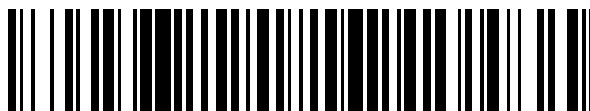


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 143**

51 Int. Cl.:

A61N 1/18 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61H 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2012 PCT/US2012/064878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13071309**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2012 E 12847885 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2776119**

54 Título: **Estimulación transcutánea de la médula espinal: herramienta no invasiva para la activación del circuito locomotor**

30 Prioridad:

11.11.2011 US 201161558892 P

19.07.2012 US 201261673661 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.10.2019

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**EDGERTON, V. REGGIE;
GERASIMENKO, YURI;
ROY, ROLAND y
LU, DANIEL C.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 728 143 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Estimulación transcutánea de la médula espinal: herramienta no invasiva para la activación del circuito locomotor

- 5 La presente divulgación se refiere al campo del tratamiento neurológico y la rehabilitación de lesiones y enfermedades que incluyen lesiones traumáticas de la médula espinal, lesiones no traumáticas de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares, trastornos del movimiento, lesiones cerebrales, ELA, trastorno neurodegenerativo, demencia, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades o lesiones que provoquen parálisis y/o trastornos del sistema nervioso. Se proporcionan dispositivos, agentes farmacológicos y métodos para facilitar la recuperación de la postura, la locomoción y los movimientos voluntarios en los brazos, el tronco y las piernas y la recuperación de la autonomía, sexual, vasomotora, del habla, de la deglución y de la respiración en un sujeto humano que tiene lesión de la médula espinal, lesión cerebral o cualquier otro trastorno neurológico.

- 15 Las lesiones graves de la médula espinal (LME) afectan a aproximadamente 1,3 millones de personas en los Estados Unidos y se producen aproximadamente 12-15.000 nuevas lesiones cada año. De estas lesiones, aproximadamente el 50% son lesiones completas de la médula espinal, en las que hay una pérdida esencialmente total de la función motora sensorial por debajo del nivel de la lesión espinal.

- 20 Las redes neuronales formadas por las interneuronas de la médula espinal que se localizan en las ampliaciones cervicales y lumbares, como las redes espinales (SN), desempeñan un papel importante en el control de la postura, la locomoción y los movimientos de las extremidades superiores, la respiración y el habla. La mayoría de los investigadores creen que todos los mamíferos, incluidos los humanos, tienen SN en el cordón lumbosacro. Véase Dimitrijevic, M.R., Gerasimenko, Yu. y Pinter, M.M., Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1998, vol. 860, p. 360; Gurfinkel', V.S., Levik, Yu.S., Kazennikov, O.V. y Selionov, V.A., Does the Prime Mover of Stepping Movements Exist in Humans?, Human Physiology, 1998, vol. 24, n.º 3, p. 42; Gerasimenko, Yu.P., Roy, R.R. y Edgerton, VR., Epidural Stimulation: Comparison of the Spinal Circuits That Generate and Control Locomotion in Rats, Cats and Humans, Exp. Neurol, 2008, vol. 209, p. 417. Normalmente, la actividad de las SN está regulada supraespinalmente y por la entrada sensorial periférica. En el caso de trastornos de las conexiones entre el cerebro y la médula espinal, por ejemplo, como resultado de las lesiones traumáticas de la médula espinal, las tareas motoras se pueden habilitar mediante la estimulación eléctrica epidural de los segmentos lumbosacros y cervicales, así como del tronco cerebral. Se ha demostrado que la estimulación epidural eléctrica de la médula espinal (eESCS) con suficiente intensidad puede inducir patrones electromiográficos (EMG) en los músculos de las piernas de pacientes con lesión de la médula espinal clínicamente completa. Véase Dimitrijevic, Gerasimenko, Yu. y Pinter, anteriormente citado; Minassian, K., Persy, I., Rattay, F., Pinter, M.M., Kern, H. y Dimitrijevic, M.R., Human Lumbar Cord Circuitries Can Be Activated by Extrinsic Tonic Input to Generate Locomotor-Like Activity, Human Movement Sci., 2007, vol. 26, p. 275; Harkema, S., Gerasimenko, Y., Hodes, J., Burdick, J., Angeli, e., Chen, Y., Ferreira, e., Willhite, A., Rejc, E., Grossman, R.G. y Edgerton, VR., Epidural Stimulation of the Lumbosacral Spinal Cord Enables Voluntary Movement, Standing, and Assisted Stepping in a Paraplegic Human, Lancet, 2011, vol. 377, p. 1938. La eESCS es un método invasivo y requiere del implante quirúrgico de electrodos en la superficie dorsal de la médula espinal, lo que limita este método de activación de las SN a clínicas.

- Recientemente, se sugirieron métodos no invasivos para activar las SN mediante la vibración de los músculos de las piernas y la estimulación electromagnética de la médula espinal. Se observó que la vibración de los tendones de los músculos de la cadera inicia movimientos de ambulación involuntarios en sujetos recostados de lado con un soporte externo para las piernas. Véase Gurfinkel', VS., Levik, Yu.S., Kazennikov, O.V y Selionov, VA., Locomotor-Like Movements Evoked by Leg Muscle Vibration in Humans, Eur. J Neurosci. , 1998, vol. 10, p. 1608; Selionov, VA., Ivanenko, Yu.P., Solopova, LA y Gurfinkel', VS., Tonic Central and Sensory Stimuli Facilitate Involuntary Air-Stepping in Humans, J Neurophysiol, 2009, vol. 101, p. 2847. Además, la estimulación electromagnética de los segmentos rostrales de la médula espinal lumbar causó movimientos involuntarios de ambulación en sujetos sanos en una posición similar con un soporte para las piernas. Véase Gerasimenko, Yu., Gorodnichev, R., Machueva, E., Pivovarova, E., Semenov, D., Savochin, A., Roy, R.R. y Edgerton, VR., Novel and Direct Access to the Human Locomotor Spinal Circuitry, J Neurosci., 2010, vol. 30, p. 3700; Gorodnichev, R.M., Machueva, E.M., Pivovarova, E.A., Semenov, D.V., Ivanov, S.M., Savokhin, A.A., Edgerton, VR. y Gerasimenko, Yu.P., A New Method for the Activation of the Locomotor Circuitry in Humans, Hum. Physiol, 2010, vol. 36, n.º 6, p. 700. Los movimientos similares a pasos provocados por la vibración y la estimulación electromagnética tienen aparentemente un origen diferente. En el primer caso, la SN se activa mediante una entrada aferente, principalmente debido a la activación de los receptores musculares, mientras que en el último caso, la red neuronal locomotora se ve afectada directamente. Cada uno de estos métodos tiene su especificidad. Por ejemplo, la estimulación muscular vibratoria provoca movimientos locomotores involuntarios solo en las articulaciones de la cadera y la rodilla, sin la participación del tobillo. Además, estos movimientos característicos podrían evocarse solo en el 50 % de los sujetos. Véase Selionov, Ivanenko, Solopova y Gurfinkel', anteriormente citado. El porcentaje de sujetos en los que la estimulación electromagnética de la médula espinal provocó movimientos involuntarios similares a pasos fue incluso más pequeño (10 %), aunque en este caso, la estructura cinemática de los movimientos resultantes fue consistente en mayor medida con los movimientos aleatorios naturales similares a pasos que en el caso de la vibración. Véase Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savochin, Roy y Edgerton, anteriormente citado; Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton y Gerasimenko, anteriormente citado. Además, la estimulación

electromagnética de la médula espinal está limitada por las capacidades técnicas del estimulador. El moderno estimulador magnético utilizado en las clínicas (por ejemplo, Magstim Rapid) puede proporcionar solo efectos estimulantes de exposición corta. El estimulador electromagnético, con los parámetros requeridos para provocar movimientos similares a pasos (5 Hz y 1,5 T), podría mantenerse durante solo 15s.

K. Minassian: "Transcutaneous spinal cord stimulation", (agosto de 2011), <http://restorativeneurology.org/resource-center/assessments/transcutaneous-lumbar-spinal-cord-stimulation/>, divulga la estimulación transcutánea de la médula espinal lumbar. Explica que la principal aplicación clínica de la estimulación de la médula espinal es el control del dolor neurológico y del deterioro de las funciones motoras y que, hasta hace poco, la estimulación de la médula espinal en humanos solo era posible con electrodos epidurales implantados cerca del lado posterior de la médula espinal. Con el desarrollo de la estimulación transcutánea de la médula espinal, se hizo disponible una técnica no invasiva que utiliza electrodos en la piel colocados en la espalda baja y el abdomen. La estimulación transcutánea de la médula espinal activa aferentes de gran diámetro de las raíces posteriores de varios segmentos de la médula espinal lumbar y sacra superior. Los pulsos únicos evocan contracciones breves de todos los músculos de las extremidades inferiores de manera bilateral, también llamados reflejos de la raíz posterior (reflejos PRM). Fisiológicamente, los reflejos PRM están estrechamente relacionados con el reflejo H. Por lo tanto, el método permite nuevos diseños de estudios neurofisiológicos humanos, en personas tanto con como sin afecciones neurológicas. La estimulación constante de las fibras nerviosas sensoriales de múltiples raíces posteriores permite además la aplicación de la estimulación transcutánea de la médula espinal lumbar como una técnica de neuromodulación.

La invención se define en la reivindicación 1 y la reivindicación 11. Otros aspectos y realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, realizaciones y ejemplos de la presente divulgación que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan meramente con fines ilustrativos.

Las realizaciones de la divulgación son para su uso con un mamífero que incluye un ser humano que tiene una médula espinal con al menos un circuito espinal disfuncional seleccionado u otra fuente de control de movimiento derivada neurológicamente en una parte del cuerpo del sujeto. Se ha demostrado que la estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tESCS) aplicada en la región de las vértebras T11-T12 con una frecuencia de 5-40 Hz provocó movimientos involuntarios similares a pasos en sujetos sanos con las piernas suspendidas en una posición de gravedad neutral. La amplitud de los movimientos de pasos evocados aumentó al aumentar la frecuencia de la tESCS. La frecuencia de los movimientos similares a pasos evocados no dependía de la frecuencia de la tESCS. Se demostró que las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo están implicadas en los movimientos evocados. En conclusión, la estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tESCS) se puede utilizar como un método no invasivo en la rehabilitación de la patología espinal. A modo de ejemplos no limitantes, la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tESCS) activa las redes locomotoras de la columna vertebral (SN), en parte a través de las raíces dorsales y la materia gris de la médula espinal. Cuando se activan, las SN pueden (a) permitir el movimiento voluntario de los músculos involucrados en al menos uno mantenerse en pie, caminar, alcanzar, agarrar, cambiar voluntariamente las posiciones de una o ambas piernas, respirar, controlar el habla, vaciar la vejiga del paciente, vaciar el intestino del paciente, la actividad postural y la actividad locomotora; (b) habilitar o mejorar el control autónomo de al menos uno de la función cardiovascular, la temperatura corporal y los procesos metabólicos; y/o (c) ayudar a facilitar la recuperación de al menos una de una función autónoma, la función sexual o la función vasomotora. De acuerdo con algunas realizaciones, la presente descripción posibilita que los circuitos vertebrales estén neuromodulados a un estado fisiológico que facilita o permite la recuperación o el control mejorado del movimiento después de alguna disfunción neuromotora.

Según la invención, la parálisis puede haber sido causada por una lesión de la médula espinal clasificada como motor completa o lesión cerebral. La parálisis puede haber sido causada por una lesión cerebral isquémica o traumática. La parálisis puede haber sido causada por una lesión cerebral isquémica que fue el resultado de un derrame cerebral o trauma agudo. A modo de otro ejemplo, la parálisis puede haber sido causada por una afección neurodegenerativa que afecta al cerebro y/o la médula espinal. La lesión cerebral neurodegenerativa puede estar asociada con al menos uno de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, distonía, isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral primaria (PLS) y otras afecciones, como parálisis cerebral y esclerosis múltiple.

A modo de ejemplo no limitativo, un método incluye aplicar estimulación eléctrica a una porción de la médula espinal o el tronco cerebral del sujeto. La estimulación eléctrica puede aplicarse mediante electrodos de superficie que se aplican a la superficie de la piel del sujeto. Dicho electrodo puede colocarse en al menos uno de una región torácica, una región cervical, una región lumbosacra de la médula espinal y/o el tronco cerebral. La estimulación eléctrica se administra a 5-40 Hz a 20-100 mA. De acuerdo con la invención, la estimulación eléctrica no activa directamente las células musculares en la porción del cuerpo del paciente que tiene la parálisis. La estimulación eléctrica puede incluir al menos uno de estimulación tónica y estimulación intermitente. La estimulación eléctrica puede incluir la estimulación simultánea o secuencial de diferentes regiones de la médula espinal.

Si la parálisis fue causada por una lesión de la médula espinal en una primera ubicación a lo largo de la médula espinal, la estimulación eléctrica puede aplicarse mediante un electrodo que se encuentra en la médula espinal del paciente

en una segunda ubicación debajo de la primera ubicación a lo largo de la médula espinal en relación con el cerebro del paciente.

Opcionalmente, el método puede incluir administrar uno o más agentes neurofarmacéuticos al paciente. Los agentes neurofarmacéuticos pueden incluir al menos uno de un fármaco serotoninérgico, un fármaco dopaminérgico, un fármaco noradrenérgico, un fármaco GABAérgico y fármacos glicinérgicos. A modo de ejemplos no limitativos, los agentes neurofarmacéuticos pueden incluir al menos uno de 8-OHDPAT, Way 100.635, Quipazina, Ketanserina, SR 57227A, Ondanesetron, SB 269970, Buspirona, Metoxamina, Prazosina, Clonidina, Yohimbina, SKF-81297, SCH-23390, Quinpirol y Eticloprida.

La estimulación eléctrica está definida por un conjunto de valores de parámetros y la activación del circuito espinal seleccionado puede generar un resultado cuantificable. Opcionalmente, el método puede repetirse usando estimulación eléctrica con diferentes conjuntos de valores de parámetros para obtener resultados cuantificables generados por cada repetición del método. Después, puede ejecutarse un método de aprendizaje automático en al menos un dispositivo de computación. El método de aprendizaje automático construye un modelo de una relación entre la estimulación eléctrica aplicada a la médula espinal y los resultados cuantificables generados por la activación de al menos un circuito espinal. Se puede seleccionar un nuevo conjunto de parámetros basados en el modelo. A modo de ejemplo no limitativo, el método de aprendizaje automático puede implementar una optimización de procesos Gaussianos.

Otra realización ejemplar es un método para habilitar una o más funciones seleccionadas de un grupo que consiste en actividad postural y/o locomotora, movimiento voluntario de la posición de la pierna cuando no está soportando peso, respiración y ventilación mejoradas, control del habla, deglución, vaciado voluntario de la vejiga y/o el intestino, retorno de la función sexual, control autónomo de la función cardiovascular, control de la temperatura corporal y procesos metabólicos normalizados, en un sujeto humano que tiene una parálisis de origen neurológico. El método incluye estimular la médula espinal del sujeto utilizando un electrodo de superficie mientras se somete al sujeto a entrenamiento físico que lo expone a señales propioceptivas posturales relevantes, señales propioceptivas locomotoras y señales supraespinales. Al menos uno de la estimulación y el entrenamiento físico modula en tiempo real provocan o incitan las propiedades electrofisiológicas de los circuitos espinales en el sujeto, por lo que los circuitos vertebrales se activan por al menos uno de información supraespinal e información propioceptiva procedente de la región del sujeto donde se facilitan una o más de las funciones seleccionadas.

La región donde se facilitan las funciones seleccionadas puede incluir una o más regiones de la médula espinal que controlan (a) las extremidades inferiores; (b) las extremidades superiores y el tronco cerebral para controlar el habla; (c) la vejiga del sujeto; (d) el intestino del sujeto y/u otro órgano terminal. El entrenamiento físico puede incluir estar de pie, caminar, sentarse, acostarse, alcanzar, agarrar, estabilizar la postura sentada y/o estabilizar la postura de pie.

El electrodo de superficie puede incluir una matriz de uno o más electrodos estimulados en una configuración bifásica monopolar. Dicho electrodo de superficie puede colocarse sobre al menos una de una porción lumbosacra de la médula espinal, una porción torácica de la médula espinal, una porción cervical de la médula espinal y/o el tronco cerebral.

La estimulación puede incluir estimulación tónica y/o estimulación intermitente. La estimulación puede incluir estimulación simultánea o secuencial o combinaciones de las mismas, de diferentes regiones de la médula espinal. Opcionalmente, el patrón de estimulación puede estar bajo el control del sujeto.

El entrenamiento físico puede incluir inducir un cambio posicional de carga en la región del sujeto donde se va a facilitar la actividad locomotora. El cambio posicional de carga en el sujeto puede incluir estar de pie, pisar, alcanzar y/o agarrar. El entrenamiento físico puede incluir entrenamiento guiado por robot.

El método también puede incluir la administración de uno o más agentes neurofarmacéuticos. Los agentes neurofarmacéuticos pueden incluir al menos uno de un fármaco serotoninérgico, un fármaco dopaminérgico, un fármaco noradrenérgico, un fármaco GABAérgico y un fármaco glicinérgico.

Otra realización ejemplar es un método que incluye colocar un electrodo en la médula espinal del paciente, colocar al paciente en un dispositivo de entrenamiento configurado para ayudar con el entrenamiento físico que está configurado para inducir señales neurológicas en la parte del cuerpo del paciente que tiene la parálisis y aplicar estimulación eléctrica a una porción de la médula espinal del paciente, tal como una señal bifásica de 30-40Hz a 85-100 mA.

Otra realización ejemplar es un sistema que incluye un dispositivo de entrenamiento configurado para ayudar con el entrenamiento físico del paciente, una matriz de electrodos de superficie configurada para aplicarse en la médula espinal del paciente y un generador de estimulación conectado al electrodo. Cuando se realiza, el entrenamiento físico induce señales neurológicas en la parte del cuerpo del paciente que tiene la parálisis. El generador de estimulación está configurado para aplicar estimulación eléctrica al electrodo. Las propiedades electrofisiológicas de al menos un circuito espinal en la médula espinal del paciente se modulan mediante la estimulación eléctrica y al menos uno de (1) una primera parte de las señales neurológicas inducidas y (2) señales supraespinales de manera que el al menos un

circuito espinal es activable al menos parcialmente por al menos una de (a) las señales supraespinales y (b) una segunda parte de las señales neurológicas inducidas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1, paneles a y b, muestra las respuestas motoras en los músculos de la pierna derecha a la tESCS con una frecuencia de 1 Hz y una amplitud de 75-100 mA (mostrada a la izquierda de las grabaciones). Se muestran las respuestas en el m. recto femoral y m. bíceps femoral (RF y BF, respectivamente), así como en el m. tibial anterior y el m. gastrocnemio (TA y MG, respectivamente). En la parte inferior derecha de la grabación inferior, hay marcas de tiempo en ms, iguales para todos los músculos y marcas de la amplitud en mV.

Las figuras 2A y 2B muestran la actividad eléctrica de los músculos de las piernas y los movimientos en las articulaciones de las piernas evocados por la tESCS con frecuencias de 5 y 30 Hz. Figura 2A: Sujeto R: se muestran los cinematogramas de los movimientos articulares de la pierna derecha y los EMG de los músculos de la cadera de las piernas derecha e izquierda. Bajo el EMG, hay una marca del estímulo. A la derecha del cinematograma y los EMG, hay marcas verticales de la amplitud en grados de ángulo y mV, respectivamente. La duración de los registros es de 40 s. Figura 2B: Sujeto S: los EMG de los músculos de la cadera y el tobillo de la pierna derecha y los goniogramas de las articulaciones de la rodilla de la pierna derecha e izquierda; Las flechas en la parte superior muestran el comienzo y el final de la estimulación; los marcadores horizontales y verticales junto a EMG, 10 s y 0,5 mV, respectivamente; la marca vertical a la derecha de los goniogramas, 200 mV. H, cadera; Kn, rodilla; Ank, tobillo; RF, m. recto femoral; BF, m. bíceps femoral; TA, m. tibial anterior; MG, m. gastrocnemio; (r), a la derecha; (l), a la izquierda.

Figura 3 EMG (izquierda) y trayectorias de marcadores reflectivos unidos a la pierna derecha; cinematogramas (derecha) registrados durante los movimientos de pasos voluntarios (vol) y movimientos causados por la tESCS con frecuencias de 5 y 30 Hz. La duración de los registros es de 10 s. Las líneas negras y grises muestran movimientos en las articulaciones de la cadera y la rodilla, respectivamente. Las designaciones restantes son las mismas que en la FIG. 2A/2B.

La figura 4, paneles A-E, muestra la coordinación interarticular durante los movimientos de pasos voluntarios (vol) y los movimientos causados por la tESCS con frecuencias de 5 y 30 Hz. Reconstrucción de los movimientos de la pierna derecha durante un ciclo de pasos obtenido al procesar los cinematogramas de los movimientos de las piernas (Panel A) hacia adelante y (Panel B) hacia atrás, respectivamente; la coordinación de movimientos en las articulaciones de cadera y rodilla (Panel C), articulaciones de rodilla y tobillo (Panel D); y (Panel E) la trayectoria de un dedo gordo del pie.

La figura 5, paneles AF, muestra la amplitud media de los movimientos en las articulaciones de cadera (H), rodilla (Kn) y tobillo (Ank) causadas por la tESCS con una frecuencia de 5-40 Hz registrada durante los primeros 15 s después del inicio de estimulación. La ordenada muestra grados angulares. (Paneles A, B) Sujeto S, diferentes estrategias (Paneles A y B); sujeto R (Panel C); sujeto K (panel D); sujeto B (Panel E); sujeto G (Panel F). Barras de error, desviación estándar. Asteriscos, diferencias significativas en la amplitud registrada durante la tESCS con una frecuencia de 5 Hz, $p \leq 0,05$.

Descripción detallada

A menos que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

La expresión "motora completa" cuando se usa con respecto a una lesión de la médula espinal indica que no hay una función motora debajo de la lesión (por ejemplo, no se puede inducir voluntariamente ningún movimiento en los músculos inervados por los segmentos espinales debajo de la lesión espinal).

La expresión "estimulación monopolar" se refiere a la estimulación entre un electrodo local y un electrodo de retorno distante común.

La expresión "función autónoma" se refiere a las funciones controladas por el sistema nervioso periférico que están controladas en gran medida por debajo del nivel de conciencia y típicamente implican funciones viscerales. Las funciones autonómicas ilustrativas incluyen, pero sin limitación, el control del intestino, la vejiga y la temperatura corporal.

La expresión "función sexual" se refiere a la capacidad de mantener una erección del pene, tener un orgasmo (masculino o femenino), generar espermatozoides viables y/o sufrir un cambio fisiológico observable asociado con la excitación sexual.

Se ha descubierto que la estimulación eléctrica transcutánea (TCS) de la médula espinal puede inducir la activación

- de los circuitos locomotores en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano o en un mamífero no humano). Se demostró, por ejemplo, que la tSCS continua a 5-40 Hz aplicada por vía paraespinal sobre las vértebras T11-T12 a 40-70 mA indujo movimientos similares a pasos locomotores involuntarios en sujetos con sus piernas en una posición independiente de la gravedad. El aumento de la frecuencia de la tSCS de 5 a 30 Hz dio como resultado un aumento
- 5 de la amplitud de los movimientos de pasos evocados. En gatos con sección espinal crónica (3 semanas después de la transección de la médula espinal en Th8), la tSCS en L5 (a una frecuencia de 5 Hz y una intensidad en el intervalo de 3 a 10 mA) evocó un patrón de EMG de pasos en los músculos de las extremidades traseras en todos (N=4) los animales ensayados, mientras que los movimientos de tipo locomotor producidos mediante tSCS no soportaban peso.
- 10 A modo de ejemplo no limitante, la estimulación eléctrica transcutánea se puede aplicar para facilitar la restauración de la locomoción y otras funciones neurológicas en sujetos que sufren lesiones de la médula espinal, así como otras lesiones y enfermedades neurológicas. Una aplicación exitosa puede proporcionar un dispositivo para uso generalizado en la rehabilitación de lesiones y enfermedades neurológicas.
- 15 En diversas realizaciones, se proporcionan métodos, dispositivos y agentes farmacológicos opcionales para facilitar el movimiento en un sujeto mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una lesión de la médula espinal, lesión cerebral u otra enfermedad o lesión neurológica. En ciertas realizaciones, los métodos involucran la estimulación de la médula espinal del sujeto usando un electrodo de superficie donde la estimulación modula las propiedades electrofisiológicas de los circuitos espinales seleccionados en el sujeto para que puedan activarse mediante
- 20 información derivada propioceptiva y/o información de entrada supraespinal. En diversas realizaciones, la estimulación suele ir acompañada de entrenamiento físico (por ejemplo, movimiento) de la región donde se encuentran los circuitos sensoriomotores de la médula espinal.
- En realizaciones ilustrativas particulares, los dispositivos, los agentes farmacológicos opcionales y los métodos
- 25 descritos en el presente documento estimulan la médula espinal con, por ejemplo, electrodos que modulan la información propioceptiva y supraespinal que controla las extremidades inferiores al estar de pie y/o escalonadas y/o las extremidades superiores durante Alcanzar y/o agarrar condiciones. La información sensorial propioceptiva y cutánea es la que guía la activación de los músculos de una manera coordinada y de una manera que se adapta a las condiciones externas, por ejemplo, la cantidad de carga, la velocidad y la dirección de los pasos o si la carga está
- 30 igualmente dispersa en los dos miembros inferiores, lo que indican un evento estar de pie, una carga alterna que indica pasos o la detección de ajustes posturales que significan la intención de alcanzar y agarrar.
- A diferencia de los enfoques que implican la estimulación específica de las neuronas motoras para inducir directamente un movimiento, los métodos descritos en el presente documento permiten que el circuito espinal controle los
- 35 movimientos. Más específicamente, los dispositivos, los agentes farmacológicos opcionales y los métodos descritos en el presente documento aprovechan los circuitos de la columna vertebral y su capacidad para interpretar la información propioceptiva y responder a esa información propioceptiva de una manera funcional. En diversas realizaciones, esto contrasta con otros enfoques en los que el movimiento real es inducido/controlado por estimulación directa (por ejemplo, de neuronas motoras particulares).
- 40 En una realización ilustrativa, el sujeto está equipado con uno o más electrodos de superficie que proporcionan estimulación selectiva y capacidad de control para seleccionar sitios, modo(s) e intensidad de estimulación a través de electrodos colocados superficialmente sobre, por ejemplo, la médula espinal lumbosacra y/o la médula espinal cervical para facilitar el movimiento de los brazos y/o piernas de personas con un trastorno neuromotor severamente
- 45 debilitante.
- Se proporciona al sujeto la unidad de control generadora y se equipa con electrodos y después se prueba para identificar los paradigmas de estimulación específicos para el sujeto más eficaces para facilitar el movimiento (por ejemplo, caminar y estar de pie y/o movimiento del brazo y/o mano). Usando estos paradigmas de estimulación, el
- 50 sujeto practica la terapia para estar de pie, caminar, alcanzar, agarrar, respirar y/o hablar en un programa de rehabilitación interactivo mientras está sometido a la estimulación espinal.
- Dependiendo del sitio/tipo de lesión y de la actividad locomotora que se desee facilitar, los protocolos de estimulación espinal particulares incluyen, entre otros, sitios específicos de estimulación a lo largo de la médula espinal lumbosacra,
- 55 torácica y/o cervical; combinaciones específicas de sitios de estimulación a lo largo de la médula espinal lumbosacra, torácica y/o cervical; amplitudes de estimulación específicas; polaridades de estimulación específicas (por ejemplo, modalidades de estimulación monopolares y bipolares); frecuencias de estimulación específicas; y/o amplitudes específicas de pulso de estimulación.
- 60 En varias realizaciones, el sistema está diseñado para que el paciente pueda usarlo y controlarlo en el entorno del hogar.
- En varias realizaciones, el enfoque no es inducir eléctricamente un patrón de marcha o un patrón de activación de permanecer de pie, sino habilitarlo/facilitarlo de modo que cuando el sujeto manipula su posición corporal, la médula
- 65 espinal pueda recibir información propioceptiva de las piernas (o brazos) que puede ser fácilmente reconocida por el circuito espinal. Entonces, la médula espinal sabe si caminar o pararse o no hacer nada. En otras palabras, esto

permite que el sujeto comience a avanzar, permanecer de pie o alcanzar y agarrar cuando elija después de que se haya iniciado el patrón de estimulación.

Además, los métodos y dispositivos descritos en el presente documento son efectivos en un sujeto con lesión de la médula espinal que está clasificada clínicamente como motora completa; es decir, no hay una función motora debajo de la lesión. En diversas realizaciones, la combinación específica de electrodos activados/estimulados y/o la estimulación deseada de uno o más electrodos y/o la amplitud (fuerza) de la estimulación pueden variar en tiempo real, por ejemplo, por el sujeto. Puede integrarse en el proceso un control de bucle cerrado acoplado al circuito espinal como fuente de retroalimentación y procesamiento avanzado de la entrada propioceptiva e imponiendo voluntariamente modulación de sintonización en los parámetros de estimulación basándose en la entrada de datos visual y/o cinética y/o cinemática de segmentos corporales seleccionados.

En diversas realizaciones, los dispositivos, los agentes farmacológicos opcionales y los métodos están diseñados para que un sujeto sin capacidad de movimiento voluntario pueda ejecutar de manera eficaz ponerse en pie y/o caminar y/o alcanzar y/o agarrar. Además, el enfoque descrito en el presente documento puede desempeñar un papel importante para facilitar la recuperación de personas con lesiones graves aunque no completas.

El enfoque descrito en el presente documento puede proporcionar algunos patrones posturales, locomotores y de alcance y agarre básicos por sí mismos. Sin embargo, también es probable que sean un elemento fundamental para futuras estrategias de recuperación. Basándose en ciertos éxitos en animales y algunos estudios preliminares en humanos (véase más adelante), parece que una estrategia que combina la estimulación transcutánea efectiva de los circuitos vertebrales apropiados con rehabilitación física e intervención farmacológica puede proporcionar terapias prácticas para pacientes humanos con LME completa. Existe evidencia suficiente de nuestro trabajo de que tal enfoque debería ser suficiente para permitir que el usuario se ponga de pie, camine y/o alcance o agarre. Dicha capacidad puede dar a los pacientes con LME con parálisis completa u otras disfunciones neuromotoras la capacidad de hacer ejercicio, que se sabe que es altamente beneficioso para su salud física y mental. También se espera que nuestro método permita el movimiento con la ayuda de andadores de asistencia. Aunque diste de una recuperación completa de todos los movimientos, tan solo estar de pie y caminar durante poco tiempo podría aumentar la autonomía y la calidad de vida de los pacientes. La tecnología de matriz estimulante descrita en el presente documento (por ejemplo, la estimulación eléctrica transcutánea) allana el camino para una interfaz directa entre el cerebro y la médula espinal que podría permitir un control más largo y preciso de los movimientos.

Si bien los métodos y dispositivos descritos en el presente documento se analizan con referencia a una lesión espinal completa, se reconocerá que pueden aplicarse a sujetos con lesión espinal parcial, sujetos con lesiones cerebrales (por ejemplo, isquemia, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular y similares) y/o sujetos con enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral primaria (ELP), parálisis cerebral, y similares).

En diversas realizaciones, los métodos combinan el uso de electrodos de estimulación transcutánea con entrenamiento físico (por ejemplo, entrenamiento físico rigurosamente controlado (robótico)), opcionalmente en combinación con técnicas farmacológicas. Los métodos permiten que los circuitos de la médula espinal utilicen entradas sensoriales, así como las conexiones funcionales recientemente establecidas desde el cerebro a los circuitos debajo de la lesión espinal como fuente de señales de control. Por lo tanto, el enfoque está diseñado para permitir y facilitar la entrada sensorial natural, así como las conexiones supraespinales a la médula espinal para controlar los movimientos, en lugar de inducir la médula espinal para inducir directamente el movimiento. Es decir, los presentes inventores facilitan y mejoran los mecanismos intrínsecos de control neuronal de la médula espinal que existen después de la LME, en lugar de reemplazarlos o ignorarlos.

Procesamiento de la entrada sensorial por la médula espinal lumbosacra: Uso de aferentes como fuente de control

En diversas realizaciones, los métodos y dispositivos descritos en el presente documento explotan el control espinal de la actividad locomotora. Por ejemplo, la médula espinal humana puede recibir una entrada sensorial asociada con un movimiento tal como caminar y esta información sensorial se puede usar para modular la salida motora para adaptarse a la velocidad de marcha adecuada y el nivel de carga que se impone en las extremidades inferiores. Además, hemos demostrado que la médula espinal lumbosacra humana tiene propiedades similares a la generación del patrón central. Por lo tanto, las oscilaciones de las extremidades inferiores se pueden inducir simplemente haciendo vibrar el músculo vasto lateral de la extremidad inferior, mediante estimulación transcutánea y estirando la cadera. Los métodos descritos en el presente documento aprovechan el hecho de que la médula espinal humana, en sujetos con LME completa o incompleta, puede recibir e interpretar información propioceptiva y somatosensorial que se puede usar para controlar los patrones de actividad neuromuscular entre los grupos motores necesarios para generar movimientos particulares, por ejemplo, estar de pie, caminar, alcanzar, agarrar y similares. Los métodos descritos en el presente documento facilitan y adaptan el funcionamiento de los circuitos espinales existentes que generan, por ejemplo, movimientos cíclicos similares a pasos a través de un enfoque combinado de estimulación transcutánea, entrenamiento físico y, opcionalmente, farmacología.

Facilitar caminar y permanecer de pie en seres humanos después de una lesión clínicamente completa

La locomoción en mamíferos se atribuye a redes neuronales espinales oscilantes intrínsecas capaces de generar patrones centrales que interactúan con información sensorial (Edgerton et al., J. American Paraplegia Soc., 14(4) (1991), 150-157; Forssberg, J. Neurophysiol., 42(4): 936-953 (1979); Grillner y Wallen, Annu. Rev. Neurosci., 8: 233-261 (1985); Grillner y Zangger, Exp Brain Res, 34(2): 241-261 (1979)). Estas redes desempeñan papeles cruciales a la hora de generar la temporización de los complejos patrones posturales y motores rítmicos ejecutados por las neuronas motoras.

Como se indicó anteriormente, los métodos descritos en el presente documento pueden implicar la estimulación de una o más regiones de la médula espinal en combinación con actividades locomotoras. Nuestro descubrimiento fue que la estimulación espinal en combinación con la actividad locomotora resulta en la modulación de las propiedades electrofisiológicas de los circuitos espinales en el sujeto, por lo que se activan mediante información propioceptiva derivada de la región del sujeto donde se facilitará la actividad locomotora. Además, también determinamos que la estimulación de la columna vertebral en combinación con agentes farmacológicos y actividad locomotora da como resultado la modulación de las propiedades electrofisiológicas de los circuitos espinales en el sujeto, por lo que se activan mediante información propioceptiva derivada de la región del sujeto donde se va a facilitar la actividad locomotora.

La actividad locomotora de la región de interés se puede realizar mediante cualquiera de los métodos conocidos, por ejemplo, para los fisioterapeutas. A modo de ilustración, los individuos después de una LME grave pueden generar patrones estar de pie y dar pasos cuando se les proporciona soporte para el peso corporal en una cinta de correr y asistencia manual. Durante el entrenamiento tanto de pie como caminando de sujetos humanos con LME, puede colocarse a los sujetos en la cinta andadora en una posición erguida y suspendidos en un arnés a la carga máxima a la cual puede evitarse el pandeo de la rodilla y el colapso del troco. Los entrenadores colocados, por ejemplo, detrás del sujeto y en cada pierna ayudan según sea necesario para mantener la cinemática y la cinética de las extremidades adecuadas para cada tarea específica. Durante el tiempo en posición de pie bilateral, ambas piernas pueden cargarse simultáneamente y la extensión puede ser el patrón de activación muscular predominante, aunque también puede ocurrir la coactivación de los flexores. Además o como alternativa, durante la marcha, las piernas se cargan en un patrón alterno y los patrones de activación extensores y flexores dentro de cada extremidad también se alternan a medida que se mueven las piernas de la posición parada mediante oscilación. La entrada de datos aferentes relacionados con la velocidad de carga y paso pueden influir en estos patrones y se ha demostrado que el entrenamiento mejora estos patrones y la función en sujetos con LME clínicamente completa.

Estimulación transcutánea de la médula espinal lumbosacra

Como se indicó anteriormente, sin quedar limitados por una teoría particular, se cree que la estimulación transcutánea, por ejemplo, sobre la médula espinal torácica en combinación con el entrenamiento físico puede facilitar la recuperación de la capacidad de caminar y estar de pie en sujetos humanos después de una LME completa.

La estimulación eléctrica de la médula espinal se ha utilizado con éxito en humanos para la supresión del dolor y la espasticidad. (véase, por ejemplo, Johnson y Burchiel, Neurosurgery, 55(1): 135-141 (2004); discusión 141-142; Shealy et al., AnesthAnalg, 46(4): 489-491 (1967); Campos et al., Appl. Neurophysiol. 50(1-6): 453-454 (1987); Dimitrijevic y Sherwood, Neurology, 30 (7 Pt 2): 19-27 (1980); Barolat Arch. Med. Res., 31(3): 258-262 (2000); Barolat, J. Am. Paraplegia Soc., 11(1): 9-13 (1988); Richardson et al., Neurosurgery, 5(3): 344-348). Los esfuerzos recientes para optimizar los parámetros de estimulación han llevado a una serie de estudios de investigación centrados en los beneficios de la estimulación transcutánea de la médula espinal. Los presentes inventores han demostrado que la ubicación del electrodo y sus parámetros de estimulación son importantes para definir la respuesta motora. El uso de electrodo(s) de superficie, como se describe en el presente documento, facilita la selección o alteración de sitios de estimulación particulares, así como la aplicación de una amplia variedad de parámetros de estimulación.

Los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal: Una herramienta no invasiva para la activación de generadores de patrones de marcha en humanos

En este ejemplo se demuestra un método no invasivo para activar las SN por medio de estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tESCS). El método se basa en nuestra investigación que mostró que un solo estímulo eléctrico dérmico aplicado en la región de las vértebras T 11-T 12 causó reflejos monosinápticos en los músculos proximales y distales de las piernas en sujetos sanos (véase Courtine, G., Harkema S.J., Dy, C.J., Gerasimenko, Yu.P. y Dyhre-Poulsen, P., Modulation of Multisegmental Monosynaptic Responses in a Variety of Leg Muscles during Walking and Running in Humans, J Physiology, 2007, vol. 585, p. 1125) y en pacientes con lesión de la médula espinal clínicamente completa (ASIA A). Véase Dy, C.J., Gerasimenko, YP., Edgerton, VR., Dyhre-Poulsen P., Courtine G., Harkema S., Phase-Dependent Modulation of Percutaneously Elicited Multisegmental Muscle Responses after Spinal Cord Injury, J Neurophysiol., 2010, vol. 103, p. 2808. Teniendo en cuenta que la eESCS afecta a las SN a través de reflejos mono y polisinápticos (véase Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern y Dimitrijevic,

anteriormente citado) sugerimos que la tESCS no invasiva puede ser una forma efectiva para neuromodular las SN.

Experimento

5 Examinamos seis sujetos masculinos adultos (estudiantes y personal de la Velikie Luki State Academy of Physical Education and Sports). Habían dado su consentimiento informado por escrito para participar en el experimento. El experimento fue aprobado por el Comité de Ética de la academia y cumplió con los requisitos de la Declaración de Helsinki.

10 Los sujetos yacían en un sofá sobre su lado izquierdo, con los pies colocados en tablas separadas que estaban unidas a un gancho en el techo de la sala experimental con cuerdas, como columpios. La pierna derecha (superior) se apoyó directamente en la región del vástago. La pierna izquierda (inferior) se colocó en un marco giratorio unido a un tablero horizontal. En estas condiciones, los sujetos podrían mover sus piernas a través de la amplitud máxima: De acuerdo con las instrucciones, los sujetos permanecieron en silencio y ni contrarrestaron ni facilitaron los movimientos causados por la estimulación eléctrica de la médula espinal.

La tESCS se realizó con un estimulador KULON (St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, San Petersburgo, Rusia). La estimulación se administró utilizando un electrodo redondo de 2,5 cm (Lead-Lok, Sand-point, Estados Unidos) colocado en la línea media de la piel entre los procesos espinosos de T11 y T12 como un cátodo y dos placas rectangulares de 5,0 x 10,2 cm hechas de plástico conductor. (Ambu, Ballerup, Alemania) colocadas simétricamente en la piel sobre las crestas ilíacas como ánodos. Los movimientos similares a pasos fueron provocados por un estímulo rectangular bipolar con una duración de 0,5 ms, rellenado con una frecuencia portadora de 10 kHz; la intensidad de la estimulación varió de 30 a 100 mA. Las frecuencias de estimulación fueron 1, 5, 10, 20, 30 y 40 Hz; la duración de la exposición varió de 10 a 30 s. Durante la estimulación de alta frecuencia dentro de cada estímulo, la tESCS no causó dolor incluso cuando se aumentó la amplitud a 100 mA o más; esto permitió a los presentes inventores estudiar en detalle la dependencia de los movimientos evocados de la amplitud y la frecuencia del estímulo.

Los EMG de los músculos de ambas piernas (m. recto femoral, m. bíceps femoral, m. tibial anterior y m. gastrocnemio) se registraron por medio de electrodos bipolares de superficie. Las señales del EMG se registraron utilizando un electroneuromiógrafo telemétrico ME 6000 de 16 canales (Mega Win, Finlandia). Los movimientos de flexión-extensión en las articulaciones de la rodilla se registraron utilizando un goniómetro.

Se usó el sistema de video Qualisy (Suecia) para registrar los parámetros cinemáticos de los movimientos de las piernas. Se acoplaron marcadores que reflejaban la luz a los puntos de pivote del cuerpo, que coincidían con el eje de rotación en las articulaciones del hombro, la cadera, la rodilla y el tobillo. Los movimientos angulares en la articulación de la cadera se calcularon a partir de la ubicación de los marcadores en el epicóndilo lateral del húmero, el trocánter y el epicóndilo lateral del fémur. Los marcadores que se unieron al trocánter, el epicóndilo lateral del fémur y el tobillo lateral se utilizaron para describir los movimientos en la articulación de la rodilla. Los movimientos en la articulación del tobillo se estimaron mediante los marcadores ubicados en el epicóndilo lateral del fémur, el tobillo lateral y el dedo gordo del pie. La reconstrucción de movimientos en un ciclo de un paso completo se realizó mediante un software especial. Para registrar los movimientos de la punta del pie, el marcador se fijó en el dedo gordo del pie derecho.

La grabación de EMG se sincronizó con la grabación de parámetros cinemáticos de pasos. La duración media del ciclo y las amplitudes de los movimientos angulares se calcularon a partir de 10-12 ciclos. La duración de un ciclo de pasos se calculó basándose en el intervalo entre dos valores máximos de movimientos angulares en las articulaciones de la cadera, la rodilla y el tobillo. El desplazamiento de fase entre las articulaciones de la cadera y la rodilla se calculó a partir del intervalo entre los valores máximos de los movimientos angulares en estas articulaciones.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó utilizando un paquete de software estándar.

Resultados

La estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal con una frecuencia de 5-40 Hz provocó movimientos involuntarios de las piernas en cinco de los seis sujetos. La intensidad umbral del estímulo que indujo movimientos involuntarios fue de 50-60 mA y dependió de la frecuencia de estimulación. El tESCS a una frecuencia de 1 Hz causó respuestas reflejas en los músculos de la pierna con un umbral de 70-80 mA (FIG. 1(a)).

Los registros originales de las respuestas de EMG en los músculos de la pierna derecha a la tESCS a una frecuencia de 1 Hz y una intensidad de 75-100 mA se muestran en la FIG. 1. El aumento de la intensidad del estímulo dio lugar a un aumento en la amplitud de las respuestas. En primer lugar, se implicaron los músculos de la cadera (m. recto femoral y m. bíceps femoral) en la respuesta motora; posteriormente, se implicaron los músculos del vástago (m. tibial anterior y m. gastrocnemio) (FIG. 1(b)). La respuesta a cada estímulo está compuesta por las respuestas monosinápticas tempranas (la misma se muestra en Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko y Dyhre-Poulsen, anteriormente citado) con un periodo de latencia de aproximadamente 12-15 ms. El aumento de la intensidad del estímulo provocó respuestas en el músculo bíceps femoral (flexor) con un periodo de latencia de unas pocas decenas de milisegundos, que fueron, al parecer, polisinápticas. Por lo tanto, la tESCS con una frecuencia baja (1 Hz) provocó

respuestas reflejas en los músculos de las piernas que contenían componentes mono y polisinápticos.

La estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal a frecuencias en todo el intervalo de 5 a 40 Hz causó movimientos de pasos en cinco sujetos (FIG. 5). Hubo cierta variabilidad en la capacidad de la tESCS para evocar movimientos de pasos a diferentes frecuencias de estimulación. En dos sujetos (R. y S.), la tESCS evocó movimientos de pasos en todas las frecuencias de prueba en el intervalo de 5-40 Hz; en los sujetos K y G., se registraron en frecuencias de 5, 10, 20 y 30 Hz; y en el sujeto B, se registraron en frecuencias de 5 y 30 Hz. El período latente de inicio de los movimientos no dependía de la frecuencia de estimulación y estaba en el intervalo de 0,2-2,5 s. La amplitud de los movimientos en los sujetos S, G y R al comienzo de la estimulación aumentó gradualmente al máximo y después de su terminación, disminuyó gradualmente. En los sujetos K y S, los movimientos terminaron en el contexto de la tESCS en curso, la duración del patrón de pasos fue de aproximadamente 10-20 s. En los sujetos R y S, los movimientos continuaron durante todo el período de estimulación y terminaron 2-4 s después de su finalización.

La comparación pareada de las amplitudes medias de los movimientos de las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo calculadas durante los primeros y últimos 15 segundos de estimulación en cada una de las frecuencias utilizadas nos permitió determinar la probabilidad de las diferencias en las amplitudes de movimientos inducidos al principio y al final de la estimulación (véase la tabla 1 a continuación). Dos filas de probabilidades para el sujeto C, calculadas basándose en dos experimentos, muestran la dirección diferente de los cambios en las amplitudes al comienzo y al final de la estimulación. En la tabla, los casos en que la amplitud de los movimientos al final de la estimulación fue significativamente mayor que en el principio están en negrita; los casos en los que la amplitud de los movimientos al final de la estimulación fue significativamente menor que en el principio están en cursiva. Según los datos, los sujetos se dividieron en dos grupos. En el primer grupo (sujetos R y S), la estimulación provocó movimientos similares a pasos en todo el intervalo de las frecuencias estudiadas (5-40 Hz) y la amplitud de los movimientos, aunque era creciente al comienzo de la estimulación, decayó después de su terminación. En el segundo grupo (sujetos K y S), los movimientos fueron evocados con dificultad y con un conjunto limitado de frecuencias. Estas diferencias podrían estar relacionadas tanto con las características individuales de la conductividad eléctrica de la piel como con las características de las conexiones espinales.

Los movimientos involuntarios de las piernas causados por la tESCS cumplieron completamente con las características de los movimientos de pasos (FIG. 3). Al igual que los movimientos de pasos voluntarios, los movimientos involuntarios causados por la tESCS seguramente contienen las contracciones alternas de los músculos similares de las piernas izquierda y derecha y la alternancia de actividad muscular antagonista en la cadera y la espinilla (recto femoral y bíceps femoral, gastrocnemio y músculo tibial de la espinilla). Como se ve claramente en las curvas que reflejan el movimiento de las articulaciones de la cadera y la rodilla, los movimientos en estas articulaciones, tanto voluntarios como evocados por la tESCS, ocurrieron con un cambio de fase (el movimiento en la rodilla antes del movimiento en la cadera).

La siguiente tabla muestra la probabilidad de similitud de las amplitudes medias de los movimientos, medida en los primeros y últimos 15 s durante la tESCS. Para el sujeto S., se muestran dos casos diferentes de estimulación.

Tabla 1: La frecuencia de estimulación

Sujeto	Articulación	5 Hz	10 Hz	20 Hz	30 Hz	40 Hz
s. (1)	H	0,08	0,16	0,20	0,005	0,1
	Kn	0,003	0,26	0,41	0,03	0,0003
	Ank	0,08	0,07	0,18	0,20	0,07
s. (2)	H	0,01	0,0001	0,004	0,82	0,92
	Kn	0,04	0,0001	0,002	0,0004	0,12
	Ank	0,002	0,0006	0,002	0,001	0,08
R.	H	0,07	0,05	0,14	0,27	<i>0,007</i>
	Kn	0,0001	0,001	0,03	0,01	0,15
	Ank	0,02	0,008	0,003	0,47	0,68
K.	H	0,99			<i>0,002</i>	
	Kn	<i>0,03</i>			<i>0,008</i>	
	Ank	0,21			<i>0,001</i>	

(continuación)

Tabla 1: La frecuencia de estimulación

Sujeto	Articulación	5 Hz	10 Hz	20 Hz	30 Hz	40 Hz
B.	H	0,03	0,16	0,27	0,68	
	Kn	0,12	0,06	<i>0,04</i>	<i>0,02</i>	
	Ank	<i>0,05</i>	0,99	0,15	<i>0,001</i>	
G.	H	<i>0,004</i>	0,16	0,21	0,16	
	Kn	<i>0,05</i>	0,08	0,24	0,26	
	Ank	<i>0,005</i>	<i>0,05</i>	0,29	<i>0,009</i>	

Notas: H, articulación de la cadera; Kn, articulación de la rodilla; Ank, articulación del tobillo. Los casos donde $p \leq 0,05$ están en negrita y en cursiva. Otras explicaciones están en el texto.

Ciclos de pasos en tres articulaciones de la pierna derecha durante movimientos de pasos voluntarios (FIG. 4) y movimientos provocados por la tESCS reconstruidos basándose en los análisis cinemáticos. Las fases de balanceo (A) y estar de pie (B) y los ángulos de cadera-rodilla (C) y rodilla-tobillo (D) y la trayectoria X,Y del dedo del pie (E) durante un paso se muestran para el movimiento voluntario y durante la tESCS a 5 y 30 Hz. En movimientos de pasos provocados por la tESCS, como en movimientos de pasos voluntarios, la fase de llevar la pierna hacia adelante y la fase de apoyo durante los movimientos de la pierna hacia atrás fueron distintas (FIG. 4). Durante los movimientos voluntarios, los patrones de las articulaciones de la rodilla y el tobillo son más complejos que durante los movimientos provocados. La coordinación entre las articulaciones durante los movimientos evocados es muy diferente de la observada durante los movimientos voluntarios (FIG. 4). Lo mismo se aplica a los movimientos de la región distal de la pierna, como resultado de la interacción de los movimientos en las tres articulaciones y se registra usando un marcador pegado al dedo gordo del pie. La trayectoria del punto terminal en movimientos tenía apariencia de elipse. La trayectoria del punto terminal en los movimientos provocados por tESCS puede considerarse una elipse confluyente, con la pierna moviéndose hacia adelante y hacia atrás sin movimientos verticales significativos.

La frecuencia de los movimientos de pasos no dependía de la frecuencia de la estimulación. Los períodos promedio de movimientos de pasos en los sujetos R, S, K, B y G fueron $2,72 \pm 0,14$, $2,39 \pm 0,55$, $2,42 \pm 0,15$, $3,22 \pm 0,85$ y $1,9 \pm 0,09$ s, respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, la comparación por pares de las amplitudes medias de los movimientos en las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo calculadas en los primeros y últimos 15 s de estimulación en diferentes sujetos, mostró que, independientemente de la frecuencia de estimulación, la amplitud de los movimientos pueden aumentar o disminuir significativamente. Al comienzo de la estimulación, había una tendencia a que la amplitud de los movimientos aumentara a medida que aumentaba la frecuencia de la estimulación en todos los sujetos para todas las articulaciones (FIG. 5). Sin embargo, al final de la estimulación, la amplitud de los movimientos fue independiente de la frecuencia de estimulación. En todas las articulaciones, se observaron movimientos mínimos a una frecuencia de estimulación de 5 Hz (FIG. 5 (b) y (d)). Como excepción, solo en un caso, cuando se estimuló al sujeto S., la amplitud de los movimientos en la articulación de la cadera aumentó al aumentar la frecuencia de estimulación y la amplitud de los movimientos en las articulaciones de la rodilla y el tobillo disminuyó con el aumento de la frecuencia [FIG. 5; tabla 1, sujeto S. (1)]. La trayectoria del movimiento del dedo gordo de este sujeto, que refleja la amplitud del movimiento de toda la pierna, se muestra en la FIG. 5(a). En este caso, la amplitud de movimiento de la punta del pie a frecuencias de estimulación de 10, 20, 30 y 40 Hz fue, respectivamente, 15,0, 19,9, 15,3 y 16,4 veces mayor que a 5 Hz. En el caso mostrado en la FIG. 5(b), fue, respectivamente, 3,5, 9,4, 11,3 y 80,7 veces mayor que a 5 Hz. Por tanto, en este sujeto, a medida que aumentaba la frecuencia de estimulación, la amplitud de los movimientos de las piernas no disminuía en ninguno de los casos; fue mínima a una frecuencia de 5 Hz.

Téngase en cuenta que, en los casos mostrados en la FIG. 5 (b) y (d), un aumento en la frecuencia dio como resultado un aumento significativo en la amplitud de los movimientos en la articulación del tobillo. La posibilidad de controlar los movimientos en la articulación del tobillo a través de la frecuencia de estimulación fue una ventaja de la tECS, a diferencia de la articulación del tobillo que no estaba modulada en los movimientos de pasos inducidos por vibración. Véase Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton y Gerasimenko, anteriormente citado.

Discusión

Recientemente, se demostró que la estimulación eléctrica transcutánea del agrandamiento lumbar puede facilitar los movimientos de marcha pasiva en una cinta móvil y fortalecer los patrones de actividad de EMG en los músculos de las piernas en pacientes con lesiones medulares completas o parciales. Véase Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern y Dimitrijevic, anteriormente citado. Sin embargo, los movimientos de pasos involuntarios nunca antes fueron evocados con éxito por medio de la estimulación transcutánea en esta categoría de pacientes. La estimulación eléctrica transcutánea aplicada a los segmentos rostrales de la ampliación lumbar (en la región de las vértebras T11-T12) provocó movimientos de pasos involuntarios en sujetos sanos con las piernas suspendidas en una posición de gravedad neutra. Este fenómeno se observó en cinco de los seis sujetos estudiados. La tESCS no causó molestias y fue fácilmente tolerada por los sujetos cuando se utilizaron estímulos bifásicos rellenados con una frecuencia portadora de 10 kHz que suprimió la sensibilidad de los receptores del dolor.

La prueba de la naturaleza refleja de las respuestas evocadas por tESCS

Se descubrió que una única estimulación eléctrica transcutánea en la región de las vértebras T11-T12 causa respuestas en los músculos de las piernas con un período de latencia correspondiente a los reflejos monosinápticos. Véase Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko y Dyhre-Poulsen, anteriormente citado. Se supone que estas respuestas se deben a la activación de aferentes de la raíz dorsal de gran diámetro. Véase Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern y Dimitrijevic, anteriormente citado; Dy, C.J., Gerasimenko, YP., Edgerton, VR., Dyhre-Poulsen P., Courtine G., Harkema S., Phase-Dependent Modulation of Percutaneously Elicited Multisegmental Muscle Responses after Spinal Cord Injury, *J Neurophysiol.*, 2010, vol. 103, p. 2808; de Noordhout, A., Rothwell, J.e., Thompson, P.D., Day, B.L. y Marsden, e.D., Percutaneous Electrical Stimulation of Lumbosacral Roots in Man, *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,

1988, vol. 51, p. 174; Troni, W., Bianco, e., Moja, M.C., and Dotta, M., Improved Methodology for Lumbosacral Nerve Root Stimulation, *Afuscle Nerve*, 1996, vol. 19, no. 5, p. 595; Dyhre-Poulsen, P., Dy, e.I., Courtine, G., Harkema, S. y Gerasimenko, YU.P., Modulation of Multi segmental Monosynaptic Reflexes Recorded from Leg Muscles During Walking and Running in Human Subjects, *Gait Posture*, 2005, vol. 21, p.66. La naturaleza monosináptica de estas respuestas se confirma por el hecho de que la vibración de los tendones musculares o la estimulación pareada suprime las respuestas. Hemos demostrado previamente que las respuestas al segundo estímulo se suprimieron en ratas durante la estimulación epidural (véase Gerasimenko, Lavrov, Courtine, Ronaldo, Ichiyama, Dy, Zhong, Roy y Edgerton, anteriormente citado) y en humanos sanos (véase Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko y Dyhre-Poulsen, anteriormente citado; Dy, Gerasimenko, Edgerton, Dyhre-Poulsen, Courtine, Harkema, anteriormente citado) durante la tESCS emparejada con un retardo entre los estímulos de 50 ms. Este período refractario excluye la posibilidad de activación directa de las neuronas motoras en el asta ventral o la activación de la raíz ventral. Véase Struijk, 1.1., Holsheimer, 1. y Boom, H.B.K., Excitation of Dorsal Root Fibers in Spinal Cord Stimulation: A Theoretical Study, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1993, vol. 40, n.º 7, p. 632. La naturaleza monosináptica de las respuestas también se mostró durante las pruebas de vibración. Es bien sabido que la vibración suprime las vías reflejas monosinápticas en los músculos homólogos. Véase Mao, e.e., Ashby, P., Wang, M. y McCrea, D., Synaptic Connections from Large Muscle Afferents to the Motoneurons of Various Leg Muscles in Man, *Exp. Brain Res.*, 1984, vol. 56, p. 341. La supresión de las respuestas causadas por tESCS en los músculos de la espinilla durante la vibración del tendón de Aquiles muestra directamente la naturaleza monosináptica de estas respuestas. La similitud de las modulaciones del reflejo monosináptico H clásico y las respuestas reflejas causadas por la tESCS al caminar en sujetos sanos (véase Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko y Dyhre-Poulsen, anteriormente citado) y en pacientes con lesiones de la médula espinal (véase Dy, Gerasimenko, Edgerton, Dyhre-Poulsen, Courtine, Harkema, anteriormente citado) también apoya la naturaleza monosináptica de las respuestas a la estimulación transcutánea. En ambos casos, la amplitud de la modulación de los reflejos fue proporcional y dependiente de la fase del nivel de activación de cada músculo. Todos los datos anteriores indican la identidad del reflejo H y las respuestas reflejas inducidas por tESCS.

En los músculos flexores afectados por tESCS, los reflejos polisinápticos a veces se registraron además del componente monosináptico (FIG. 1). Anteriormente, los presentes inventores registraron los reflejos polisinápticos en el flexor de animales cordados intactos durante la estimulación epidural única. Véase Gerasimenko, Lavrov, Courtine, Ronaldo, Ichiyama, Dy, Zhong, Roy y Edgerton, anteriormente citado; Lavrov, 1., Gerasimenko, YU.P., Ichiyama, R., Courtine G., Zhong H., Roy R. y Edgerton R.V, Plasticity of Spinal Cord Reflexes after a Complete Transection in Adult Rats: Relationship to Stepping Ability, *J Neurophysiol.*, 2006, vol. 96, no. 4, p. 1699. Todos los datos anteriores sugieren que la tESCS puede activar redes neuronales mono y polisinápticas.

Las características de la estimulación transcutánea que provocan movimientos de pasos

Los experimentos anteriores demostraron que los segmentos rostrales de la médula espinal lumbar pueden desempeñar el papel de desencadenantes en la iniciación de movimientos locomotores. Véase Deliagina, T.G., Orlovsky, G.N. y Pavlova, G.A., The Capacity for Generation of Rhythmic Oscillations Is Distributed in the Lumbosacral Spinal Cord of the Cat, *Exp. Brain Res.*, 1983, vol. 53, p. 81. En pacientes con lesión de la médula espinal (véase Dimitrijevic, M.R, Gerasimenko, Yu. y Pinter, M.M., Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, vol. 860, p. 360) y en ratas con lesión en la médula espinal (Ichiyama, R.M., Gerasimenko, YU.P., Zhong, H., Roy, R.R. y Edgerton VR., Hindlimb Stepping Movements in Complete Spinal Rats Induced by Epidural Spinal Cord Stimulation, *New osci. Lett.*, 2005, vol. 383, p. 339), la estimulación epidural del segmento L2 evocó patrones similares a pasos de la actividad de la EMG. En nuestros experimentos, utilizamos la estimulación eléctrica transcutánea en la región de las vértebras T11-T12, que corresponde a la proyección cutánea de los segmentos L2-L3 de la médula espinal. Anteriormente se demostró que la estimulación electromagnética de esta región en sujetos sanos con sus piernas apoyadas externamente puede iniciar movimientos de ambulación. Véase Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savochin, Roy y Edgerton, anteriormente citado; Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton y Gerasimenko, anteriormente citado. Estos datos son consistentes con el concepto actual sobre la organización estructural y funcional las SN con sistemas marcapasos y generadores de patrones distribuidos (véase McCrea, D.A. y Rybak, LA., Organization of Mammalian Locomotor Rhythm and Pattern Generation, *Brain Res. Rev.*, 2008, vol. 57, n.º 1, p. 134), en la que los segmentos lumbares rostrales de la médula espinal desempeñan el papel de desencadenante de la función locomotora.

La frecuencia de estimulación es una característica importante de la salida motora. Se demostró que los movimientos de pasos son evocados por frecuencias de estimulación en el intervalo de 5-40 Hz. La amplitud de los movimientos de pasos inducidos por la estimulación de alta frecuencia (30-40 Hz) fue generalmente mayor que la de los movimientos inducidos por la estimulación de baja frecuencia (5 Hz), aunque la duración del ciclo de pasos varió ligeramente. El hecho de que una amplia gama de frecuencias pueda inducir efectivamente movimientos de pasos probablemente se deba al estado funcional de la médula espinal intacta y sus vías. Por ejemplo, en pacientes con lesión en la médula espinal, el rango de frecuencia efectivo para el inicio de movimientos de pasos con estimulación epidural fue de 30-40 Hz (según Dimitrijevic, Gerasimenko y Pinter, anteriormente citado); en gatos sin cerebro, la frecuencia de 5 Hz fue la más eficaz para provocar la locomoción (según nuestros datos) (véase Gerasimenko, Roy y Edgerton, anteriormente citado).

La intensidad de la estimulación eléctrica transcutánea (50-80 mA) que causa movimientos de pasos es

aproximadamente 10 veces mayor que la intensidad de la estimulación epidural que inicia los movimientos de ambulación en pacientes con lesión en la médula espinal. Véase Dimitrijevic, Gerasimenko y Pinter, anteriormente citado. Si asumimos que las raíces dorsales son el objetivo principal para ambos tipos de estimulación, deberíamos estar de acuerdo en que la corriente debe ser fuerte para activarlas mediante estimulación eléctrica transcutánea. Por lo tanto, concluimos que la ubicación, la frecuencia y la intensidad de la estimulación son los factores que determinan la activación de la SN mediante tESCS.

El origen del ritmo de pasos evocado por tESCS

En la mayoría de los sujetos, los movimientos involuntarios de pasos en las articulaciones de la cadera y la rodilla fueron iniciados por tESCS con un retraso de 2-3 s después del inicio de la estimulación. Típicamente, la amplitud de los movimientos en las articulaciones de la cadera y la rodilla aumentó de manera suave y gradual con la posterior implicación de la articulación del tobillo (FIG. 2B). También se observó un carácter similar a la iniciación de movimientos de pasos involuntarios con participación gradual de diferentes grupos motores de los músculos de las piernas durante la vibración de los músculos (véase Gurfinkel', Levik, Kazennikov y Selionov, anteriormente citado; Selionov, Ivanenko, Solopova y Gurfinkel', anteriormente citado; Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton y Gerasimenko, anteriormente citado) y la estimulación de la médula espinal. Véase Dimitrijevic, Gerasimenko y Pinter, anteriormente citado; Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern y Dimitrijevic, anteriormente citado. Esto sugiere que la estimulación eléctrica transcutánea, así como la estimulación epidural, afectan a las SN a través de la activación de las aferentes de la raíz dorsal que entran en la médula espinal. Además de las raíces dorsales y las columnas dorsales, la estimulación directa de la médula espinal también puede activar los tractos piramidal y reticuloespinal, las raíces ventrales, las neuronas motoras, el asta dorsal y los tractos simpáticos. Véase Barolat, G., Current Status of Epidural Spinal Cord Stimulation, *Neurosurg. Quart.*, 1995, vol. 5, n.º 2, p. 98; Barolat, G., Epidural Spinal Cord Stimulation: Anatomical and Electrical Properties of the Intraspinal Structures Relevant To Spinal Cord Stimulation and Clinical Correlations, *Neuromodul. Techn. Neur. Intell.*, 1998, vol. 1, n.º 2, p. 63. Durante la tESCS, la corriente eléctrica se extiende perpendicular a la columna vertebral con una alta densidad debajo del electrodo paravertebral. Véase Troni, Bianco, Moja y Dotta, anteriormente citado. Esta estimulación aparentemente activa las raíces dorsales sumergidas en el líquido cefalorraquídeo, pero no las neuronas de la médula espinal, que tienen una conductividad mucho menor. Véase Holsheimer, J., Computer Modeling of Spinal Cord Stimulation and Its Contribution to Therapeutic Efficacy, *Spinal Cord*, 1998, vol. 36, n.º 8, p. 531. Suponemos que, por consiguiente, la tESCS está implicada en la actividad a los aferentes de los grupos Ia y Ib con el mayor diámetro y, por lo tanto, el umbral más bajo, luego los aferentes del grupo II y las interneuronas espinales que median los reflejos polisinápticos. La presencia de componentes polisinápticos en los potenciales evocados en los músculos flexores (FIG. 1) confirma que participan en el SPG. Por lo tanto, podemos afirmar que la tESCS activa diferentes sistemas neuronales espinales; sin embargo, las raíces dorsales con sus proyecciones mono y polisinápticas a los núcleos motores son las principales entre ellas. Se desconoce la contribución de los componentes mono y polisinápticos en la formación del ritmo de ambulación causado por la tESCS.

En nuestros estudios, la estimulación de un solo pulso resultó en reflejos monosinápticos en la mayoría de los músculos de las piernas investigados. Sin embargo, los trenes electromiográficos provocados por tESCS continua que indujeron movimientos de pasos involuntarios no se formaron por la modulación de amplitud de los reflejos monosinápticos, como sucedió en ratas con lesión en la médula espinal y durante la estimulación epidural espinal de los pacientes. Véase Gerasimenko, Roy y Edgerton, anteriormente citado. Nuestros datos mostraron que la actividad dentro de los trenes electromiográficos no era dependiente del estímulo; es decir, los trenes de EMG no consistían en respuestas reflejas separadas. Se observaron trenes de EMG independientes de estímulos similares durante los movimientos involuntarios causados por la estimulación electromagnética de la médula espinal. Véase Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savokhin, Roy y Edgerton, anteriormente citado; Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton y Gerasimenko, anteriormente citado. Por el contrario, los movimientos de pasos evocados por la estimulación espinal epidural en ratas y pacientes con lesión en la médula espinal eran dependientes del estímulo. Véase Gerasimenko, Roy y Edgerton, anteriormente citado. En los músculos extensores, los trenes de EMG consistían principalmente en reflejos monosinápticos; en los músculos flexores, los reflejos polisinápticos dominaron en los trenes de EMG. Véase Gerasimenko, Y.P., Ichiyama, R.M., Lavrov, LA., Courtine, G. Cai, L., Zhong, H., Roy, R.R. y Edgerton, V. R., Epidural Spinal Cord Stimulation Plus Quipazine Administration Enable Stepping in Complete Spinal Adult Rats, *J Neurophysiol.*, 2007, vol. 98, p.2525; Minassian, K., Jilge, B., Rattay, F., Pinter, M.M., Binder, H., Gerstenbrand, F. y Dimitrijevic, M.R., SteppingLike Movements in Humans with Complete Spinal Cord Injury Induced by Epidural Stimulation of the Lumbar Cord: Electromyographic Study of Compound Muscle Action Potentials, *Spinal Cord* 2004, vol.42, p. 401. No está claro por qué la estimulación de la médula espinal cutánea única y, respectivamente, epidural única provoca los mismos reflejos monosinápticos en sujetos sanos y pacientes con lesión en la médula espinal; sin embargo, la estimulación continua provoca sus movimientos de pasos a través de diferentes mecanismos. Suponemos que, en sujetos sanos, la tESCS aumenta la excitabilidad de la red locomotora neuronal, al ser un desencadenante de su activación, de la misma manera que en el caso de movimientos de pasos inducidos por vibraciones. Véase Selionov, Ivanenko, Solopova y Gurfinkel', anteriormente citado. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para comprender en detalle cómo la tESCS provoca movimientos de pasos involuntarios.

Conclusiones

5 En este estudio, se ha descrito un nuevo acceso no invasivo a las redes neuronales de la columna vertebral locomotora en humanos mediante tESCS. Un diseño especial del estimulador, que generó pulsos bipolares rellenos con portadores de alta frecuencia, nos permitió estimular la médula espinal de forma relativamente indolora y provocar movimientos involuntarios similares a pasos. La importancia fundamental de nuestro estudio consiste en los nuevos datos en favor de la existencia de SPG en humanos y la evidencia de la posibilidad de controlar los SPG utilizando efectos no invasivos en las estructuras de la médula espinal. Esto abre buenas perspectivas para el uso generalizado de técnicas transcutáneas en la estimulación eléctrica de la médula espinal para estudiar los mecanismos subyacentes a la regulación del comportamiento locomotor en sujetos sanos y para la rehabilitación y recuperación motora de
10 pacientes después de lesiones de la médula espinal.

Se entiende que los ejemplos y las reivindicaciones descritas en el presente documento tienen fines únicamente ilustrativos y que se incluyen diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.
15

REIVINDICACIONES

1. Un agente neurofarmacéutico seleccionado entre el grupo que consiste en un fármaco serotoninérgico, un fármaco dopaminérgico, un fármaco noradrenérgico, un fármaco GABAérgico y un fármaco glicinérgico para su uso en un método de tratamiento neurológico mediante la inducción de actividad locomotora voluntaria en un mamífero con una lesión motora de la médula espinal o una lesión cerebral, comprendiendo dicho método la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tSCS) a dicho mamífero, en donde dicha estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal se aplica sobre las vértebras T11-T12 por vía paraespinal y comprende una señal de estimulación en el intervalo de 3 Hz a 100 Hz, en donde dicha señal de estimulación se rellena con una señal portadora de alta frecuencia que reduce la sensibilidad de los receptores del dolor en dicho mamífero y dicha estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal es eficaz para facilitar los movimientos voluntarios de dicho mamífero, en donde dicha estimulación tiene una intensidad que con dicha señal portadora de alta frecuencia no induce incomodidad y/o dolor en dicho sujeto.
2. El agente neurofarmacéutico para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho fármaco se selecciona del grupo que consiste en Bupiriona, 8-OHDPAT, Way 100.635, Quipazina, Ketanserina, SR 57227 A, Ondanesetrón, SB 269970, Metoxamina, Prazosina, Clonidina, Yohimbina, SKF-81297, SCH-23390, Quinpirol y Eticloprida.
3. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha estimulación transcutánea se aplica a una intensidad que varía de aproximadamente 10 mA a aproximadamente 150 mA, más preferentemente de aproximadamente 20 mA a aproximadamente 100 mA, aún más preferentemente de aproximadamente 30 o 40 mA a aproximadamente 70 mA u 80 mA.
4. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha estimulación transcutánea se aplica a una frecuencia que varía de aproximadamente 5 Hz a aproximadamente 80 Hz, más preferentemente de aproximadamente 5 Hz a aproximadamente 30 Hz o aproximadamente 40 Hz o aproximadamente 50 Hz.
5. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho mamífero tiene una lesión en la médula espinal clasificada clínicamente como motora completa.
6. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho mamífero tiene una lesión cerebral isquémica.
7. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha lesión cerebral isquémica es una lesión cerebral debida a un accidente cerebrovascular o un traumatismo agudo.
8. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho mamífero tiene una lesión cerebral neurodegenerativa.
9. El agente neurofarmacéutico para el uso de la reivindicación 8, en donde dicha lesión cerebral neurodegenerativa es una lesión cerebral asociada con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral primaria (ELP) y parálisis cerebral.
10. El agente neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha actividad locomotora comprende:
 - estar de pie, caminar, hablar, tragar o respirar;
 - un patrón motor de ambulación; y/o
 - sentarse o acostarse.
11. Un estimulador eléctrico, estando dicho estimulador configurado para producir estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tSCS) que induce actividad locomotora voluntaria en un mamífero con una lesión motora completa de la médula espinal o una lesión cerebral y es eficaz para facilitar los movimientos voluntarios de dicho mamífero, en donde dicho estimulador está configurado para producir una estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal paraespinalmente sobre las vértebras T11-T12 y una señal de estimulación que varía de 3 Hz a 100 Hz rellena con una señal portadora de alta frecuencia a una frecuencia e intensidad que reduce la sensibilidad de los receptores del dolor en dicho mamífero.
12. El estimulador eléctrico de la reivindicación 11, en donde:
 - dicha estimulación transcutánea se produce a una intensidad que varía de aproximadamente 10 mA a aproximadamente 150 mA, más preferentemente de aproximadamente 20 mA a aproximadamente 100 mA, aún más preferentemente de aproximadamente 30 o 40 mA a aproximadamente 70 mA u 80 mA y/o dicha estimulación transcutánea se produce a una frecuencia que varía de aproximadamente 5 Hz a aproximadamente 80 Hz, más

preferentemente de aproximadamente 5 Hz a aproximadamente 30 Hz, o aproximadamente 40 Hz, o aproximadamente 50 Hz.

13. El estimulador eléctrico de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en combinación con el agente
5 neurofarmacéutico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

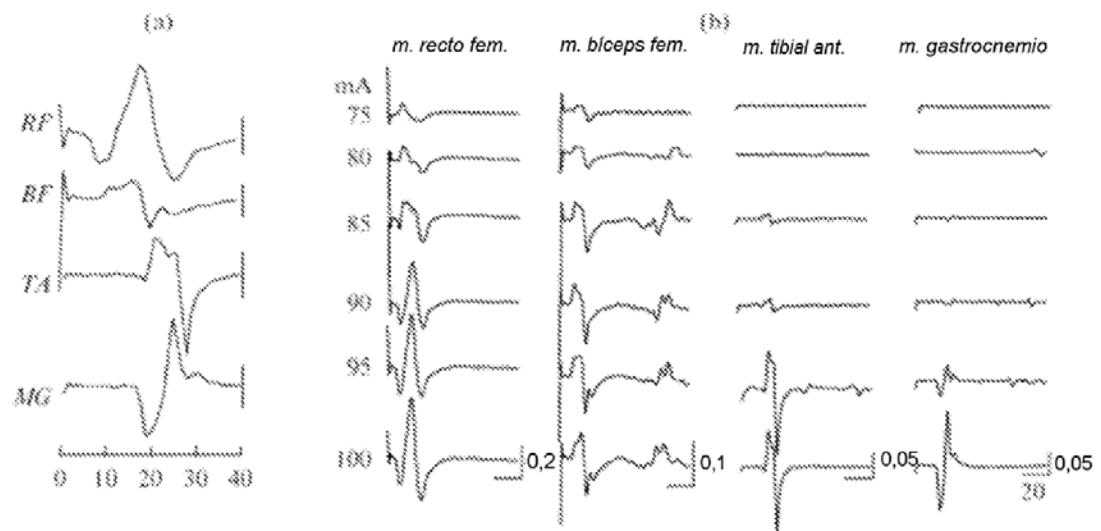


Fig. 1

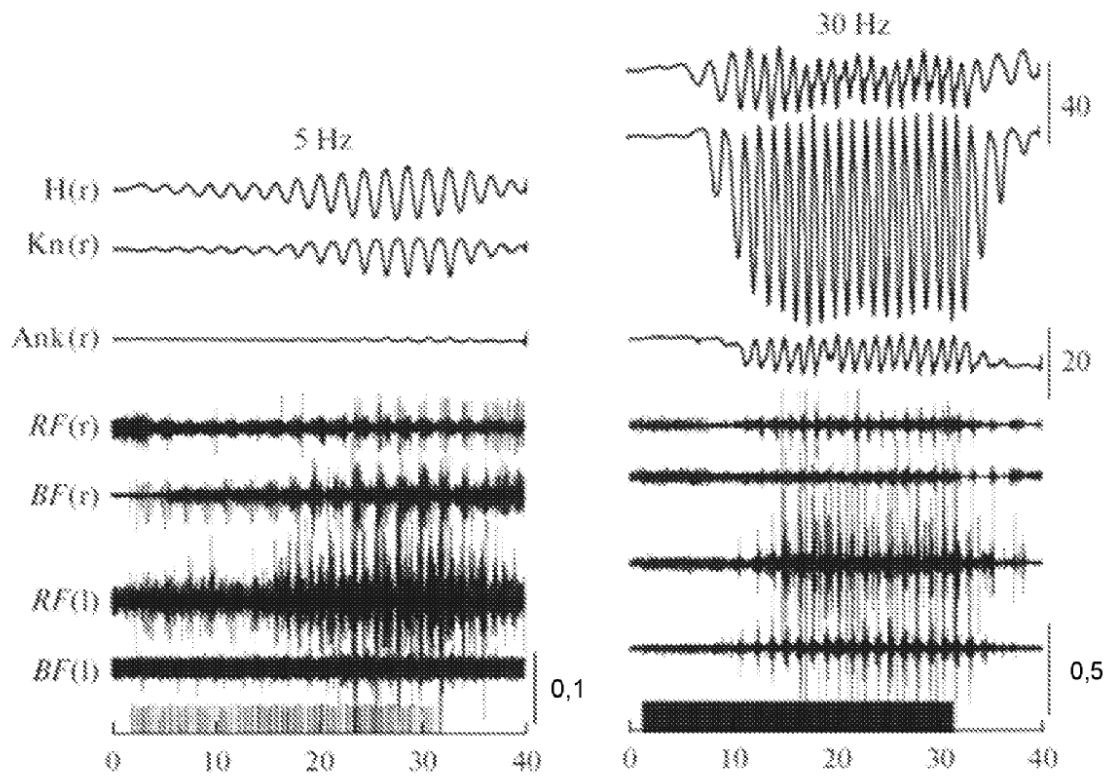


Fig. 2A

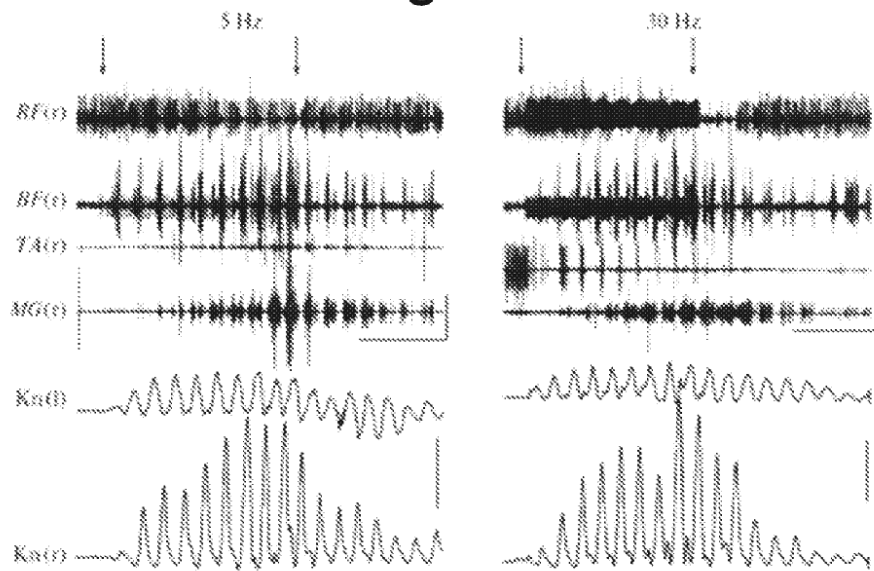


Fig. 2B

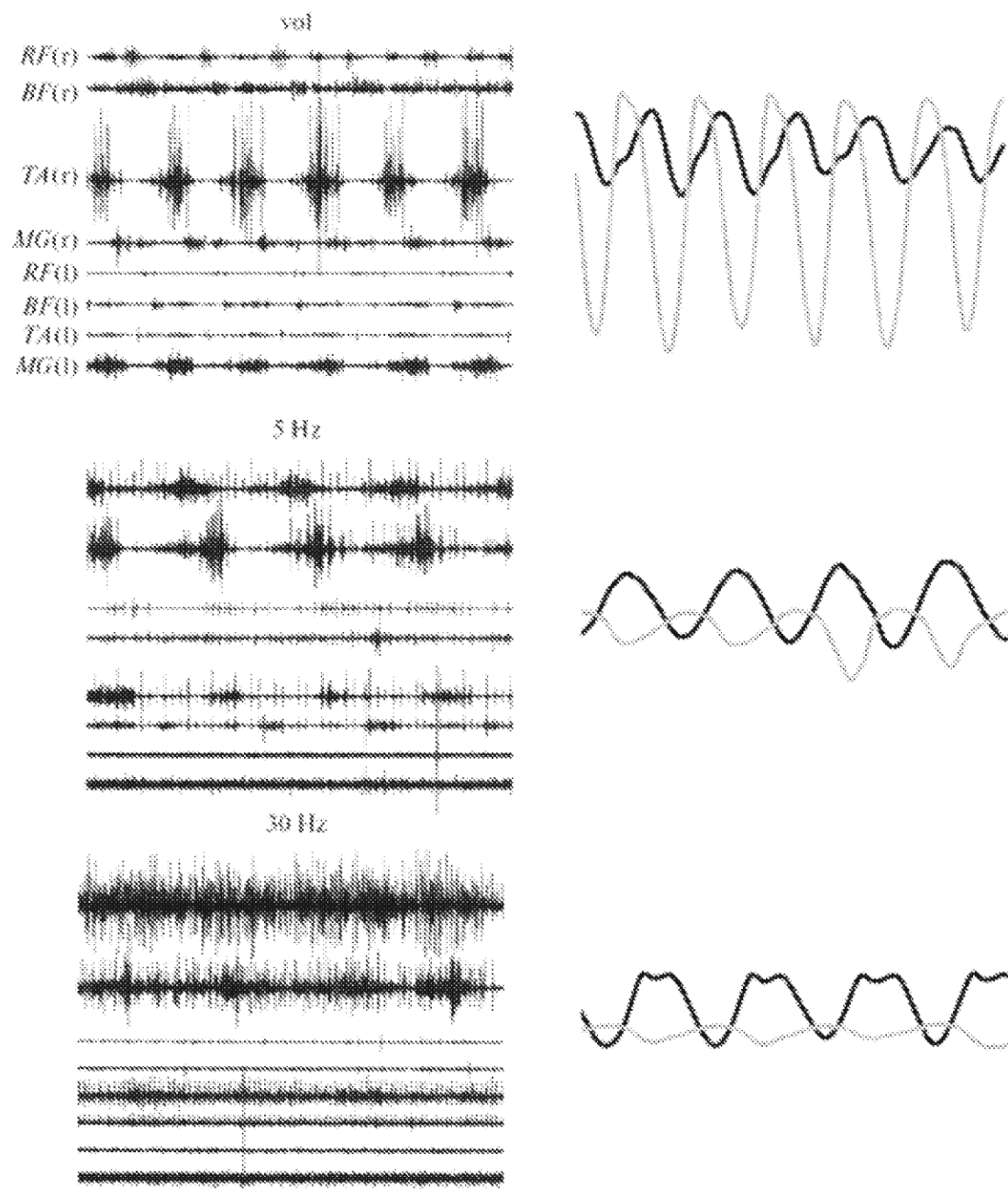


Fig. 3

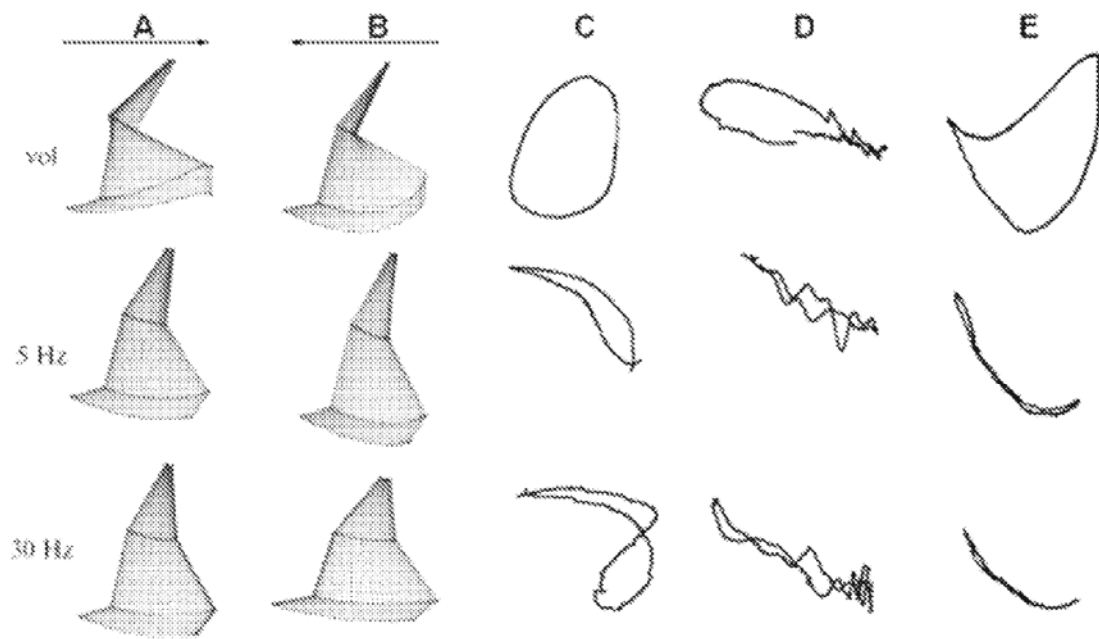


Fig. 4

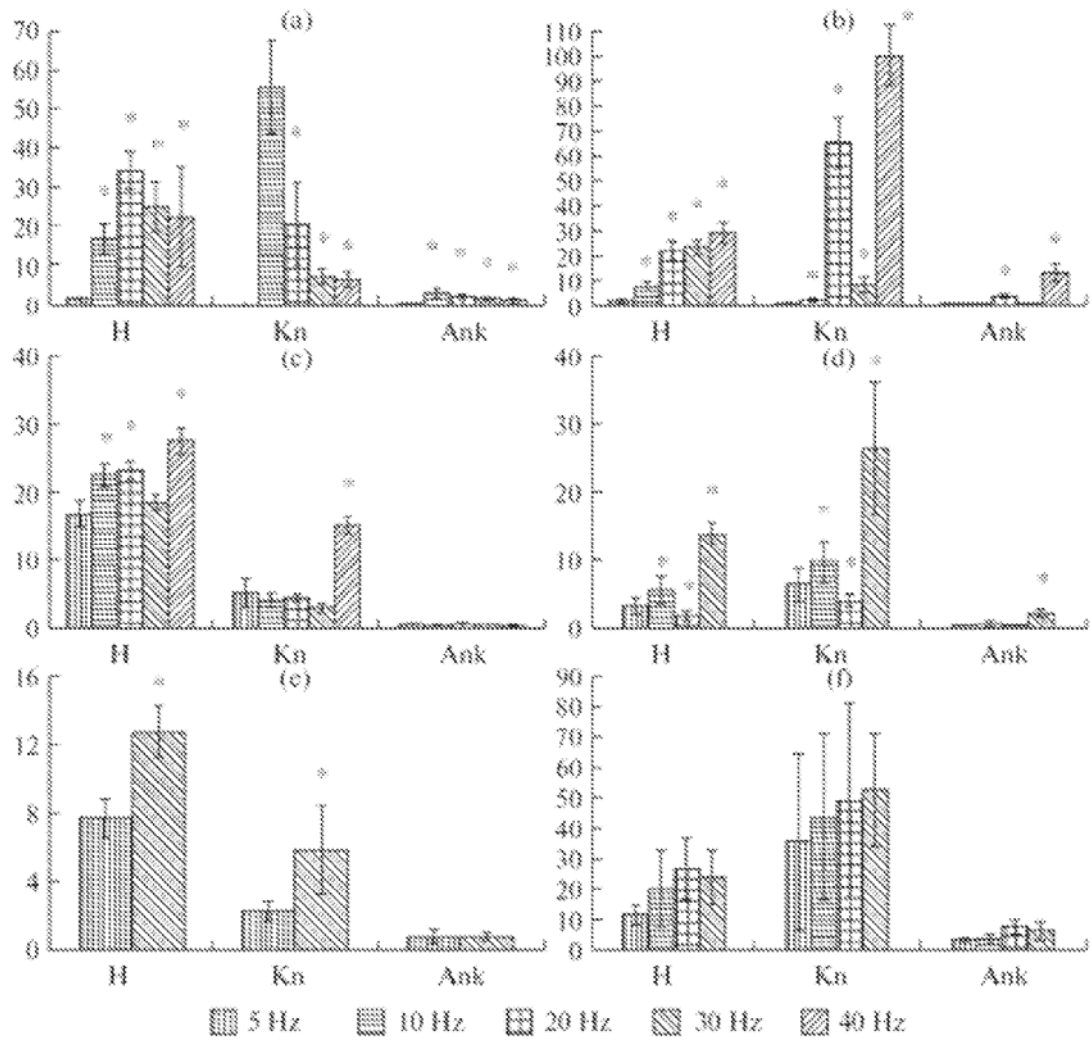


Fig. 5