nombre en inglés «*epoching*», es la división de la señal EEG en pequeños fragmentos correspondientes a secciones antes y después del estímulo. El rango es determinado por el diseño de experimento y la información relevante para la investigación.

### 2.2.3.4. Promediado

La amplitud de los ERPs es más pequeña que la de las señales EEG crudas, por lo tanto, es difícil identificarlas a simple vista. Esto se traduce en que la razón ERP/EEG (o razón señal a ruido) en una época es pequeña. Para incrementar la proporción es necesario promediar fragmentos de un gran número de épocas, es decir, repetir el experimento varias veces

y obtener la media de ello [40]. En un caso ideal, este proceso elimina el ruido dejando únicamente la respuesta cortical al estímulo. En la figura 2.7 se ilustra este proceso.



**Figura 2.7:** Promediado de *trials* para obtener la media de la respuesta a cada estímulo, para eliminación de ruido de la señal. Primero se realiza una (a) división por época con el estímulo de referencia, y después (b) se promedian los *trials* de las repeticiones que se realizaron. Entre mayor el número de repeticiones, mayor es la eliminación de ruido.

#### 2.2.3.5. Corrección de línea base

En condiciones óptimas las fluctuaciones presentadas por el EEG deberían ser canceladas en el promediado de estos fragmentos. Para cada uno de estos segmentos se debe hacer una corrección de línea base, alineando el preestímulo a cero. Este paso consiste en intentar alinear la señal a cero (eliminando el offset) en una sección antes del estímulo para que los voltajes que se muestren en la señal sean únicamente las fluctuaciones generadas por el potencial evocado.

### 2.3. Traumatismo Craneoencefálico leve

Una de las primeras definiciones formales del Traumatismo Craneoencefálico (TCE) leve, fue dada en 1993 por el *American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM)*[41], que

lo define como una alteración de la función fisiológica cerebral inducida traumáticamente, la cual, debe cumplir con uno o más de los siguientes síntomas:

1. Cualquier período de pérdida de conciencia.
2. Cualquier pérdida de memoria por sucesos inmediatamente, anteriores o posteriores al accidente.
3. Cualquier alteración en el estado mental en el momento del accidente (por ejemplo, sentirse aturdido, desorientado o confundido).
4. Déficit neurológico focal que puede no ser transitorio.

pero donde la gravedad de la lesión no debe exceder lo siguiente:

- Pérdida del conocimiento de aproximadamente 30 minutos o menos;
- Ser evaluado de 15-13 en la Escala de Coma Glasgow (GCS).
- Amnesia postraumática (PTA) no mayor de 24 horas.

Por su parte, en el 2009 el *Department of defense* [42] presentó una de las definiciones actualmente más aceptada, en donde se describe al TCE leve como: una disrupción fisiológica y estructural de la función del cerebro inducida traumáticamente como resultado de una fuerza externa. Presentando al menos uno de los siguientes síntomas:

- Pérdida o decremento del nivel de conciencia.
- Alteración del nivel de conciencia no mayor a 24 horas.
- Amnesia postraumática menor a 24 horas.
- Alteración en el estado mental (*ej.* confusión, desorientación, etc). *p. ej.*
- Déficits neurológicos (debilidad, pérdida de balance, perdida sensorial, etc.)

Los eventos que pueden causar un TCE leve pueden ser: un golpe con fuerza contundente en la cabeza (*p. ej.* la cabeza golpeando a un objeto o un objeto golpeando la cabeza), un golpe tipo latigazo (*p. ej.* movimiento de aceleración/desaceleración abrupta sin un golpe en la cabeza) o exposición directa a otras fuerzas externas que no causan penetración en el cráneo (*ej.* onda explosiva) [43].

### 2.3.1. Escala de coma Glasgow

En 1947, Graham Teasdale y Bryan Jennett describieron la escala de Coma de Glasgow [44] (GCS, por sus siglas en inglés) como un método de evaluación del nivel de conciencia de una persona tras un daño agudo en la cabeza. La evaluación se compone de la exploración y cuantificación de tres parámetros: respuesta motora, ocular y verbal; dando a cada parámetro un valor según el estado del paciente. La suma de parámetros da como resultado el valor GCS, cuyo valor máximo posible es de 15 y el mínimo es de 3. La evaluación se realiza según la rúbrica mostrada en la tabla 2.3.

Variable	Respuesta	Puntos
Apertura ocular	Espontánea	4
	A la orden	3
	Ante estímulo doloroso	2
	Ausencia de apertura ocular	1
Apertura verbal	Orientado y conversando	5
	Paciente confundido	4
	Lenguaje inapropiado	3
	Lenguaje incomprensible	2
	Carencia de actividad verbal	1
Respuesta motora	Obedece órdenes correctamente	6
	Localiza estímulos dolorosos	5
	Responde al estímulo doloroso pero no localiza	4
	Respuesta con flexión anormal de los miembros	3
	Respuesta con extensión anormal de los miembros	2
	Ausencia de respuesta motora	1

**Tabla 2.3:** Escala de Coma Glasgow.

El puntaje obtenido es utilizado para definir la severidad del traumatismo sufrido, y es útil para definir algunas de las conductas diagnósticas y terapéuticas durante el manejo inicial. Con este puntaje se puede hacer una clasificación del traumatismo sufrido, donde de 15-13 GCS se considera un TCE leve, 12-9 GCS TCE moderado y 8-3 GCS TCE severo.

### 2.3.2. Síntomas

Tras un TCE leve se pueden presentar afecciones como déficits neurocognitivos, problemas de memoria, problemas en el procesamiento de información, problemas en la toma de decisiones; además de deterioro del funcionamiento social, deterioro en la capacidad de trabajar y alteraciones en la personalidad o comportamiento [45].

Por otro lado, al TCE leve en casos severos o crónicos se ha relacionado a problemas neurológicos como: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, suicidio y encefalopatía traumática crónica [46].

### 2.3.3. Síndrome Posconmocional (SPC)

En el estudio de los síntomas del TCE leve han existido un número considerable de meta-análisis de datos neuropsicológicos. En donde, en promedio para la mayoría de los participantes los efectos desaparecen por completo dentro de las primeras semanas posteriores al trauma [14], pero una minoría residual de entre el 10 y el 15 % de los individuos experimentan síntomas pasada la ventana de recuperación de 3 meses [47], esto, incluso si tuvieron acceso a tratamiento apropiado y rehabilitación. Esta condición recibe el nombre de Síndrome Posconcusivo (SPC) (también conocido como «síndrome posconmocional» o «síndrome posconcusión»).

Para el SPC no existe un criterio de diagnóstico estándar, pero comúnmente es caracterizado por lo descrito en *International Classification of Diseases*, 10ma edición [7] o en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4ta edición (DSM-IV) [48], que lo definen como una constelación de síntomas cognitivos, somáticos, conductuales y emocionales la cual es desarrollada seguido de un TCE leve. En la tabla 2.4 se presentan los síntomas más comunes de SPC.

Síntomas emocionales y de comportamiento	Depresión Irritabilidad Apatía o deshinibición Reducción en la tolerancia al estrés
Problemas de descanso	Fatiga Insomnio
Problemas cognitivos	Problemas de memoria Pérdida de concentración
Síntomas somáticos	Mareo dolor de cabeza

**Tabla 2.4:** Síntomas comunes de SPC descritos por DSM-IV.

A pesar de las controversias acerca la naturaleza de SPC, existe evidencia de estudios en animales cuyos resultados demuestran que la lesión leve al cerebro puede causar deficiencias cognitivas y cambios patológicos en el cerebro [49]. Lo cual, se hipotetiza, pudiese estar asociado a un daño axonal difuso (presente en TCE moderado y severo) [50]. Un TCE leve estresa los sistemas frontales-subcorticales y decrece la integridad axonal, lo que se piensa puede estar relacionado a los síntomas cognitivos persistentes [51]. A pesar de la tecnología disponible hoy en día, aún no existe una comprensión neurobiológica para el SPC [43].

McCrea [52] conceptualizó el periodo de recuperación agudo tras un TCE leve dentro de un ámbito neuro psicosocial. Él enfatiza en esta definición que la interacción de factores emocionales, cognitivos y variables psicológicas afectan en la recuperación de un paciente con TCE leve.

#### 2.3.4. Comorbilidades neuropsicológicas y psiquiátricas de TCE leve

Además de déficits estructurales, los factores psicológicos relacionados pudiesen explicar los síntomas persistentes después de un TCE leve. Los síntomas posconcusión pueden presentarse en individuos sanos, aunque generalmente transitorios y no en conjunto.

Las comorbilidades más comunes son: trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno depresivo mayor (también llamado «depresión clínica»), trastornos de ansiedad, abuso del uso de sustancias [53] y dolor crónico [54].

### 2.4. Evaluaciones para pacientes con TCE leve

Actualmente el método más ampliamente utilizado para la detección y seguimiento de síntomas posconcusivos es mediante pruebas autoadministradas de evaluación de síntomas. Debido a que el SPC es una condición heterogénea [43] se suele aplicar una gran variedad de pruebas para su evaluación. Aunque de las evaluaciones aquí presentadas sólo el inventario

de síntomas neuroconductuales es desarrollado específicamente para evaluación de síntomas por TCE leve, cuando se estudian pacientes con esta afección es necesario evaluar el desgaste cognitivo que presenta, y este al ser una «constelación» de síntomas, su evaluación se puede realizar desde distintos ámbitos y con ayuda de distintas pruebas neuropsicológicas.

### 2.4.1. Escala de comportamiento del sistema frontal (FrSBe)

La escala de comportamiento del sistema frontal – *Frontal System Behavior Scale* (FrSBe) es una escala de evaluación de comportamiento de 46 ítems, la cual, fue desarrollada para medir el comportamiento asociado al daño a los sistemas frontales de cerebro [55]. Es un instrumento psicométrico diseñado para evaluar cambios no cognitivos en la conducta, que proporciona una medida breve, fiable y válida de tres síndromes conductuales de origen frontal: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. Éste describe a la apatía como un factor asociado al giro cingular anterior; funciones ejecutivas tales como: abstracción y generación de hipótesis en la resolución de problemas, han sido asociadas con el circuito dorsolateral prefrontal; y la desinhibición ha sido asociada con el circuito orbitofrontal [56, 57, 58].

Los **Giros** o circunvoluciones cerebrales son elevaciones tortuosas de la superficie de la corteza cerebral las cuales son separadas por cisuras o surcos.

La FrSBe consiste en una escala de 46 ítems de fácil y breve administración, que incluye una medida global de deterioro ejecutivo, así como medidas parciales asociadas a los tres síndromes frontales: apatía (14 ítems), desinhibición (15 ítems) y disfunción ejecutiva (17 ítems).

El formulario de autoevaluación lo completa el paciente, a quien se le pide que proporcione calificaciones en una escala Likert (completo desacuerdo, desacuerdo, neutral, de acuerdo o completo acuerdo) sobre sí mismo antes de su enfermedad o lesión (antes) y en el momento actual (después). El formulario FrSBe permiten el cálculo de una puntuación total, y puntuaciones de subescala (apatía, desinhibición, disfunción ejecutiva) para las calificaciones de antes y después. Las tablas de revisión están estratificadas por género, edad y educación. Se proporcionan puntuaciones T para el formulario de autoevaluación y el formulario de calificación familiar. El cambio de comportamiento se puede evaluar comparando los valores T basados en datos normativos de las puntuaciones de la conducta anterior y actual del paciente [59].

FrSBe ha sido utilizado en el análisis de grupos de individuos con síndromes neuropsicológicos (*p. ej.* enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson), pero también ha sido herramienta de estudio para pacientes con esclerosis múltiple [60, 61], demencia, esquizofrenia [62] e historial de abuso de marihuana [63]. En el caso de pacientes con TCE, se ha estudiado el potencial de FrSBe como predictor de los resultados funcionales pasado el traumatismo, y éste ha demostrado ser un mejor pronosticador que otras evaluaciones neuropsicológicas [64], pero a diferencia del presente estudio, la mayoría de estas investigaciones no son enfocadas en los cuadros leves [65, 66].

### 2.4.2. Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El inventario de depresión de Beck - *Beck's Depression Inventory* (BDI) es un cuestionario autoadministrado de 21 preguntas de opción múltiple, cuyo propósito es medir la severidad de la depresión. En este cuestionario, el individuo se evalúa según el grado con el que se siente identificado. Una vez terminados los 21 ítems, los valores son sumados y clasificados en niveles de depresión [67], según la rúbrica mostrada en la tabla 2.5.

Suma	Nivel de depresión
0-10	Normal
11-16	Leve perturbación en el estado anímico
17-20	Al borde de la depresión clínica
21-30	Depresión moderada
31-40	Depresión severa
Más de 40	Depresión extrema

**Tabla 2.5:** Valoración de nivel de depresión por resultados en BDI.

El BDI es un estudio que ha sido utilizado para mostrar la depresión en individuos que hayan pasado por algún episodio de TCE, pero no se encontró evidencia de estudios que analicen específicamente TCE leve.

### 2.4.3. Inventario de síntomas neuroconductuales (NSI)

El inventario de síntomas neuroconductuales - *Neurobehavioral Symptom Inventory* (NSI) [68] es un cuestionario autoadministrado de 22 ítems diseñado para evaluar los síntomas tras un TCE leve, diseñado especialmente para veteranos de guerra. En este estudio el individuo evalúa la severidad de sus síntomas en una escala de 0 a 4. Este sistema autoadministrado es utilizado mayormente en las evaluaciones de TCE a los soldados retirados del ejército.

### 2.4.4. Sistema de medición de resultados notificados por el paciente (PROMIS)

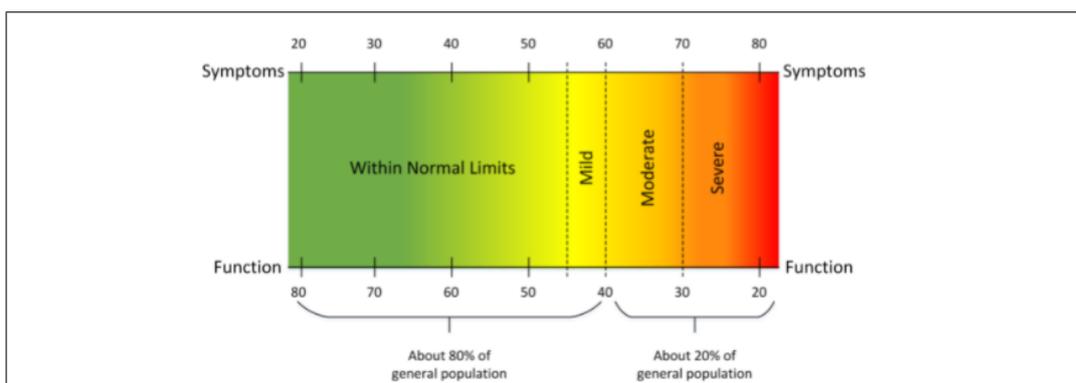
El Sistema de medición de resultados notificados por el paciente - *The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) [69] es un sistema de auto medición del estado físico, mental y social del paciente. PROMIS mide los resultados de los pacientes desde distintos dominios -dolor, fatiga, estrés emocional, funcionamiento físico y participación en la sociedad- esto basado en las métricas más comunes en el estudio de enfermedades crónicas. En cada uno de sus dominios (salud mental, salud física y salud social) presenta subdominios, los cuales están relacionados con los síntomas, la función, el comportamiento y el funcionamiento cognitivo. Los subdominios en PROMIS para adultos son enlistados a continuación:

- *Salud física*
  - Dominios del perfil
    - Función física
    - Intensidad de dolor

- Interferencia del dolor
- Fatiga
- Problemas de sueño
- *Salud mental*
  - Dominios del perfil
    - Depresión
    - Ansiedad
- *Salud social*
  - Dominios del perfil
    - Habilidad para participar en roles y actividades sociales

Los valores resultantes de PROMIS son puntuados según la métrica de puntos T, en donde alto puntaje se traduce como un valor mayor en el concepto que se está evaluando (*p. ej* un valor alto en fatiga se traduce en más fatiga). Para interpretar estos valores, PROMIS usa la métrica de valores T, en donde 50 es la media de una población referencia con una desviación estándar (DE) de 10. Basado en esto, un valor T de 40 es menor que la media poblacional (de una población de referencia), y un valor T de 60 es mayor que esta misma.

Existen otras interpretaciones de los valores resultantes de PROMIS, que apoyan lo descrito por HealthMeasures pero indagan a una clasificación más exacta para los valores de los extremos [70, 71, 72]. En la figura 2.8 se puede observar un diagrama con la interpretación de valores dada por Health Measures.



**Figura 2.8:** Interpretación de valores T de PROMIS para: función física, interferencia del dolor, fatiga, problemas de descanso, depresión, ansiedad y habilidad para participar en roles y actividades sociales, según la guía de HealthMeasures [70].

Algunas versiones de PROMIS incluyen además una métrica de calificación del dolor EVA (escala análoga visual) donde el paciente pondera de 1 a 10 la intensidad de su dolor.

## 2.5. Métodos de clasificación

El diccionario Oxford en español define a la acción de clasificar como: «Ordenar o dividir un conjunto de elementos en clases a partir de un criterio determinado» [73], y es esto justamente lo que se realiza cuando se analiza un determinado grupo de participantes en busca de algún padecimiento: discriminar a aquellos que tienen el padecimiento de aquellos que no, con la mayor precisión posible. Para realizar una clasificación es necesario identificar los criterios de cada clase y, en base a estos criterios, el método a seguir.

Cuando se habla de clasificación mediante aprendizaje automático, se hace referencia a un algoritmo de aprendizaje supervisado (previamente entrenado) cuyo objetivo es asignar un valor (o clase) a los valores de entrada. Existen distintos clasificadores de aprendizaje automático, en esta sección se describen algunos de ellos.

### 2.5.1. Naive Bayes

Naive Bayes es un clasificador probabilístico con fundamentos en el teorema de Bayes y algunas hipótesis simplificadoras adicionales. En este algoritmo se asume que los atributos son independientes, es decir, el efecto de un atributo sobre una clase específica es independiente de los valores de los otros atributos (variables o características). Una de las ventajas de este método es que sólo se requiere una pequeña cantidad de datos de entrenamiento para estimar los parámetros necesarios para la clasificación. Uno de los puntos más criticados de este algoritmo es justamente una de sus bases, la independencia de las variables, ya que esta afirmación probablemente no refleja como son los datos en el mundo real [74].

### 2.5.2. Máquina de vectores de soporte

Una máquina de vectores de soporte -*Support Vector Machine (SVM)* es un algoritmo computacional desarrollado por Cortes y Vapnik [75], que utiliza un hiperplano que maximiza la distancia (o margen) entre los puntos más cercanos a las clases (vectores de soporte). Entonces, el hiperplano óptimo es aquel que maximiza el margen entre clases. Un SVM puede ser utilizado para distintos fines, pero debido a su relativa simplicidad y flexibilidad, una de las aplicaciones más comunes es para problemas de clasificación; incluso cuando se tienen tamaños de muestras pequeñas [76].

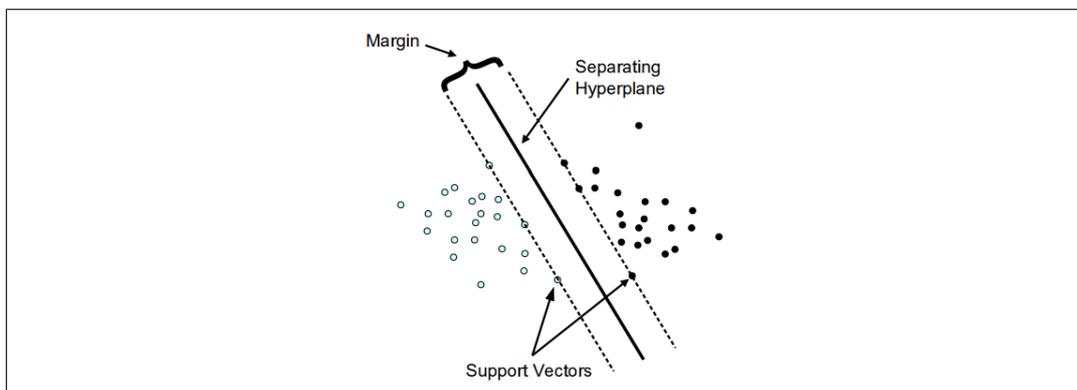


Figura 2.9: SVM en clasificación lineal [77].

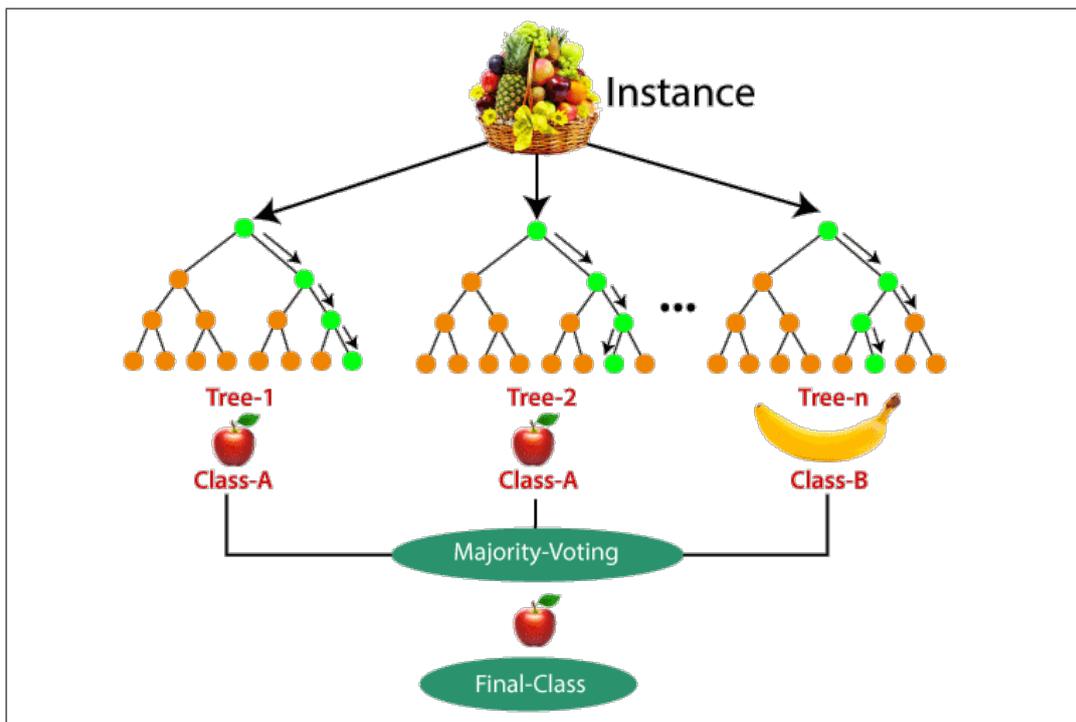
En los casos donde las fronteras de clasificación son lineales son llamados SVM lineales, y en los casos donde no se tiene esta característica se les llama SVM no lineales. En la figura 2.9 se muestra un ejemplo del uso de un SVM para clasificación lineal.

### 2.5.3. *Bagging*

El método *Bagging* (*bootstrap aggregating*) es un método de ensamble diseñado para unir a diferentes clasificadores y obtener un clasificador compuesto. Esto se traduce en un algoritmo con mejores características que un clasificador individual. Además, reduce la varianza y ayuda a evitar el sobre ajuste (*overfitting*). Cada clasificador es entrenado usando el mismo algoritmo de aprendizaje, y el resultado del método será el que fue más votado.

### 2.5.4. *Random Forest*

Según lo descrito por Brieman [78], el método de ensamble *Random Forest* consiste en una combinación de árboles de decisión independientes, en donde cada uno de estos vota por alguna clase y se toma la decisión más votada. Un árbol de decisión es un modelo de predicción versátil que permite clasificar de manera rápida, basado en una colección de reglas «Si entonces» conectadas, el cual, puede ser utilizado para regresión o clasificación. En un modelo *random forest* un conjunto de árboles de decisión son utilizados de manera independiente para trabajar con un mismo conjunto de datos, y cuyo resultado es el más popular.



**Figura 2.10:** Ejemplo de *Random Forest* con  $n$  árboles para la clasificación de fruta. El resultado es la respuesta con mayor número de votos entre los árboles que componen al algoritmo.

Algunas de las ventajas de Random Forest son: menor error de generalización, más rápido que *Bagging*, simple y fácil de paralelizar. Por otro lado, las desventajas de este algoritmo son: sobreajuste en grupos de datos ruidosos, problemas en clasificación de variables categóricas con diferentes niveles y afinidad por grupos de atributos correlacionados con similar relevancia para el rendimiento.

## 2.6. Métricas de evaluación de modelos de clasificación

Una vez desarrollada la clasificación bajo un algoritmo, es necesario usar distintas métricas para evaluar el desempeño del procedimiento. Aunque el más simple y más ampliamente utilizado es la exactitud (*Accuracy*), este no proporciona tanta información. Para ampliar la descripción del rendimiento del algoritmo, se complementa con otras métricas, de las que se hablará en esta sección.

### 2.6.1. Matriz de confusión

Para presentar los resultados de un algoritmo se pueden utilizar distintas métricas; pero sin duda una de las más visuales y sencillas de entender, es la matriz de confusión. Ésta contiene el número de elementos que han sido clasificados correcta e incorrectamente para cada clase. La matriz resultante será de tamaño  $m \times m$ , donde  $m$  es el número de clases. En su diagonal principal se muestran el número de observaciones que han sido clasificadas correctamente para cada clase.

En la figura 2.11 se muestra un ejemplo de matriz de confusión para clasificación binaria; en donde se puede observar que en las filas se presentan los valores observados (valores reales) y en las columnas los valores predichos por el algoritmo.

		Predicción	
		Positivos	Negativos
Observación	Positivos	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)
	Negativos	Falsos Positivos (FP)	Verdaderos Negativos (VN)

Figura 2.11: Matriz de confusión para clasificación binaria.

Basado en los resultados de la matriz de confusión, se pueden obtener otras métricas, que se explicarán a continuación.

### 2.6.2. Exactitud

Esta métrica (*Accuracy*) es definida como el número de decisiones correctas tomadas por el clasificador entre el número total de casos presentados. Como se mencionó anteriormente,

otro de los problemas de ésta es que si no se cumplen algunas condiciones, puede dar una falsa alta exactitud.

$$Exactitud = \frac{VP + VN}{total} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (2.1)$$

### 2.6.3. Sensibilidad

La sensibilidad, también conocida como «recuerdo» o tasa de verdaderos positivos, evalúa que tan bien puede el clasificador reconocer los ejemplos positivos, y es definido como

$$Sensibilidad = \frac{VP}{positivos} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.2)$$

### 2.6.4. Precisión

La precisión mide cuantos elementos clasificados como positivos son en verdad positivos, y se define como

$$Precision = \frac{VP}{VP + FP} \quad (2.3)$$

#### 2.6.4.1. Especificidad

La especificidad, también llamada tasa de verdaderos negativos, es el número de negativos divididos por el número de muestras que son verdaderamente negativas

$$Especificidad = \frac{VN}{negativos} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.4)$$

## 2.7. Resumen del capítulo

En este capítulo se revisaron algunos de los conceptos teóricos en los que se fundamenta este trabajo. Se habló sobre el TCE leve y el SPC, con sus síntomas y características; además, se dio una revisión a electroencefalografía, los potenciales relacionados a eventos y otras evaluaciones neuropsicológicas para el estudio del TCE leve. Por último, se dio una breve definición de los métodos de clasificación y algunos métodos por los que se puede medir su desempeño. Esta información permite entender mejor los procesos de esta investigación.



# Metodología

En el presente capítulo se muestra la metodología planteada para el análisis de datos. La primera parte describe los datos utilizados y la metodología por la cual se obtuvieron. La segunda parte describe la metodología propuesta a partir de estos para cumplir con los objetivos planteados.

## 3.1. Base de datos

Los resultados de todas las evaluaciones son obtenidos utilizando la base de datos *Patient Repository of EEG Data + Computational Tools* (PRED+CT) [79], y la descripción del diseño experimental es basado en lo descrito por J. Cavanagh *et. al.* en el artículo correspondiente [23].

### 3.1.1. Participantes

Todos los participantes del estudio cumplen con las siguientes características:

- Edad: 18-55 años
- Idioma inglés fluido
- Sin situación médica comprometedora
- Sin condiciones psiquiátricas
- Sin historial de abuso de sustancias
- Sin medicación que afecte la función cognitiva

Los participantes fueron divididos en tres grupos, según correspondía. El grupo al que llamaremos **TCE leve**, consta de 27 participantes diagnosticados con esta afección y que obtuvieron de 15-13 GCS. Un segundo grupo consta de 22 participantes clínicamente sanos y sin antecedente de algún traumatismo; a este grupo le hacemos referencia como **Control**. El tercer grupo consta de 23 participantes, de los cuales, 15 tuvieron al menos un TCE

### 3. METODOLOGÍA

anterior, y 6 de ellos fueron diagnosticados con TCE moderado y 17 con TCE leve; a este grupo se le puede llamar TCE moderado y leve crónico, pero por practicidad a lo largo de este trabajo se estará referenciando como grupo **Crónico**.

Los participantes con TCE fueron reclutados en el *Department of Neurosurgery and Emergency Medicine* dentro de los primeros 14 días después de la concusión. En donde, la primera sesión se llevó a cabo 3-14 días después de la lesión, y la segunda sesión aproximadamente 2.5 meses (1.5-3) después de la sesión 1.

Los participantes del grupo crónico experimentaron pérdida de conciencia menor a 24 horas, tuvieron una valoración de 9-15 GCS, menos de una semana de amnesia post traumática, presentaron algún síntoma persistente presente en NSI y han estado en dosis estables de psicotrópicos por dos meses. Algunos de los participantes presentan al menos un TCE anterior (15, la información presentada en este trabajo es referente al último TCE presentado), además en este grupo la severidad es variada (6 moderados y 17 leves).

#### 3.1.2. Diseño experimental

El experimento constó de tres sesiones, donde la última tuvo muy baja participación, por lo que sólo se reportan las primeras dos. Durante estas dos sesiones fueron aplicados distintos cuestionarios y evaluaciones a los participantes (ver tabla 3.1). De todos estos, sólo las pruebas de sintomatología y las sesiones de EEG fueron realizadas en ambas sesiones.

Evaluación	Sesión 1	Sesión 2
EEG en paradigma tres estímulos	♣★✓	♣★
Cuestionario condiciones TCE	♣✓	
Cuestionario demográfico	♣★✓	
Test de simulación de memoria (TOMM)	♣★✓	
Inventario de depresión de Beck (BDI)	♣★✓	♣★✓
Inventario de síntomas de neuroconductuales (NSI)	♣★✓	♣★✓
Escala de comportamiento del sistema frontal (FrSBE)	♣★✓	♣★✓
Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (PROMIS)	♣★✓	♣★✓

♣: grupo TCE leve; ★: Grupo Control; ✓: Grupo Crónico.

**Tabla 3.1:** Evaluaciones realizadas a participantes en ambas sesiones.

##### 3.1.2.1. Prueba Auditiva de tres estímulos tipo *Oddball*

Las sesiones de electroencefalografía se llevaron a cabo bajo el paradigma *Oddball* de tres estímulos, en donde, el estímulo de tipo estándar fue el más frecuente (70 % de los estímulos) con tonos sinusoidales a 440 Hz, también se presentaron los tonos *target* a 660 Hz (15 %) y tonos aleatorios como distractores (15 %). Los sonidos fueron presentados por altavoces tipo estéreo a 80 dB durante 200 ms. Como parte de la prueba, los participantes debían contar los estímulos *target* («tonos altos») e ignorar los estándar («tonos bajos») y los distractores («tonos extraños»). En total se presentan 260 estímulos (184 estándar, 38 *target*, 38 distractores). Incluidas las instrucciones, la prueba duró aproximadamente 16 minutos.

Las señales electroencefalográficas de las pruebas fueron tomadas con una diadema *Brain Vision System* de 64 electrodos, de los cuales se removieron 4 del lóbulo temporal (dos de cada hemisferio), debido a que estos tienden ser poco confiables, dejando así 60 electrodos. Este sistema cuenta con electrodos de Ag/AgCl (plata/cloruro de plata) muestreando a 500 Hz, con CPz (electrodo central parietal) como referencia y tierra en AFz (electrodo medial frontal).

### 3.1.2.2. Cuestionarios y evaluaciones

Como se mencionó anteriormente, a los participantes también se les aplicaron cuestionarios y evaluaciones de sintomatología (ver tabla 3.1). Los cuestionarios de condiciones del TCE recaban datos clínicos propios del traumatismo (GCS, tiempo desde la lesión, pérdida de conciencia, pérdida de memoria), aunque estos varían del grupo TCE leve al grupo Crónico. Por otro lado, el cuestionario demográfico recaba datos como: edad, sexo y años de educación.

Para evaluar la sintomatología reportada por el paciente, se les aplicó un Inventario de Depresión de Beck (BDI), un Inventario de Síntomas Neuroconductuales (NSI) y una Escala de Comportamiento del Sistema Frontal (FrSBe). Gracias a que estas evaluaciones se realizaron en ambas sesiones, se puede analizar el cambio en el tiempo de estas, para así contrastarlas con los resultados de ERP.

A todos los participantes se les aplicó una prueba TOMM para evaluar la veracidad de las respuestas sólo en la sesión 1.

### 3.1.3. Descripción de resultados

En resumen, los datos son de 72 participantes en total, que a su vez están relacionados a un grupo control ( $n = 22$ ), un grupo con TCE leve ( $n = 27$ ) y un grupo de comparación denominado crónico ( $n = 23$ ). En la tabla 3.2 se muestran algunos de los estadísticos de los datos obtenidos y con los que se trabajó en la presente investigación.

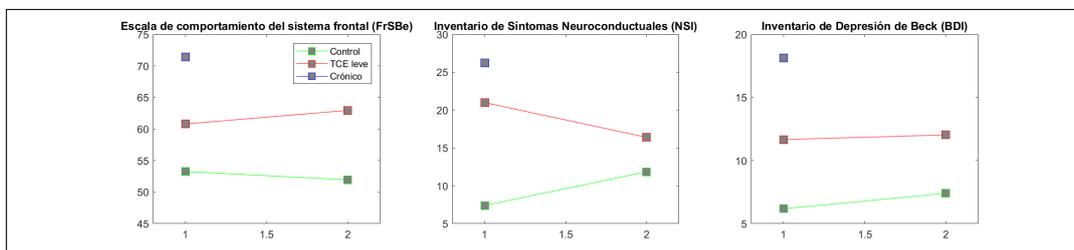
	TCE leve	Crónico	Control
N (mujer)	27 (8)	23 (10)	22(10)
Edad	26.7	36.22	30.29
Años de educación	13.26	15.09	15.08

**Tabla 3.2:** Tamaño de grupos y media de los datos demográficos por grupo.

A las señales EEG obtenidas se les realizó un preprocesamiento que constó de la detección de artefactos por FASTER y una división por época (mejor conocido como *epoching*), antes de ser cargados a PRED+CT, de donde se obtuvieron para el presente trabajo.

Con respecto a los resultados de las pruebas de sintomatología, en la Figura 3.1 se observan las medias de cada grupo por sesión y prueba.

Basado en todos estos resultados, se planteó una metodología para cumplir con los objetivos, la cual, tenía en cuenta las características de estos datos.



**Figura 3.1:** Medias de los resultados de cuestionarios de Sintomatología en donde se observa el cambio de cada grupo entre cada sesión.

## 3.2. Metodología propuesta

La metodología desarrollada en este trabajo consta de cinco pasos, los cuales se describirán en esta sección. El primero de estos es el procesamiento de señales EEG; ya que, basado en estos resultados, se derivan el resto del análisis. El siguiente paso es analizar el comportamiento de la media de los ERPs por grupo y sesión, para observar si las distribuciones de las señales muestran diferencias significativas entre grupos. Después, analizar la relación entre la evolución en algunas de las pruebas de sintomatología y en P300. Cada paso será descrito a mayor profundidad en esta sección.

### 3.2.1. Procesamiento de señales EEG

Como se mencionó anteriormente, el primer paso fue procesar las señales EEG obtenidas en ambas sesiones. El objetivo de este proceso fue obtener los valores máximos en P3a y P3b para cada participante en cada sesión. Todo fue realizado en MATLAB con el toolbox EEGLAB [35].

Selección de sesiones: Se eliminaron datos que no cumplieron con las características del estudio, entre ellos personas con daños cerebrales intervenidos, con daño cerebral previo, con una sesión fuera de tiempo, y con un resultado de la prueba TOMM menor a 45. Los datos seleccionados pasaron por el siguiente proceso:

1. Eliminación de componentes previamente identificados por FASTER.
2. Filtrado, usando un filtro FIR de 0.1-20 Hz.
3. Obtención de señal promedio por estímulo. Obteniendo como resultado tres señales promedio, correspondientes la respuesta media a un estímulo que las generó: *target*, *distractor* y *estándar*. Con el afán de obtener la señal con su máxima amplitud posible, la lectura se efectuó en el electrodo Fronto-Central (FCz, basado en el sistema 10-20) para *distractor* y *estándar*, y en el Parietal (Pz) para obtener la respuesta al estímulo *target*. Estas tres señales representan el resultado promedio de comportamiento de la persona en esa sesión ante ese tipo de estímulo.
4. Corrección de línea base de -200 a 0 ms de la señal.
5. Identificación de subcomponentes P3a y P3b. El pico máximo de cada subcomponente fue definido como la media del voltaje obtenido +/- 25 ms del punto en máximo entre 250 y 450 ms de la señal generada por el estímulo estándar para p3a, y se tomaría

como la latencia del punto más alto entre los 400-700 ms de la señal evocada por el estímulo *target* para P3b (ver figura 3.2). Este paso se llevó a cabo para disminuir el posible efecto del ruido que aún tenía la señal, y que pudiera afectar las mediciones.

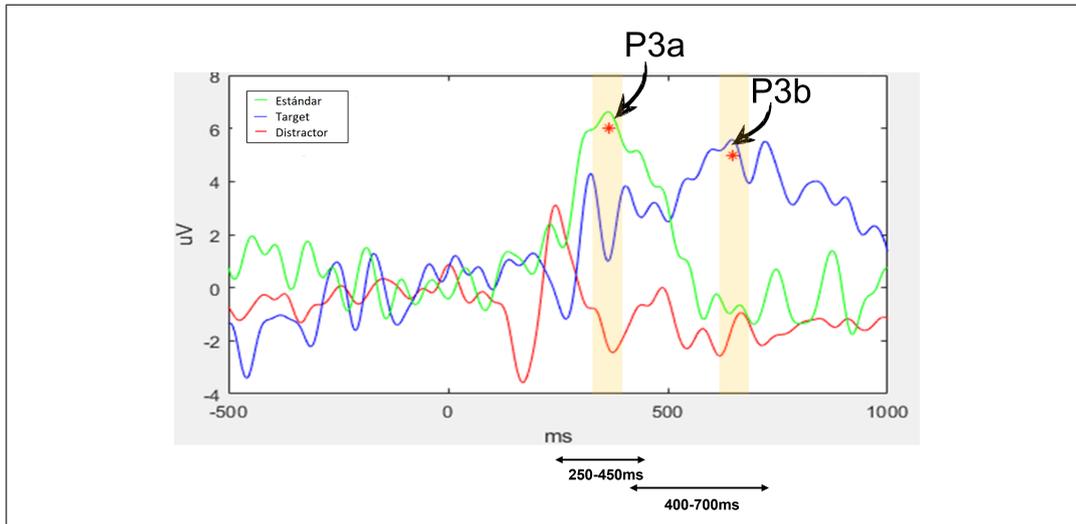


Figura 3.2: ERPs donde el pico máximo de P3a y P3b se ha identificado.

### 3.2.2. Análisis por grupo y sesión

Con la finalidad de comprobar si los ERPs muestran diferencias significativas entre las medias de los grupos, se analizaron sus distribuciones por sesión. Para realizar un análisis grupal fue necesario promediar según el grupo, sesión y subcomponente. En la Figura 3.3 se muestra las señales resultantes de este proceso ordenadas por sesión y subcomponente. En esta figura se pueden observar algunas diferencias entre los resultados, como en la sesión 1, donde, el valor de P3a del grupo control (pico máximo de la señal) es menor que la de los otros grupos, diferencia que no es notoria en P3b de esa misma sesión. Para la segunda sesión era fácilmente identificable una disminución en el grupo TCE leve, con respecto al grupo control en el caso de P3a.

Para validar las observaciones en los ERPs entre grupos, se utilizó la prueba no paramétrica de Kurskal-Wallis para la primera sesión, y U de Mann-Whitney para la segunda, con una  $p < 0.05$ . Los resultados serán presentados y discutidos en el capítulo 4.

### 3.2.3. Correlación de ERPs con pruebas de sintomatología individuales

Para analizar el comportamiento de las pruebas de sintomatología NSI, BDI y FrSBe, y observar si existe alguna relación lineal entre sus resultados y los obtenidos en ERPs en cada una de las sesiones, se aplicó un análisis de correlación por la prueba no paramétrica de Spearman Rho ( $p < 0.05$ ). Con este paso se busca en estas pruebas a aquellas que reflejen el comportamiento de los ERPs llevado en el proceso de recuperación tras un TCE leve.

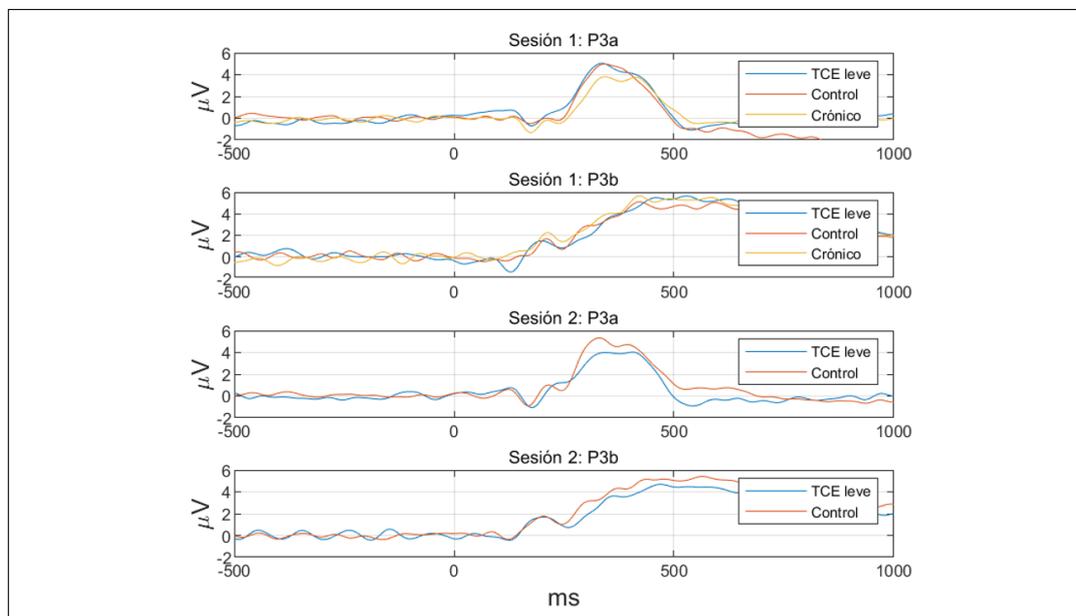


Figura 3.3: ERPs promedio por grupo y por sesión.

### 3.2.4. Análisis del efecto de los síntomas posconmocionales sobre los ERPs

En este paso se buscan indicios de ERPs disminuidos en personas con síntomas posconmocionales tres meses después de la lesión (identificados por pruebas de sintomatología), cómo se ha reportado anteriormente [23]. A diferencia de trabajos anteriores, en el presente estudio se realiza un análisis de los resultados de manera individual (uno a uno). Para realizar esto, es necesario preprocesar los datos a estudiar. Este paso consiste en un análisis de resultados de PROMIS, a los que se les debe realizar una conversión a valores T, y comparar los ERPs del grupo TCE leve con los del grupo control. A continuación, se describen estos pasos más ampliamente.

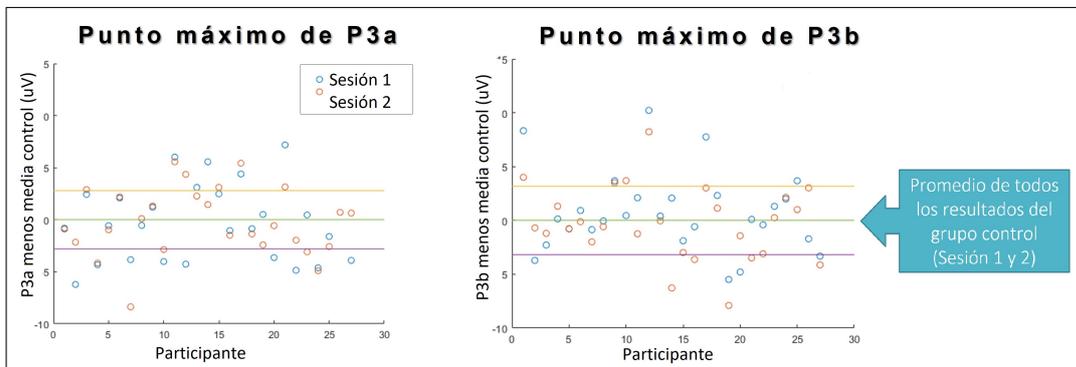
#### Análisis de resultados de PROMIS

Para analizar la sintomatología global de los participantes se utilizaron los datos del test PROMIS 29+2 Profile v2.1 (PROPr), el cual fue administrado en ambas sesiones. Este paso únicamente analiza los subdominios: intensidad del dolor, fatiga, problemas de sueño, depresión, ansiedad y habilidad para desarrollarse en roles sociales, que son aquellos síntomas relacionados con SPC [48].

A los resultados de PROMIS se les realizó una conversión a valores T, según lo indicado en el manual de evaluación de perfiles de adulto de PROMIS [70], para que así, puedan ser evaluados bajo la misma métrica, la cual, fue descrita en el capítulo anterior (Ver capítulo 2).

#### Análisis de resultados de ERPs

Se analizaron los ERPs del grupo TCE leve con respecto a los del grupo control; en donde, específicamente se buscaba a aquellos participantes cuyos ERPs estuvieran al menos una desviación estándar ( $1\sigma$ ) por debajo de la media del grupo control en la segunda sesión. Esto, inspirado en lo descrito por Gaetz y Weinberg [20], quienes describen disminuciones



**Figura 3.4:** Comparación de ERPs del grupo TCE leve con la media y  $1\sigma$  del grupo control. Gráfica de los valores de P3 con respecto a la media del grupo control (línea verde) y  $\pm 1\sigma$  (amarillo y morado, respectivamente). Se busca a los participantes cuyos ERPs están por debajo de  $1\sigma$  en la segunda sesión.

de hasta  $2.5\sigma$  en presencia de síntomas posconmocionales. En la figura 3.4 se muestra el procedimiento de análisis, en donde se presentan los valores en ERPs por el grupo TCE leve con respecto a la media y desviación estándar del grupo control.

Los procedimientos que se desarrollaron con estos datos se pueden dividir en dos tipos: el análisis comparativo entre ERPs y PROMIS, y la clasificación de síntomas según los ERPs. A continuación, se describirán cada uno de estos procedimientos.

### 3.2.5. Análisis comparativo ERPs/PROMIS

Para la comparación entre los resultados ERP y PROMIS, se tomaron los datos antes descritos y se binarizaron los resultados según lo obtenido en sus correspondientes métricas. En esta comparación había dos factores de entrada *ERPs*, *PROMIS*. Los valores para cada uno eran asignados para cada individuo, según la siguiente rúbrica:

- ERPs: Si el Análisis de resultados de ERPs mostraba que había una disminución en P3a o P3b ( $1\sigma$ ), el valor de ERP será 1, en caso contrario 0.
- PROMIS: Si la persona «da positivo» a  $n$  o más síntomas (según el diseño de experimento), PROMIS será 1 o en caso contrario 0.

En un caso ideal, se esperaría que ambos valores coincidan para la mayoría de los participantes. En la tabla 3.3 se muestra un ejemplo del procedimiento.

ERPs	PROMIS	ERP-PROMIS
1	1	1
1	0	0
0	1	0
0	0	1

**Tabla 3.3:** Ejemplo de comparación ERP/PROMIS, en donde el valor ERP-PROMIS se pondera con 1 cuando ambos factores coinciden y 0 cuando no lo hacen.

En este procedimiento se comparan los resultados de ambos análisis, en donde se busca a aquellos en donde ambos resultados coinciden, en cuyo caso, se pudiese hablar de una relación entre los resultados. Éste, a pesar de ser un método sencillo, brinda información sobre del uso de ERPs en el análisis de sintomatología para el manejo de TCE leve y SPC.

En este trabajo no se analizó la intensidad de los síntomas, sino la presencia o ausencia de estos. En la tabla 3.3 se observa un ejemplo de la comparación.

Para evaluar los resultados de este sencillo método de clasificación, se utilizaron distintas métricas: precisión, sensibilidad, especificidad y exactitud. Además, para dar mayor soporte a los resultados obtenidos, se realizó este mismo procedimiento con el grupo TCE crónico. Los resultados son discutidos en el capítulo 4.

#### 3.2.6. Clasificación de síntomas según ERPs

El siguiente paso fue buscar si se podían clasificar los ERPs según los valores obtenidos por los síntomas. En donde se utilizaron distintos clasificadores: SVM, Random Forest, Naive Bayes, Bagging y AdaBoost. El vector de entrada consiste en siete variables, de las cuales, seis son los valores T de PROMIS correspondientes a cada uno de los síntomas, y la última es el valor binario en la variable ERPs. Este procedimiento se realizó con el *software* WEKA[80]. El desempeño de los algoritmos fue analizado según su precisión, sensibilidad, especificidad y exactitud.

### 3.3. Resumen del capítulo

En este capítulo se introdujeron los datos utilizados en la presente investigación y la metodología por la que se obtuvieron. También se presentó la metodología planteada para investigar como los ERPs se ven afectados por presencia de síntomas posconmocionales. Antes que cualquier estudio, se procesan las señales EEG para obtener los valores P3a y P3b. Una vez obtenidos estos datos, los primeros análisis se realizan a las distribuciones grupales (TCE leve, Control y Crónico), y después de manera individual; para así tener un panorama más amplio del comportamiento de este indicador. Se contrastaron los resultados del grupo TCE leve y crónico en ERP con los síntomas posconmocionales descritos por PROMIS, para evaluar una posible relación entre los resultados. Además, se indagó en otros métodos, en donde se buscó una clasificación de los ERPs según los síntomas presentados, para evaluar su desempeño como indicadores de síntomas. Adicional a esto, se investigaron otros factores relacionados con los ERPs, como su relación con otras pruebas de sintomatología, como: FrSBe, NSI y BDI.

## Análisis de resultados

En este capítulo se presentan y analizan los resultados obtenidos por el método planteado. Cada una de las secciones describe a los resultados obtenidos en cada uno de los procesos descritos en el capítulo metodología.

### 4.1. Procesamiento de señales EEG

Mediante el procesamiento de señales fue posible identificar los picos máximos de P3a y P3b para cada una de las participantes. Con esto se logró identificar a 144 puntos P3a y 144 P3b, correspondientes a los 72 participantes en ambas sesiones.

### 4.2. Análisis por grupo y sesión

En la tabla 4.1 se muestran las medias de cada grupo por sesión, en donde se puede observar que las desviaciones estándar en todos los grupos son muy grandes, esto nos sugiere que las distribuciones están sobrepuestas entre grupos y prácticamente en los mismos rangos. Media de las señales mostrados en la figura 3.3.

Grupo	Sesión 1		Sesión 2	
	P3a	P3b	P3a	P3b
TCE leve	4.15 ± 4.49	6.24 ± 3.71	4.85 ± 3.26	5.21 ± 3.43
Control	4.61 ± 2.55	5.32 ± 3.05	5.43 ± 3.05	5.71 ± 3.28
Crónico	4.02 ± 3.8	6.01 ± 3.58	NA	NA

Media ± desviación estándar. (\*) Medias diferentes con  $p < 0.05$   
Kurskal-Wallis o U de Mann-Whitney

**Tabla 4.1:** Valores para P3a y P3b para cada uno de los grupos y en las dos sesiones.

Mediante una exploración visual de los datos, es posible identificar una disminución en la P3a media del grupo crónico con respecto a lo obtenido por los otros dos grupos en ambas sesiones. Esto puede estar relacionado con la disminución en ERPs de un subgrupo con deterioro cognitivo derivado de síntomas posconmocionales, que esté afectando la media

grupales, y esto mismo puede estar sucediendo para TCE leve, según lo describe Candrian *et. al.* [16]. Por su parte, P3b en la sesión 1 muestra resultados inesperados; donde si bien, el grupo crónico tiene una media menor que lo obtenido por el grupo TCE leve, la media grupo control se encuentra por debajo de ellas. Este comportamiento no se observa en P3b en la segunda sesión.

Es importante resaltar que el grupo que obtuvo las desviaciones estándar menores fue el grupo Control, lo que se interpreta como que este es el que tiene los resultados más consistentes entre sí y cuya varianza no es tan alta.

En la búsqueda de diferencias significativas entre grupos por Kurskal-Wallis o U de Mann-Whitney, las pruebas no arrojaron resultados que apoyaran estas observaciones; lo que nos confirma la observación inicial de que las distribuciones están sobrepuestas. Este comportamiento concuerda con lo encontrado en la literatura, donde se ha descrito que aunque la investigación de los ERPs en un contraste grupal aparentemente muestra medias disminuidas, la técnica no es suficientemente sensible para identificar y/o cuantificar signos de TCE leve [17, 18].

### 4.3. Correlación de ERPs con pruebas de sintomatología

Como se muestra en la tabla 4.2, se encontró una correlación significativa entre FrSBe y P3a en el grupo TCE leve en ambas sesiones; también, entre FrSBe y P3b en el grupo Control en ambas sesiones, entre NSI y P3a en el grupo TCE leve en la segunda sesión, y por último, en BDI se encontró una relación significativa con TCE leve en P3a en la sesión 2. La relación entre los ERPs y FrSBe indica potencial en esta prueba para analizar el comportamiento de los procesos cognitivos y los cambios que estos puedan llegar a presentar debido a una lesión encéfalo traumática, como se ha reportado anteriormente [64].

Sesión	Grupo	FrSBe		NSI		BDI	
		P3a	P3b	P3a	P3b	P3a	P3b
1	TCE leve	0.047	ns	ns	ns	ns	ns
	Control	ns	0.0499	ns	ns	ns	ns
	Crónico	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	TCE leve	0.0073	ns	0.0079	ns	0.0496	ns
	Control	ns	0.023	ns	ns	ns	ns

NSI: Inventario de síntomas neuroconductuales; FrSBe: Escala de comportamiento del sistema frontal; BDI: Inventario de depresión de Beck. ns: no significativo.

**Tabla 4.2:** Significancia resultante de la correlación entre sintomatología y ERPs con valor  $p < 0.05$ .

A pesar de que la correlación de las muestras de sintomatología mostró una relación significativa entre BDI y NSI con los cambios de valores del grupo TCE leve, solo lo hizo en la segunda sesión, por lo que no se tienen datos suficientes para hablar de una relación significativa entre ellos. Es interesante notar que, aunque el inventario de síntomas neuroconductuales (NSI) está diseñado para la evaluación de síntomas en el paciente con concusión, no se mostró sensible ante los cambios cognitivos que el paciente puede llegar a tener en el proceso de recuperación.

#### 4.4. Análisis del efecto de los síntomas posconmocionales sobre los ERPs

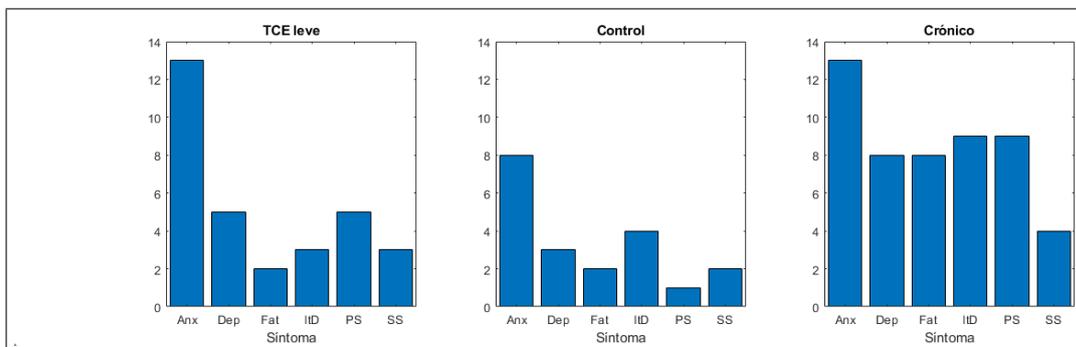
Tras la conversión de valores crudos a valores T de los subdominios de PROMIS, se identificó a los participantes que estuvieron fuera del rango establecido por HealthMeasures (ver figura 2.8) en la segunda sesión. En el apéndice se muestran los histogramas obtenidos por grupo y dominio. La tabla 6.1 muestra estadísticos relevantes (mínimo, máximo y moda) de los valores T.

En la tabla 4.3 se presenta un resumen de los resultados de PROMIS por subdominio, en donde se puede observar que el subdominio más afectado es la ansiedad, y la satisfacción social el menos afectado. En esta tabla se presentan al número de participantes que «dio positivo» al síntoma. Como se puede observar, los síntomas que afectan a cada grupo son variados y la condición de cada grupo no lo predispone a algún síntoma en específico.

Dominio	Subdominio	TCE leve	Control	Crónico
Salud física	Intensidad del dolor	3	3	9
	Fatiga	2	2	8
	Problemas de descanso	2	1	9
Salud mental	Depresión	5	3	8
	Ansiedad	8	4	13
Salud social	Satisfacción social	3	2	4

**Tabla 4.3:** Tabla con el número de participantes que otuvieron valores fuera de rango en cada subdominio.

Como era esperado, el grupo que presentó menor incidencia de síntomas fue el grupo control, y el grupo crónico el de mayor; donde, del grupo control solo 10 (45.44 %) presentaban algún síntoma, de los cuales, solo 5 (22.27 %) presentan más de uno. De las dos personas que presentaron mayor incidencia en síntomas (4 y 5), ninguna presentó ERPs disminuidos. Ver figura 4.1.



**Figura 4.1:** Incidencia de los síntomas evaluados de cada grupo, en segunda sesión de grupo TCE leve y control, y primera sesión de crónico. Anx: ansiedad, Dep: depresión, Fat: fatiga, PS: problemas de sueño, SS: salud social.

Por otro lado, del grupo crónico 17 personas (73.9 %) presentaban al menos un síntoma, 11 (47.83 %) al menos dos síntomas. También, este grupo presentó una gran afectación en la salud mental, donde el 56.52 % dieron positivo a ansiedad y el 34.78 % a depresión. Otra tendencia que se encontró en este grupo fue la de presentar más de un síntoma por dominio, en donde, del 57.14 % de quienes presentaban algún síntoma en salud física, presentaban más de uno en este, y de salud mental era el 61.54 %.

Para el grupo TCE leve, 15 (55.55 %) dieron positivo a al menos un síntoma aún en la segunda sesión, en donde, el subdominio de mayor incidencia fue la ansiedad, seguido por la depresión; esto concuerda con ciertos trabajos que han encontrado que ansiedad y depresión son los síntomas que más afectan a las personas con TCE leve a largo plazo [81].

#### 4.5. Análisis comparativo ERPs/PROMIS

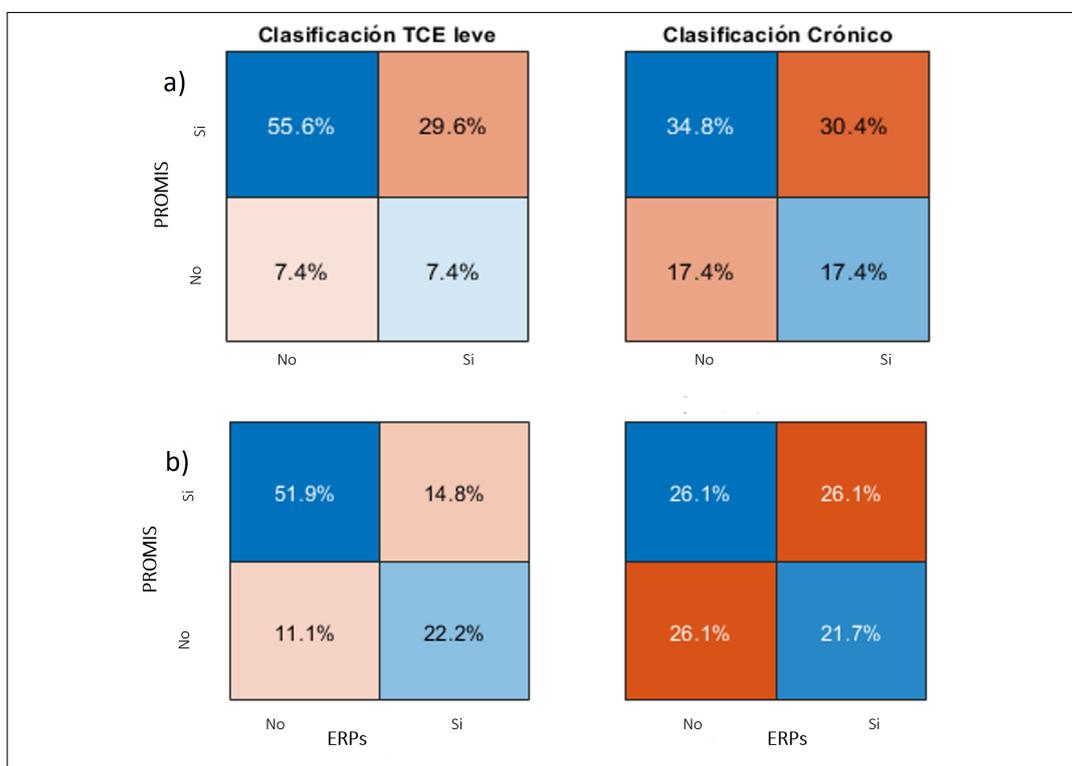
En la figura 4.2 y se muestran las matrices de confusión resultantes de la comparación entre pruebas de sintomatología y los valores de ERPs. En donde se puede observar, que los resultados son variados. El grupo TCE leve presentó mayor relación entre ERPs y los síntomas cuando se analizaban solo dos de ellos, cuya clasificación presentó una tasa de 0.82 en la detección de negativos (especificidad) y 0.6 en la detección de positivos (sensibilidad) (Ver tabla 4.4). Por otro lado, cuando se analizaron tres síntomas, también se presentó una alta especificidad, pero una baja sensibilidad. Debido a que este trabajo busca la detección del deterioro cognitivo por síntomas posconmocionales, se puede ver que cuando tuvo la mayor exactitud, fue cuando el criterio solo tomaba dos síntomas.

Es importante notar que para los cuatro análisis (de tres y dos síntomas) la tasa con mayor valor fue la especificidad, lo que se puede interpretar como que al método no le es difícil detectar cuando una persona no presenta síntomas; más bien, el problema se da cuando hay que discriminar a aquellas personas que sí presentan síntomas. Esto se puede interpretar como que no todas las personas sintomáticas presentan disminución en sus ERPs, es decir que la presencia de síntomas no se traduce en déficit neuropsicológico.

Algo interesante a resaltar en este análisis es que a diferencia del grupo TCE leve, el grupo crónico obtuvo muy baja tasa de verdaderos negativos (especificidad) y en general valores muy bajos en todas las métricas; tanto, que incluso estos resultados pudiesen ser atribuidos a la aleatoriedad.

Métrica	3 síntomas		2 síntomas	
	TCE leve	Crónico	TCE leve	Crónico
Precisión	0.5	0.5	0.667	0.454
Sensibilidad	0.2	0.3636	0.6	0.454
Especificidad	0.8824	0.6667	0.823	0.5
Exactitud	0.6269	0.5217	0.741	0.478

**Tabla 4.4:** Métricas de evaluación para modelo de comparación PROMIS/ERP.



**Figura 4.2:** Matriz de confusión de análisis comparativo ERP/PROMIS, con sintomatología positiva a los (fila a) tres síntomas y (fila b) dos síntomas.

#### 4.6. Clasificación de síntomas según ERPs

Con el afán de analizar si otros métodos pueden clasificar correctamente a los ERPs mediante la sintomatología, con una alta exactitud, se utilizaron algunos algoritmos de aprendizaje automático. Los resultados se muestran en la tabla 4.5.

	Algoritmo	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud
TCE leve	SMV	0.632	0.706	0.3	0.556
	Random Forest	0.667	0.706	0.4	0.593
	Naive Bayes	0.733	0.647	0.6	0.629
	Bagging	0.722	0.765	0.5	0.667
	AdaBoost	0.714	0.588	0.6	0.593
Crónico	SMV	0.438	0.583	0.182	0.391
	Random Forest	0.615	0.667	0.545	0.609
	Naive Bayes	0.636	0.583	0.636	0.609
	Bagging	0.5	0.583	0.364	0.478
	AdaBoost	0.583	0.583	0.454	0.565

**Tabla 4.5:** Resultados de algoritmos de clasificación.

De los resultados presentados en esta sección, se puede mencionar que no se encontraron indicios de que la discriminación de pacientes por pruebas de sintomatología PROMIS con más de tres síntomas, muestre ERPs  $1\sigma$  menor. Esto confirma lo encontrado en el análisis grupal, en donde no se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos.

Resultados similares ya han sido reportados en la literatura, principalmente cuando se tienen grupos de estudio pequeños [17], como en el caso de este trabajo.

Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis de que el uso de ERPs como método indicador de sintomatología para detección de SPC; ya que, si bien, con los métodos planteados no se pudo obtener un alto desempeño para grupo TCE leve y Crónico, es necesario precisar que algunos algoritmos como Bagging y Naive Bayes obtuvieron altos valores de precisión y exactitud para el grupo TCE leve que, aunque no muestran un gran desempeño, los resultados no pueden ser atribuidos a la aleatoriedad.

Para la clasificación de síntomas, el algoritmo con mejor resultado para ambos grupos fue Naive Bayes. Esto pudiese estar relacionado con una de sus características principales: asume la independencia de las variables. En el caso de la clasificación de síntomas, las métricas elevadas se pudiesen interpretar como «La presencia de un síntoma no es condicional de la presencia de otro» es decir, son independientes. Debido a esta independencia, se pueden aliviar algunos problemas relacionados con pequeño tamaño de muestras, problemas que si pudiesen presentar en otros algoritmos.

### 4.7. Resumen del capítulo

En este capítulo se presentaron y discutieron los resultados de cada uno de los procesos de este trabajo. Uno de los primeros resultados relevantes que se obtuvieron fue durante el análisis de las distribuciones de los ERPs de los grupos, en donde se encontraron grupos con distribuciones muy parecidas y sin diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). También en el análisis de los ERPs, pero de manera individual y en relación a la sintomatología, se evaluaron dos métodos: Comparativos de ERPs y síntomas, y clasificación de síntomas en ERPs disminuidos (o no). Estos últimos análisis se hicieron definiendo como «disminuido» a aquel ERP (P3a o P3b) cuyo pico estuviese  $1\sigma$  por debajo de la media del grupo control. Como resultado de estos procesos, se puede mencionar que los mejores resultados se presentaron en los comparativos de ERPs/PROMIS de dos síntomas, cuando se analizaban TCE leve; pero este no fue el caso cuando se aplicaba el método a un grupo crónico. En esta misma situación se encontró al método Bagging que, aunque obtuvo cifras altas en las métricas para el grupo TCE leve, los resultados con el grupo crónico se pueden relacionar más a una aleatoriedad en los resultados. El objetivo del trabajo se basa en encontrar la relación entre la presencia de síntomas y ERPs disminuidos. No se intenta clasificar según el grupo, debido a que los resultados pueden variar, ya que se está considerando diferencias sutiles en ellos.

## Conclusiones

En la presente investigación se valoró el uso de ERPs para detección de déficits cognitivos de un método de diagnóstico de Síndrome Posconmocional (SPC) mediante el análisis conjunto de pruebas de sintomatología y electroencefalografía (EEG). Ésta difiere de trabajos anteriores en el apego que tiene a la definición dada por el *DSM-IV* y al estudio de subcomponentes de P300 en esta afección, ya que, los trabajos relacionados estaban enfocados mayormente al estudio de P3 (o P3b). Ante este hecho, el presente trabajo exploró el uso conjunto de la prueba de sintomatología PROMIS como medio indicador de síntomas posconmocionales, y EEG/ERPs como método de detección del déficit neurocognitivo causado por un TCE leve, en la búsqueda de indicios de SPC. Además, uno de los diferenciadores de este trabajo es el enfoque en la evaluación individual, debido a que la mayoría de los trabajos se han realizado en un estudio enfocado a encontrar diferencias grupales.

A pesar de que el enfoque principal de esta investigación estuvo en SPC, en este trabajo también se analizaron otros aspectos del análisis de síntomas posconmocionales, como los son: la relación de algunas pruebas de sintomatología con los resultados de ERPs, y la búsqueda de diferencias significativas entre grupos TCE leve, control y crónico.

### 5.1. Conclusiones

Como parte del análisis de los síntomas posconmocionales que se llevó a cabo, se encontró a FrSBe con una relación estadísticamente significativa con los resultados de los ERPs, lo cual, lo muestra como prometedor indicador y predictor de P3 en el análisis de los procesos cognitivos relacionados con TCE leve, que son llevados a cabo en el sistema Frontal del cerebro.

Para analizar la distribución de valores ERP en un grupo con TCE leve se contrastó con las distribuciones del grupo Control y Crónico, y debido a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas, se infiere que la evaluación por ERPs grupalmente (bajo la metodología propuesta) no puede afirmar o negar con exactitud el deterioro cognitivo como síntoma de TCE leve.

En el análisis de las muestras neurofisiológicas, se esperaba que los participantes con síntomas posconmocionales presentaran también una disminución en sus ERPs (con

respecto a los valores obtenidos por un grupo control), tanto del grupo TCE leve como del crónico. Debido a que no se encontraron diferencias significativas entre las distribuciones grupales y que se observaron desviaciones estándar muy grandes en los grupos, se decidió buscar a aquellos participantes que estuvieran solo  $1\sigma$  por debajo de la media del grupo control.

Se buscó en varios métodos uno que pudiese clasificar correctamente a los síntomas según el resultado que se había obtenido en los ERPs (ERPs disminuido o no). De este proceso se puede desatacar que:

- A partir de la presencia de dos síntomas posconmocionales, se observa una mayor afectación cognitiva en ERPs.
- Las afectaciones en la salud mental como ansiedad y depresión son los síntomas más recurrentes en los grupos con síntomas posconmocionales.
- Existe una relación entre los resultados de los ERPs y la presencia de síntomas.
- La relación entre los síntomas y la disminución en ERPs se ve disminuida cuando se analizan grupos crónicos.

Si bien este trabajo no obtuvo los resultados hipotetizados, las métricas indican que si existe una relación entre los datos y que esta no es causada por el azar. Además, que las pruebas de rastreo de síntomas como PROMIS son una buena opción para el análisis de síntomas posconmocionales.

### 5.2. Trabajo futuro

En lo que refiere al análisis principal de este trabajo en materia SPC, se encontró que el uso conjunto de pruebas de sintomatología auto aplicadas como PROMIS y las muestras de ERPs es un prometedor método para identificar deterioro cognitivo de manera individual y grupal, debido a que se amplía el análisis a un enfoque de síntomas informados por el paciente y pruebas neurofisiológicas; aunque este trabajo no obtuvo los resultados hipotetizados, si se encontraron indicios de una relación entre los valores, lo que da pie a investigaciones futuras en donde el método pueda ser robustecido para alcanzar mejores resultados. Además, incluir otras mediciones como FrSBe, puede ser una buena opción para el análisis de SPC.

Sin bien, este trabajo tuvo grupos de comparación (Crónico y Control), la población total de este estudio es muy pequeña, y esto presentó una gran limitante para este, por lo que es necesario un análisis de datos en grupos más numerosos, en donde se pueda manipular un poco más los datos, dar mejor entrenamiento a los clasificadores, y analizar los factores desde grupos coincidentes.

Para extender la investigación de EEG de pacientes con TCE leve, existen sets de datos similares al utilizado en el presente trabajo. En PRED+CT [79] se pueden encontrar datos de investigaciones con EEG e imágenes de resonancia magnética funcional para pacientes con TCE leve; existen otras opciones más restringidas como el repositorio EEG Corpus [82] con datos de pacientes con TCE. Para investigaciones mayormente enfocadas en análisis de datos demográficos y sociales de pacientes con TCE, la base de datos perteneciente al sistema nacional de datos y estadística *Traumatic Brain Injury Model Systems (TBIMS)*

*National Database* [83] es una opción bastante completa. Como se puede observar, ninguna de las opciones previamente disponibles cumple con las características necesarias para ser incluidas en la presente investigación, por lo que, para expandir el tamaño de muestra sería necesario replicar la adquisición de datos por las que estos fueron tomados inicialmente.



# Apéndice

Resultados de PROMIS

Histogramas de dominio de perfil aplicados en PROMIS.

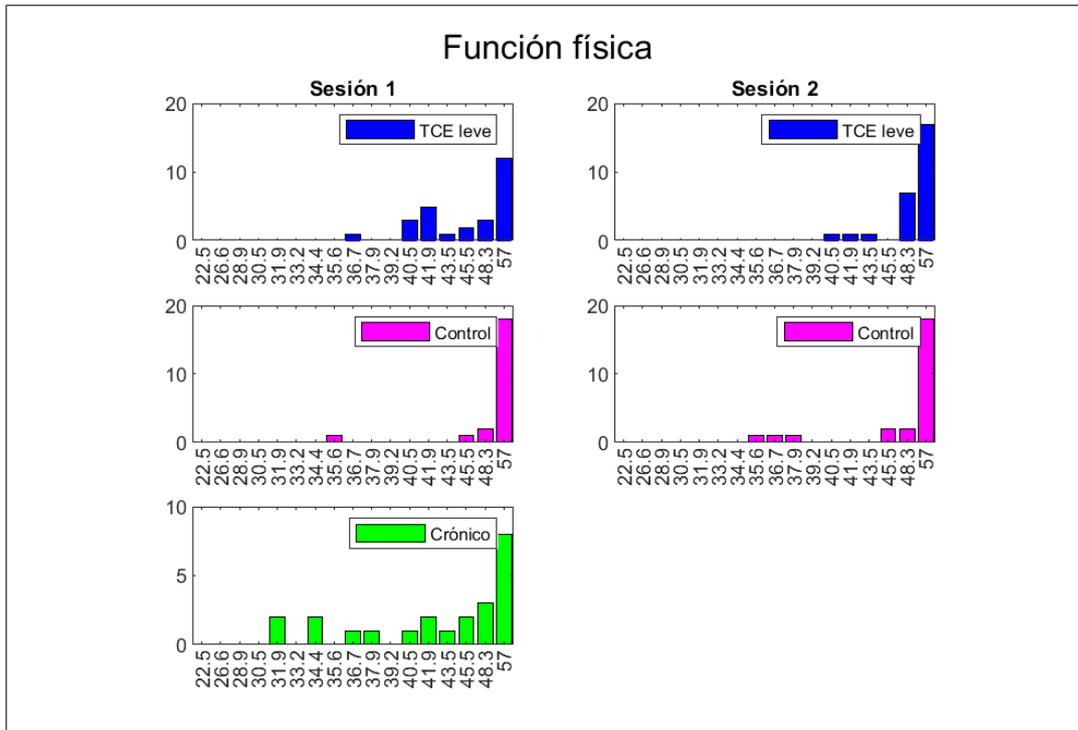


Figura 6.1: PROMIS - Función física.

## 6. APÉNDICE

Dominio	Subdominio	Grupo	Sesión	Estadísticos			
				mínimo	máximo	moda	
Salud física	Interferencia del dolor	TCE leve	1	41.6	75.6	55.6	
			2	41.6	61.2	41.6	
		Control	1	41.6	71.6	41.6	
			2	41.6	71.6	41.6	
		Crónico	1	41.6	75.6	41.6	
		Fatiga	TCE leve	1	33.7	71.6	33.7
	2			33.7	71.6	51	
	Control		1	33.7	64.6	33.7	
			2	33.7	64.6	33.7	
	Crónico		1	33.7	75.8	48.6	
	Problemas de descanso		TCE leve	1	41.1	66	52.4
		2		32	73.3	52.4	
Control		1	32	57.9	32		
		2	32	68.8	52.4		
Crónico		1	43.8	73.3	56.1		
Salud mental		Depresión	TCE leve	1	41	69.4	41
	2			41	69.4	41	
	Control		1	41	62.2	41	
			2	41	69.4	41	
	Crónico		1	41	69.4	41	
	Ansiedad		TCE leve	1	40.3	69.3	40.3
		2		40.3	71.2	40.3	
		Control	1	40.3	65.3	40.3	
			2	40.3	65.3	40.3	
		Crónico	1	40.3	75.4	40.3	
		Salud social	Satisfacción social	TCE leve	1	27.5	64.2
	2				37.3	64.2	64.2
Control	1			27.5	64.2	51.9	
	2			27.5	64.2	55.8	
Crónico	1			27.5	64.2	44.2	

**Tabla 6.1:** Estadísticos de los valores T de cada dominio aplicado en PROMIS.

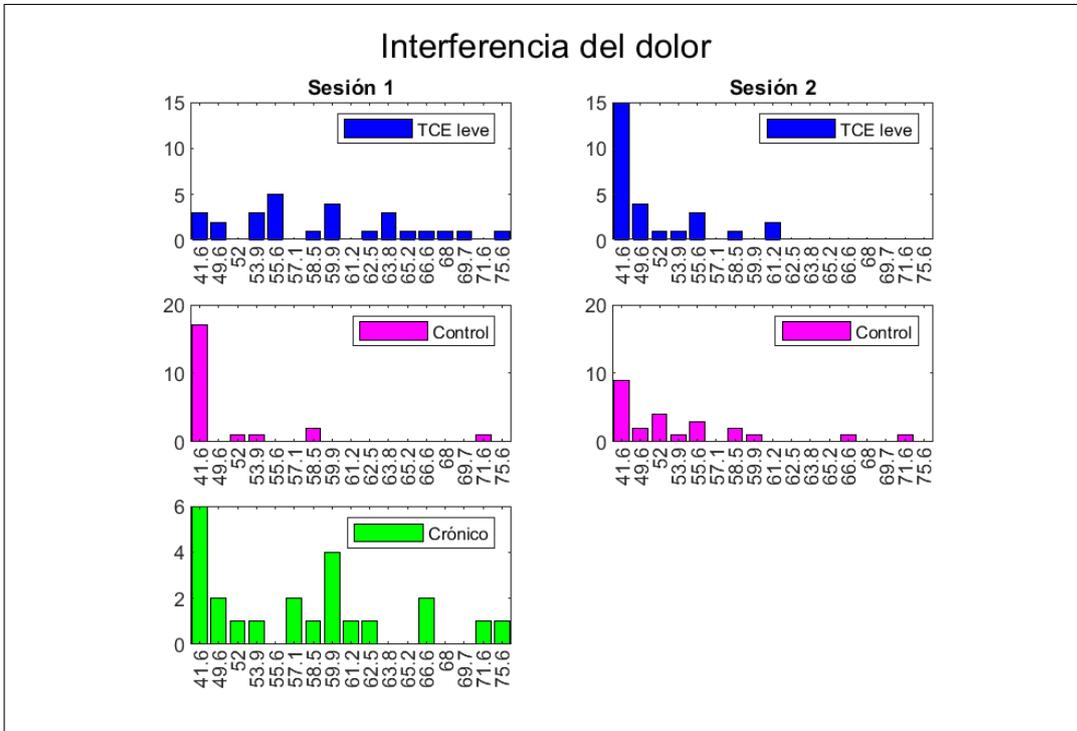


Figura 6.2: PROMIS - Interferencia del dolor.

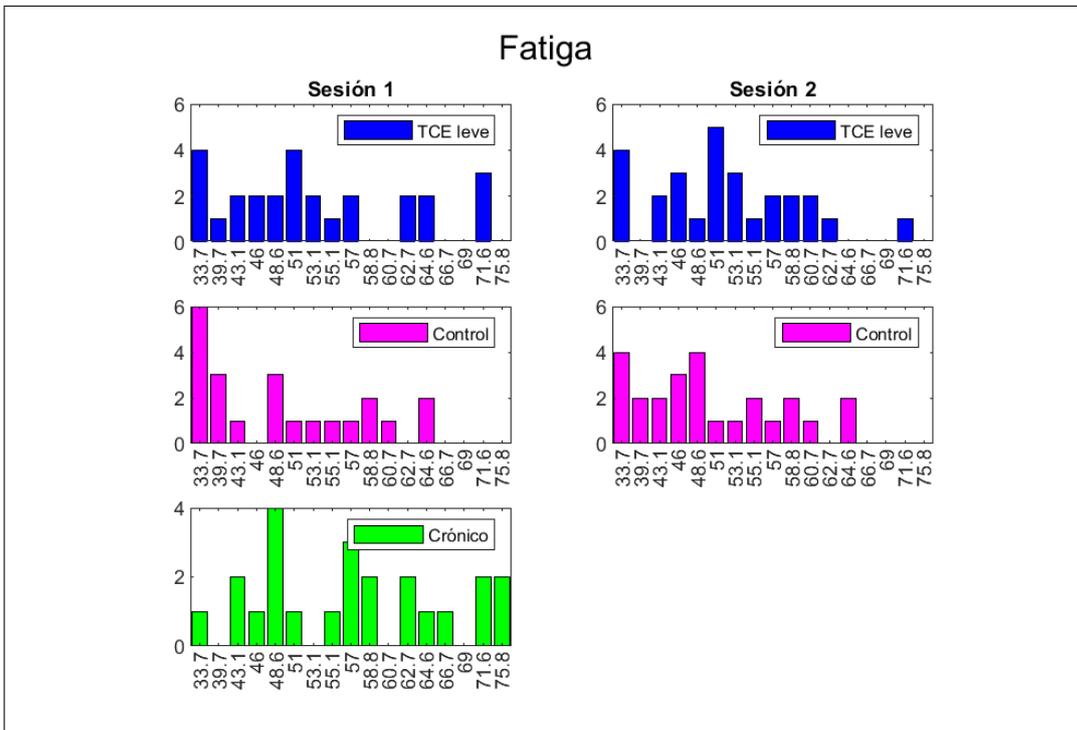


Figura 6.3: PROMIS - Fatiga.

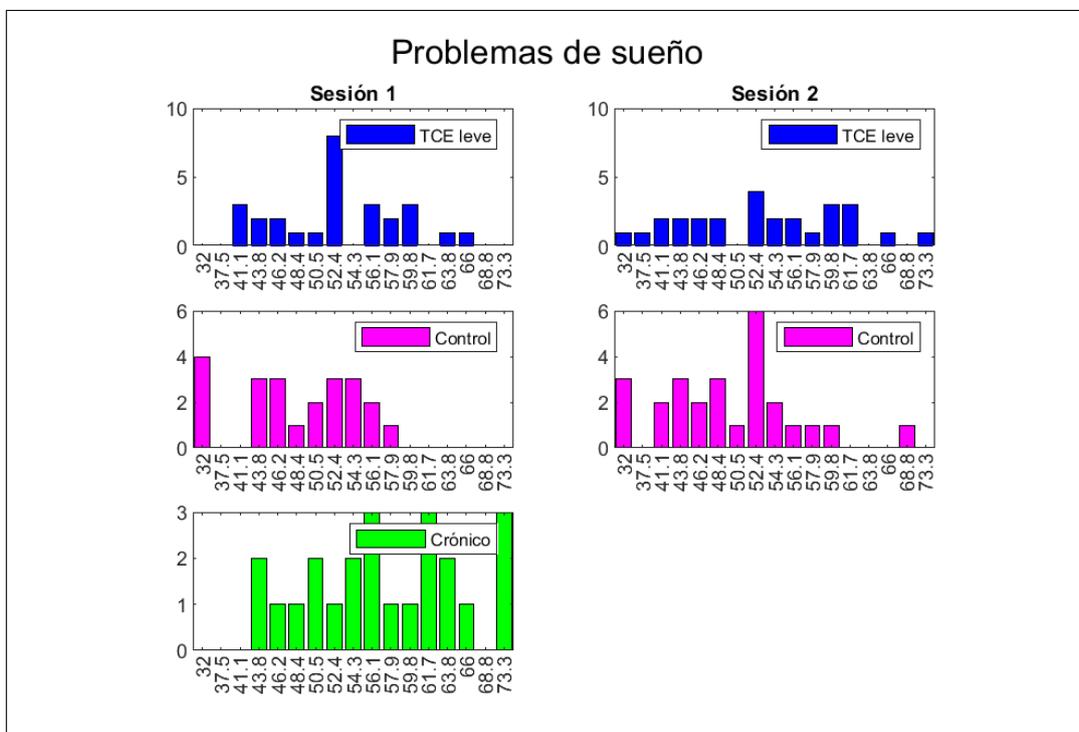


Figura 6.4: PROMIS - Problemas de descanso.

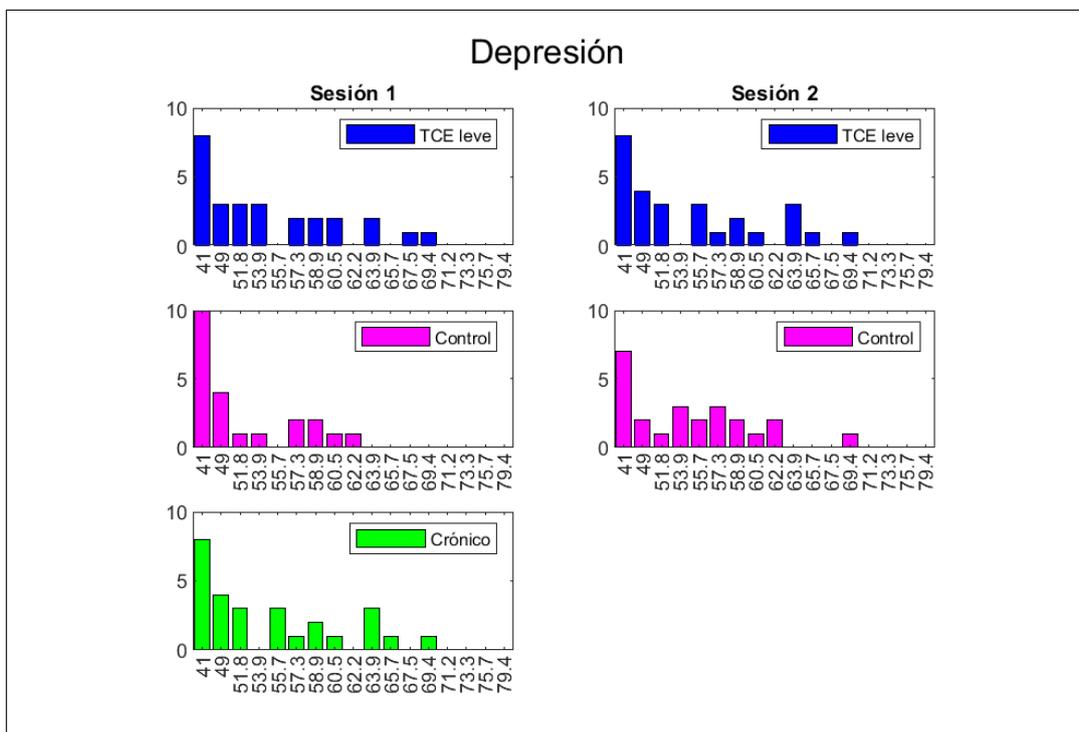


Figura 6.5: PROMIS - Depresión.

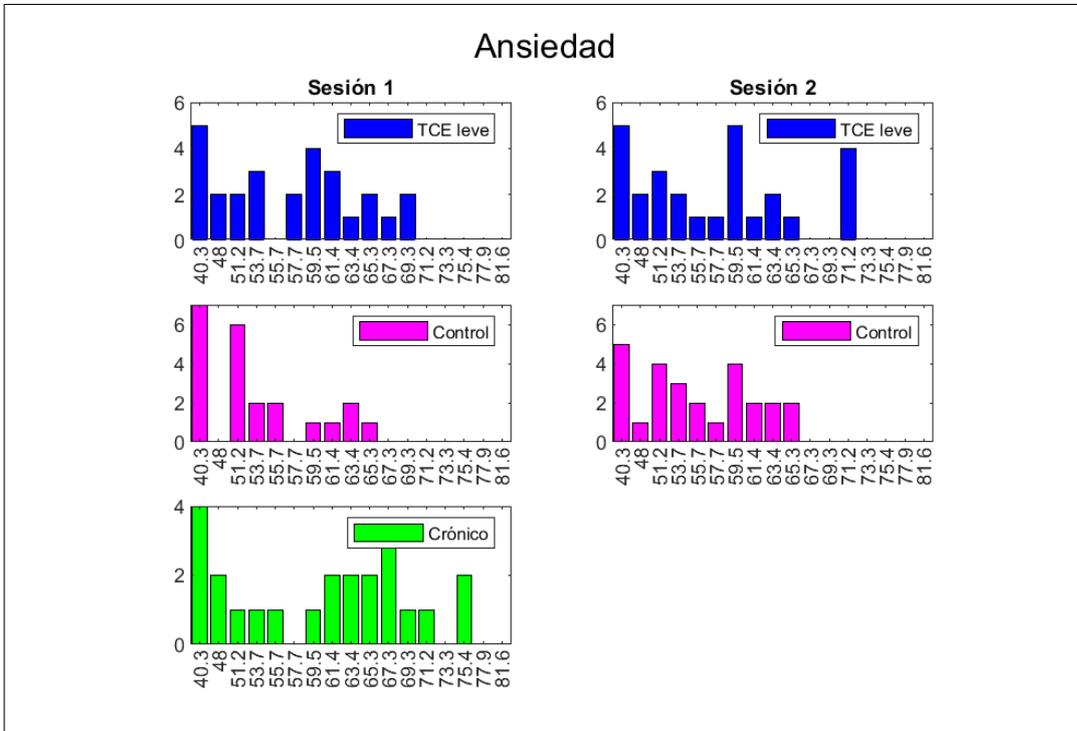


Figura 6.6: PROMIS - Ansiedad.

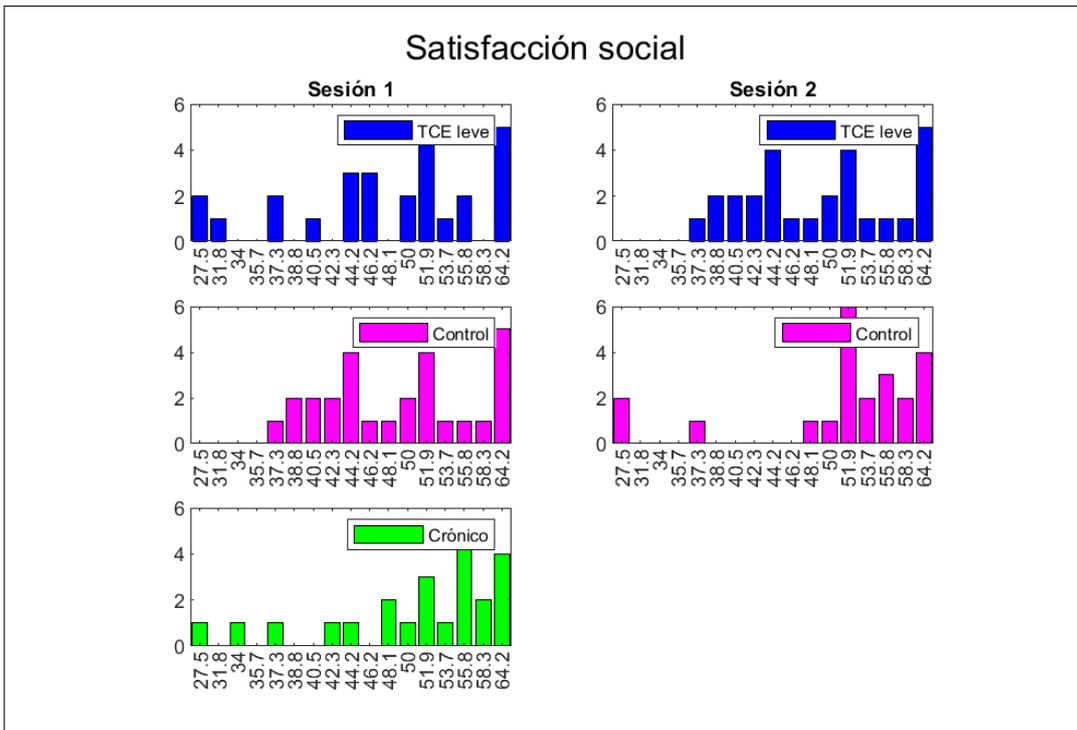


Figura 6.7: PROMIS - Satisfacción social.



# Bibliografía

- [1] Defense Medical Surveillance System (DMMS)S. Dod numbers for traumatic brain injury worldwide — totals. 2017. Ver página 1.
- [2] <http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury/index.html>. Ver página 1.
- [3] John W Powell and Kim D Barber-Foss. Traumatic brain injury in high school athletes. *Jama*, 282(10):958–963, 1999. Ver página 1.
- [4] Andrew IR Maas, David K Menon, P David Adelson, Nada Andelic, Michael J Bell, Antonio Belli, Peter Bragge, Alexandra Brazinova, András Büki, Randall M Chesnut, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*, 16(12):987–1048, 2017. Ver página 1.
- [5] Secretaría de Salud. Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma craneo encefálico en México. *Boletín epidemiológico*, 25(26):1–25, 2008. Ver página 1.
- [6] Harvey S Levin and Ramon R Diaz-Arrastia. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(5):506–517, 2015. Ver página 1.
- [7] Paul McCrory, Willem Meeuwisse, Jiří Dvorak, Mark Aubry, Julian Bailes, Steven Broglio, Robert C Cantu, David Cassidy, Ruben J Echemendia, Rudy J Castellani, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in berlin, october 2016. *British journal of sports medicine*, 51(11):838–847, 2017. Ver páginas 1, 16.
- [8] Paul M Dockree and Ian H Robertson. Electrophysiological markers of cognitive deficits in traumatic brain injury: a review. *International Journal of Psychophysiology*, 82(1):53–60, 2011. Ver página 1.
- [9] Connie C Duncan, Angela C Summers, Elizabeth J Perla, Kerry L Coburn, and Allan F Mirsky. Evaluation of traumatic brain injury: brain potentials in diagnosis, function, and prognosis. *International Journal of Psychophysiology*, 82(1):24–40, 2011. Ver página 1.
- [10] Paul E Rapp, David O Keyser, Alfonso Albano, Rene Hernandez, Douglas B Gibson, Robert A Zambon, W David Hairston, John D Hughes, Andrew Krystal, and Andrew S Nichols. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods. *Frontiers in human neuroscience*, 9:11, 2015. Ver página 1.
- [11] Laurie M Ryan and Deborah L Warden. Post concussion syndrome. *International review of psychiatry*, 15(4):310–316, 2003. Ver página 2.
- [12] J Van der Naalt, AH Van Zomeren, WJ Sluiter, and JM Minderhoud. One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2):207–213, 1999. Ver página 2.
- [13] Barry Willer and John J Leddy. Management of concussion and post-concussion syndrome. *Current treatment options in neurology*, 8(5):415–426, 2006. Ver página 2.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [14] Kerry McInnes, Christopher L Friesen, Diane E MacKenzie, David A Westwood, and Shaun G Boe. Mild traumatic brain injury (mtbi) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PloS one*, 12(4):e0174847, 2017. Ver páginas 2, 15.
- [15] Cara M Permenter, Ricardo J Fernández-de Thomas, and Sherman Al. Postconcussive syndrome. 2018. Ver página 2.
- [16] Gian Candrian, Andreas Müller, Patrizia Dall’Acqua, Kyveli Kompatsiari, Gian-Marco Baschera, Ladislav Mica, Hans-Peter Simmen, Richard Glaab, Javier Fandino, Markus Schwendinger, et al. Longitudinal study of a nogo-p3 event-related potential component following mild traumatic brain injury in adults. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 61(1):18–26, 2018. Ver páginas 2, 3, and 34.
- [17] Š Sivák, E Kurča, M Hladka, K Zelenák, M Turčanová-Koprušáková, and J Michalik. Early and delayed auditory oddball erps and brain mri in patients with mtbi. *Brain Injury*, 22(2):193–197, 2008. Ver páginas 2, 4, 34, and 38.
- [18] Robert A Werner and Christopher W Vanderzant. Multimodality evoked potential testing in acute mild closed head injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 72(1):31–34, 1991. Ver páginas 2, 34.
- [19] Nadia Gosselin, Carolina Bottari, Jen-Kai Chen, Sonja Christina Huntgeburth, Louis De Beaumont, Michael Petrides, Bob Cheung, and Alain Ptito. Evaluating the cognitive consequences of mild traumatic brain injury and concussion by using electrophysiology. *Neurosurgical Focus*, 33(6):E7, 2012. Ver página 2.
- [20] Hal Weinberg, Michael Gaetz. Electrophysiological indices of persistent post-concussion symptoms. *Brain Injury*, 14(9):815–832, 2000. Ver páginas 2, 4, and 30.
- [21] Robert J Barry, Frances M De Blasio, Jack S Fogarty, and Diana Karamacoska. Erp go/nogo condition effects are better detected with separate pcas. *International Journal of Psychophysiology*, 106:50–64, 2016. Ver página 2.
- [22] NS King, S Crawford, FJ Wenden, NEG Moss, and DT Wade. The rivermead post concussion symptoms questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. *Journal of neurology*, 242(9):587–592, 1995. Ver página 3.
- [23] James F Cavanagh, J Kevin Wilson, Rebecca E Rieger, Darbi Gill, James M Broadway, Jacqueline Hope Story Remer, Violet Fratzke, Andrew R Mayer, and Davin K Quinn. Erps predict symptomatic distress and recovery in sub-acute mild traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 132:107125, 2019. Ver páginas 4, 25, and 30.
- [24] John Nolte. *The human brain*. Mosby/Elsevier, 1993. Ver página 7.
- [25] Kamel Nidal and Aamir Saeed Malik. *EEG/ERP analysis: methods and applications*. Crc Press, 2014. Ver páginas 7, 8, and 11.
- [26] DHR Blackwood and Walter J Muir. Cognitive brain potentials and their application. *The British Journal of Psychiatry*, 157(S9):96–101, 1990. Ver páginas 8, 11.
- [27] Nancy Nicholson Peterson, Charles E Schroeder, and Joseph C Arezzo. Neural generators of early cortical somatosensory evoked potentials in the awake monkey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(3):248–260, 1995. Ver página 8.
- [28] Stefan Uhrig, Andrew Perkis, and Dawn M. Behne. Does p3 reflect speech quality change? controlling for auditory evoked activity in event-related brain potential (erp) waveforms. In *2019 IEEE International Symposium on Multimedia (ISM)*, pages 152–1523, 2019. Ver página 9.
- [29] Shravani Sur and Vinod Kumar Sinha. Event-related potential: An overview. *Industrial psychiatry journal*, 18(1):70, 2009. Ver página 9.
- [30] Daniel C Javitt, Charles E Schroeder, Mitchell Steinschneider, Joseph C Arezzo, and Herbert G Vaughan Jr. Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 83(1):87–90, 1992. Ver página 9.

- [31] David R Stapells. Cortical event-related potentials to auditory stimuli. *Handbook of clinical audiology*, 5:378–406, 2002. Ver página 9.
- [32] Emanuel Donchin, Walter Ritter, W CHEYNE McCallum, et al. Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the erp. *Event-related brain potentials in man*, 349:411, 1978. Ver página 9.
- [33] John Polich and José R Criado. Neuropsychology and neuropharmacology of p3a and p3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2):172–185, 2006. Ver páginas 10, 11.
- [34] Markus Junghöfer, Thomas Elbert, Don M Tucker, and Brigitte Rockstroh. Statistical control of artifacts in dense array eeg/meg studies. *Psychophysiology*, 37(4):523–532, 2000. Ver página 11.
- [35] Arnaud Delorme and Scott Makeig. Eeglab: an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1):9–21, 2004. Ver páginas 12, 28.
- [36] Yandong Li, Zhongwei Ma, Wenkai Lu, and Yanda Li. Automatic removal of the eye blink artifact from eeg using an ica-based template matching approach. *Physiological measurement*, 27(4):425, 2006. Ver página 12.
- [37] Hugh Nolan, Robert Whelan, and Richard B Reilly. Faster: fully automated statistical thresholding for eeg artifact rejection. *Journal of neuroscience methods*, 192(1):152–162, 2010. Ver página 12.
- [38] Jack B Nitschke, Gregory A Miller, and Edwin W Cook. Digital filtering in eeg/erp analysis: Some technical and empirical comparisons. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 30(1):54–67, 1998. Ver página 12.
- [39] Ke Yu, Yue Wang, Kaiquan Shen, and Xiaoping Li. The synergy between complex channel-specific fir filter and spatial filter for single-trial eeg classification. *PLoS One*, 8(10):e76923, 2013. Ver página 12.
- [40] Juri D Kropotov. *Functional neuromarkers for psychiatry: Applications for diagnosis and treatment*. Academic Press, 2016. Ver página 13.
- [41] J Head. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 8(3):86–87, 1993. Ver página 13.
- [42] Qualifying Statements. Va/dod clinical practice guideline for management of concussion/mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev*, 46(6):1–60, 2009. Ver página 14.
- [43] Jeffrey P Staab and Matthew R Powell. Neuropsychological and psychiatric comorbidities of mild traumatic brain injury. *Neurosensory Disorders in Mild Traumatic Brain Injury*, pages 99–112, 2019. Ver páginas 14, 16.
- [44] Graham Teasdale and Bryan Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*, 304(7872):81–84, 1974. Ver página 14.
- [45] Vincent M Vacca Jr. Tratamiento del traumatismo craneoencefálico leve en adultos. *Nursing (Ed. española)*, 36(2):32–39, 2019. Ver página 15.
- [46] John D Medaglia. Functional neuroimaging in traumatic brain injury: From nodes to networks. *Frontiers in Neurology*, 8:407, 2017. Ver página 15.
- [47] Robson Luis Oliveira de Amorim, André Russowsky Brunoni, Mirian Akiko Furutani de Oliveira, Ana Luiza Costa Zaninotto, Marcia Mitie Nagumo, Vinícius Monteiro de Paula Guirado, Iuri Santana Neville, Gláucia Rosana Guerra Benute, Mara Cristina Souza de Lucia, Wellington Silva Paiva, et al. Transcranial direct current stimulation for post-concussion syndrome: Study protocol for a randomized crossover trial. *Frontiers in neurology*, 8:164, 2017. Ver página 15.
- [48] Fifth Edition et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*, 21, 2013. Ver páginas 16, 30.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [49] Hayde Bolouri and Henrik Zetterberg. Animal models for concussion: molecular and cognitive assessments—relevance to sport and military concussions. 2015. Ver página 16.
- [50] Erin D Bigler. Neurobiology and neuropathology underlie the neuropsychological deficits associated with traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(6):595–621, 2003. Ver página 16.
- [51] Christopher C Giza and David A Hovda. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, 75(suppl\_4):S24–S33, 2014. Ver página 16.
- [52] Michael McCrea. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: The new evidence base for diagnosis and treatment. Oxford Workshop Series: Americ, 2008. Ver página 16.
- [53] Grant L Iverson, Rael T Lange, and Michael D Franzen. Effects of mild traumatic brain injury cannot be differentiated from substance abuse. *Brain Injury*, 19(1):11–18, 2005. Ver página 16.
- [54] Grant L Iverson and Lance M McCracken. ‘postconcussive’ symptoms in persons with chronic pain. *Brain Injury*, 11(11):783–790, 1997. Ver página 16.
- [55] Malloy P.F. Grace J. *Frontal systems behavior scale. Professional manual*. Ver página 17.
- [56] Garrett E Alexander, Mahlon R DeLong, and Peter L Strick. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, 9(1):357–381, 1986. Ver página 17.
- [57] Janet Grace and Janessa O. Carvalho. *Frontal Systems Behavior Scale*, pages 1–8. Springer International Publishing, Cham, 2017. Ver página 17.
- [58] Jeffrey L Cummings. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology*, 50(8):873–880, 1993. Ver página 17.
- [59] EJ Pedrero-Pérez, JM Ruiz-Sánchez de León, M Llanero-Luque, G Rojo-Mota, A Olivar-Arroyo, and C Puerta-García. Sintomatología frontal en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española de la escala de comportamiento frontal. *Revista de Neurología*, 48(12):624–631, 2009. Ver página 17.
- [60] Nancy D Chiaravalloti and John DeLuca. Assessing the behavioral consequences of multiple sclerosis: An application of the frontal systems behavior scale (frsbe). *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(1):54–67, 2003. Ver página 17.
- [61] Rebecca E Ready, Brian R Ott, Janet Grace, and Deborah A Cahn-Weiner. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(2):222–228, 2003. Ver página 17.
- [62] Dawn I Velligan, Janice L Ritch, Dawen Sui, Margaret DiCocco, and Cindy D Huntzinger. Frontal systems behavior scale in schizophrenia: relationships with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry research*, 113(3):227–236, 2002. Ver página 17.
- [63] Antonio Verdejo-García, Antoine Bechara, Emily C Recknor, and Miguel Perez-Garcia. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(3):405, 2006. Ver página 17.
- [64] Stephanie A Reid-Arndt, Carissa Nehl, and Joseph Hinkebein. The frontal systems behaviour scale (frsbe) as a predictor of community integration following a traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21(13-14):1361–1369, 2007. Ver páginas 17, 34.
- [65] Emily E Smith, Jason AD Smith, and Shannon B Juengst. Cognitive process scores associated with self-reported behavioral dysfunction on the frontal systems behavior scale (frsbe) in chronic traumatic brain injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 42(1):90–100, 2020. Ver página 17.
- [66] Jeannie Lengenfelder, Aparna Arjunan, Nancy Chiaravalloti, Angela Smith, and John DeLuca. Assessing frontal behavioral syndromes and cognitive functions in traumatic brain injury. *Applied Neuropsychology: Adult*, 22(1):7–15, 2015. Ver página 17.

- 
- [67] Aaron T Beck, Calvin H Ward, Mock Mendelson, Jeremiah Mock, and John Erbaugh. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4(6):561–571, 1961. Ver página 18.
- [68] Bruce Caplan, Jennifer Bogner, Lisa Brenner, Rodney D Vanderploeg, Marc A Silva, Jason R Soble, Glenn Curtiss, Heather G Belanger, Alison J Donnell, and Steven G Scott. The structure of postconcussion symptoms on the neurobehavioral symptom inventory: a comparison of alternative models. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 30(1):1–11, 2015. Ver página 18.
- [69] Intro to promis. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/intro-to-promis>, 2018. [En línea; accedido en 1-junio-2021]. Ver página 18.
- [70] HealthMeasures. Promis adult profile scoring manual. [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS\\_Adult\\_Profile\\_Scoring\\_Manual.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Adult_Profile_Scoring_Manual.pdf), 2021. [En línea; accedido en 1-agosto-2021]. Ver páginas 19, 30.
- [71] David Cella, William Riley, Arthur Stone, Nan Rothrock, Bryce Reeve, Susan Yount, Dagmar Amtmann, Rita Bode, Daniel Buisse, Seung Choi, et al. Initial adult health item banks and first wave testing of the patient-reported outcomes measurement information system (promis™) network: 2005–2008. *Journal of clinical epidemiology*, 63(11):1179, 2010. Ver página 19.
- [72] Nan E Rothrock, Ron D Hays, Karen Spritzer, Susan E Yount, William Riley, and David Cella. Relative to the general us population, chronic diseases are associated with poorer health-related quality of life as measured by the patient-reported outcomes measurement information system (promis). *Journal of clinical epidemiology*, 63(11):1195–1204, 2010. Ver página 19.
- [73] *Diccionario Lexico*. Oxford Languages, 2021. Ver página 20.
- [74] Richard Jensen and Qiang Shen. Computational intelligence and feature selection: rough and fuzzy approaches. 2008. Ver página 20.
- [75] Corinna Cortes and Vladimir Vapnik. Support-vector networks. *Machine learning*, 20(3):273–297, 1995. Ver página 20.
- [76] Derek A Pisner and David M Schnyer. Support vector machine. In *Machine Learning*, pages 101–121. Elsevier, 2020. Ver página 20.
- [77] David Meyer and FH Technikum Wien. Support vector machines. *The Interface to libsvm in package e1071*, 28, 2015. Ver página 20.
- [78] Leo Breiman. Bagging predictors. *Machine learning*, 24(2):123–140, 1996. Ver página 21.
- [79] James F. Cavanagh, Arthur Napolitano, Christopher Wu, and Abdullah Mueen. The patient repository for eeg data + computational tools (pred+ct). *Frontiers in Neuroinformatics*, 11:67, 2017. Ver páginas 25, 40.
- [80] Ian H Witten, Eibe Frank, Leonard E Trigg, Mark A Hall, Geoffrey Holmes, and Sally Jo Cunningham. Weka: Practical machine learning tools and techniques with java implementations. 1999. Ver página 32.
- [81] ME De Koning, ME Scheenen, HJ Van Der Horn, JM Spikman, and J Van Der Naalt. From ‘miserable minority’ to the ‘fortunate few’: the other end of the mild traumatic brain injury spectrum. *Brain injury*, 32(5):540–543, 2018. Ver página 36.
- [82] Iyad Obeid and Joseph Picone. The temple university hospital eeg data corpus. *Frontiers in neuroscience*, 10:196, 2016. Ver página 40.
- [83] Traumatic brain injury model systems national data and statistical center. <https://www.tbindsc.org>. Ver página 41.