

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 734**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2014 PCT/US2014/071959**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014 E 14872635 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3082947**

54 Título: **Sistemas de modulación de corriente continua transespinal campo**

30 Prioridad:

22.12.2013 US 201361919806 P

09.01.2014 US 201461925423 P

15.12.2014 US 201462092214 P

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

25.11.2019

73 Titular/es:

**RESEARCH FOUNDATION OF THE CITY
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)
230 W 41st St. No. 7
New York, NY 10036, US**

72 Inventor/es:

AHMED, ZAGHLOUL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 732 734 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

Sistemas de modulación de corriente continua transespinal campo

- 5 La presente invención se refiere a un aparato para modular la excitabilidad de la médula espinal para la regulación de órganos efectores, tal como la regulación del tono muscular y la regulación de las funciones sistémicas autónomas.

ANTECEDENTES

- 10 El sistema nervioso incluye el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), incluyendo este último el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso autónomo (SNA). El SNC incluye el cerebro y la médula espinal. La médula espinal es la vía de comunicación principal para señales entre el cuerpo y el cerebro. El SNP porta señales fuera del cerebro y la médula espinal por el resto del cuerpo, incluyendo portar señales motoras a músculos y portar realimentación de vuelta al cerebro, incluyendo señales de tacto y dolor de la piel. El SNS y el SNA se superponen al SNC y el SNP. Hay 31 pares de nervios espinales que surgen de los segmentos cervicales (8),
15 torácicos (12), lumbares (5), sacros (5) y coccígeo (1). Los nervios espinales contienen fibras tanto sensoriales como motoras. Los nervios eferentes (en contraposición a los nervios aferentes) son los nervios que conducen desde el sistema nervioso central a un órgano efector, y el flujo de salida neural eferente hace referencia a señales neurales del cerebro que se transmiten a través de rutas de la médula espinal a órganos efectores.

- 20 El SNS es la parte del sistema nervioso periférico asociada con el control voluntario del movimiento a través de los músculos esqueléticos. El SNA consiste en dos divisiones, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, y es responsable de regular las funciones corporales incluyendo frecuencia cardíaca, respiración, digestión, tono vesical, respuesta sexual y otras funciones. La activación del sistema nervioso simpático da como
25 resultado la preparación del cuerpo para situaciones estresantes o de emergencia, mientras que la activación del sistema nervioso parasimpático da como resultado conservación y restauración y controla los procedimientos corporales durante situaciones normales. El sistema nervioso autónomo incluye neuronas tanto sensoriales como motoras. Las neuronas preganglionares empiezan en el SNC y se proyectan hasta un ganglio en el cuerpo, donde conectan con las neuronas postganglionares que conectan con un órgano específico.

- 30 Hay muchas enfermedades y disfunciones asociadas con la regulación anormal de órganos efectores, que puede ser debida a perturbaciones en cualquier componente del sistema nervioso. Estos órganos efectores pueden ser músculos esqueléticos bajo el control voluntario, músculo liso bajo control autónomo u órganos y glándulas viscerales. Se ha desarrollado un enfoque novedoso para modular estos sistemas usando la estimulación por corriente continua
35 transespinal (tsDCS).

- Las anomalías del tono muscular están asociadas con muchas patologías neurológicas y pueden limitar gravemente la función y control motores. El tono muscular depende del nivel de excitabilidad de las motoneuronas e interneuronas espinales. Las anomalías del tono muscular pueden ser debidas a un tono disminuido (hipotono) o
40 un tono aumentado (hipertono). La hipotonía se observa comúnmente, por ejemplo, en pacientes con déficit cerebelosos y lesiones espinocerebelosas y en niños con retardo del desarrollo, incluyendo aquellos con síndrome de Down. La hipertonía se observa comúnmente, por ejemplo, en pacientes con parálisis cerebral, apoplejía, lesión de médula espinal (LME), lesión cerebral, esclerosis múltiple y numerosos otros trastornos neurológicos. La hipertonía incluye espasticidad y rigidez y se caracteriza por un aumento dependiente de la velocidad de los reflejos de
45 estiramiento tónicos y una actividad muscular aumentada durante el estiramiento pasivo. La espasticidad puede oscilar de moderada a grave y puede causar notables deterioros del movimiento funcional. Hay una necesidad sentida desde hace tiempo de una mejor capacidad de controlar y regular el tono muscular. La lesión de médula espinal es una indicación donde se ve a menudo un aumento del tono muscular.

- 50 Los aumentos en la excitabilidad de reflejos después de LME pueden estar causados por una serie de factores, incluyendo la excitabilidad aumentada de las motoneuronas espinales y los cambios en la fisiología y conectividad interneuronales. En general, después de LME, la excitación aumentada e inhibición reducida de los mecanismos que controlan las motoneuronas causan una generación anormal de fuerza, dando como resultado espasticidad. Los tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y físicos para gestionar la espasticidad tienen en el mejor de los casos
55 eficacia a corto plazo y se frustran por los efectos secundarios.

- Aparte de los trastornos de músculo esquelético, hay numerosos trastornos relacionados con la disfunción de cualquiera del sistema simpático o parasimpático que se han descrito. Se hace referencia a estos trastornos del SNA como disautonomías, y pueden deberse al fallo o desestabilización de cualquiera de las divisiones simpática o
60 parasimpática del SNA. Tales trastornos específicos incluyen disautonomía familiar, ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, síndrome de hipoventilación central congénita, síndrome de Holmes-Adie, atrofia sistémica múltiple, síndrome de Shy-Drager, síncope neuralmente mediado, hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia postural,

degeneración estriadonigral y síncope vasovagal. No existen actualmente tratamientos efectivos para estas disautonomías. Un enfoque novedoso a la neuromodulación autónoma no solo abriría nuevas opciones de tratamiento para estos pacientes, sino que posibilitaría aprovechar el sistema nervioso autónomo para modular la actividad de todos los sistemas orgánicos inervados autónomamente.

5 Sigue habiendo la necesidad de un procedimiento y aparato mejorados para la neuromodulación y regulación de órganos efectores.

RESUMEN

10 Se describen a continuación en la presente memoria un procedimiento y aparato mejorados para la neuromodulación y regulación de órganos efectores. La invención se define por la reivindicación 1, las realizaciones preferidas se definen por las reivindicaciones dependientes. Las realizaciones, aspectos y ejemplos adicionales descritos en la presente memoria, en particular procedimientos para neuromodulación, no forman parte de la invención y son solo con fines
15 ejemplares.

En una o más realizaciones, el sistema de estas enseñanzas incluye un primer componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación de un nervio asociado con un órgano efector diana y un segundo componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación por corriente continua espinal asociada con
20 la modulación de dicho órgano efector diana.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las realizaciones ilustrativas y adicionales anteriores se describen a continuación junto con los siguientes dibujos, donde se describen los componentes numerados específicamente y se apreciará que se describen por tanto en todas
25 las figuras de la descripción:

Figuras 1 y 2: Ilustran una realización de estas enseñanzas para regular el nervio mediano para resolver una mano en puño crónica y dedos con alto tono muscular.

30 Figura 3: Dispositivo de electrodo equilibrador de carga.

Figura 4: Muestra las asociaciones/combinaciones nerviosas principales para la colocación de electrodos en sujetos humanos, en prácticas ilustrativas de estas enseñanzas.

35 Figura 5: Muestra el tratamiento espinal a ciático o ciático a espinal para músculos inervados por el nervio ciático para regular negativa o positivamente el tono muscular en la pierna, dependiendo de la polaridad de la señal aplicada desde la fuente. La configuración mostrada en la figura 11 con cátodo espinal anódico es para regulación negativa.

40 Figura 6: Muestra un sistema regulador del tono muscular empaquetado en una práctica de estas enseñanzas.

Figuras 7-8: Muestran conjuntos de electrodos neurales fijados de electrodos especiales con cables en la práctica de realizaciones de estas enseñanzas.

45 Figura 9: Diagrama de bloques de una realización ilustrativa de estas enseñanzas.

Figuras 10A-B: Muestran un dispositivo de tsDCS vestibular de estas enseñanzas.

50 Figuras 11 y 12: Muestran representaciones del sistema nervioso autónomo y sitios de intervención.

Figura 13: Muestra la estrategia de neuromodulación para modular la función renal basándose en aumentar el tono parasimpático.

55 Figura 14: Muestra una realización ilustrativa para tratar anomalías del tono muscular de vejiga en una práctica de estas enseñanzas que proporciona un dispositivo de estimulación en una carcasa como regulador del tono muscular vestibular para estimulaciones no invasivas en la práctica de realizaciones de estas enseñanzas, o como un estimulador implantable.

60 Figura 15: Muestra la estrategia de neuromodulación para modular la función renal basándose en disminuir el tono simpático.

Figura 16: Muestra la estrategia de neuromodulación para modular la función renal basándose en aumentar el

tono simpático.

Figura 17: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en aumentar el tono parasimpático.

5

Figura 18: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en inhibir los eferentes somáticos.

Figura 19: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en estimular los aferentes sensoriales.

10

Figura 20: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en disminuir el tono parasimpático.

Figura 21: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en estimular los eferentes somáticos.

15

Figura 22: Muestra la estrategia de neuromodulación para aumentar la peristalsis y secreciones GI basándose en disminuir el tono simpático. La tsDCS se muestra solo a nivel de L2, pero se extiende por todos los niveles espinales relevantes del órgano efector al que se orienta. La estimulación de fibras postganglionares se muestra solo de plexo distal a hipogástrico, pero como alternativa incluye fibras distales al ganglio celiaco y GMS.

20

Figura 23: Muestra la estrategia de neuromodulación para aumentar la peristalsis y secreciones GI basándose en aumentar el tono parasimpático.

25

Figura 24: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en aumentar el tono simpático.

Figura 25: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en disminuir el tono parasimpático.

30

Figura 26: Muestra la estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en estimular los eferentes somáticos.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción no ha de tomarse en un sentido limitante, sino que se hace simplemente con el fin de ilustrar los principios generales de estas enseñanzas, puesto que el alcance de estas enseñanzas se define mejor por las reivindicaciones adjuntas.

40

Como se usa en la presente memoria, las formas singulares «un», «una» y «el/la» incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Definiciones

45

Las siguientes definiciones pertenecen a la presente descripción, con el entendimiento de que pueden modificarse por el contexto de uso. Con fines de enseñanza de las presentes enseñanzas:

El término «nervios» puede hacer referencia en la presente memoria a incluir nervios, neuronas, neuronas motoras e interneuronas y similares, y se hace referencia generalmente en la presente memoria como «nervios» o «neuronas»;

50

Los términos o conceptos de estimulación nerviosa y estimulación neural se usan libre e intercambiamente para describir aplicaciones de estimulación de las enseñanzas.

Los términos neuromodulación, modulación, estimulación y regulación se usan intercambiamente como equivalentes con los fines de esta descripción e indican un efecto impuesto sobre una diana en la práctica de las presentes enseñanzas.

55

Los términos disfunción, trastorno, defecto y anormalidad se usan intercambiamente como equivalentes con los fines de esta descripción e indican el concepto de afecciones médicamente reconocidas adecuadas para intervención médica.

60

El término órgano efector hace referencia a un órgano enervado neuralmente que produce un efecto en respuesta a la estimulación nerviosa. Los músculos se incluyen dentro de tal definición con los fines de esta descripción. Los efectos de la estimulación de las presentes enseñanzas sobre un órgano efector o músculo pueden discutirse intercambiamente con fines de discusión inclusiva de las presentes enseñanzas.

5

El término «estimulación», como se usa en la presente memoria, hace referencia a la excitación o inhibición de fibras nerviosas, a las que se hace referencia también como regulación positiva o regulación negativa.

10 El término «estimulación eléctrica», como se usa aquí, hace referencia a la producción o introducción de corriente en un nervio espinal, neurona, circuito o ruta, aplicando un voltaje o bien induciendo magnéticamente una corriente.

Se describen a continuación en la presente memoria un procedimiento y aparato mejorados para neuromodulación y regulación de órganos efectores.

15 En una o más realizaciones, el sistema de estas enseñanzas incluye un primer componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación de un nervio asociado con un órgano efector diana y un segundo componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación por corriente continua espinal asociada con la modulación de dicho órgano efector diana.

20 En un aspecto, una realización del sistema de estas enseñanzas incluye también un componente controlador configurado para controlar simultáneamente el intervalo de corriente suministrado por el primer y segundo componentes de estimulación.

25 En un aspecto, el primer componente de estimulación incluye una primera fuente eléctrica con terminales positivos y negativos que proporciona corriente de estimulación a electrodos de estimulación, incluyendo dos electrodos dispuestos para estimulación de un nervio asociado con un órgano efector diana; un electrodo conectado operativamente con el terminal positivo y otro electrodo conectado operativamente con el terminal negativo; estando cada uno de los dos electrodos aislado eléctricamente del otro de los dos electrodos. En una realización, los dos electrodos están localizados no invasivamente y son electrodos de superficie de la piel. En otra realización, los dos
30 electrodos son electrodos implantados. En un aspecto, la primera fuente eléctrica está también implantada y el componente controlador está conectado operativamente con la primera fuente eléctrica por una conexión inalámbrica.

35 En un aspecto, el segundo componente de estimulación incluye una segunda fuente eléctrica que tiene un segundo terminal positivo y un segundo terminal negativo, un primer electrodo dispuesto para colocar en una localización de la médula espinal y un segundo electrodo dispuesto para colocar en una localización seleccionada de entre otra localización en la columna vertebral o una localización distal de la columna. Uno del primer y segundo electrodos está conectado operativamente con el segundo terminal positivo y otro del primer y segundo electrodos está conectado operativamente con el segundo terminal negativo.

40 En una realización, la primera y segunda fuentes eléctricas son la misma fuente. En otra realización, la primera y segunda fuentes eléctricas y el componente de control están localizados en una carcasa vestible. En una realización, la fuente es una fuente de CC. Debería señalarse que las realizaciones en que la primera fuente eléctrica es una fuente por pulsos, tal como una fuente de CC por pulsos, están también dentro del alcance de estas enseñanzas. Aunque se usan menos frecuentemente, las realizaciones en que la fuente es una fuente de CA por pulsos están
45 también dentro del alcance de estas enseñanzas.

Muchas anomalías y disfunciones están asociadas con la regulación de órganos efectores, que pueden estar basadas en perturbaciones en el sistema nervioso. La gestión de tales anomalías por regulación de órganos efectores, incluyendo la regulación de anomalías del tono muscular, es un reto importante y a veces insuperable.

50 Las realizaciones de las presentes enseñanzas están dirigidas a satisfacer la necesidad de sistemas de estimulación que utilizan neuromodulación mejorada para controlar anomalías asociadas con órganos efectores en seres vertebrados.

55 Las realizaciones de las presentes enseñanzas presentan aplicaciones de estimulación por corriente continua (DCS) en la médula espinal y en diversas realizaciones se incluye la estimulación de un nervio asociado. Tal nervio asociado puede incluir un nervio asociado con un órgano efector particular para modular el control del mismo, o puede ser un nervio periférico asociado con un músculo para modular el control del mismo.

60 La estimulación por corriente continua transespinal (tsDCS) modula nervios, neuronas, circuitos y rutas espinales. Las realizaciones de las presentes enseñanzas incluyen tsDCS apareada con un segundo conjunto de estimulación neural apartado de la localización de la estimulación espinal de tsDCS, y en ese sentido separado o periférico o distal de la localización de la estimulación espinal, y se hace referencia por lo tanto en la presente memoria como una DCS no

espinal o periférica (pDCS) para afectar una parte del cuerpo asociada. La segunda estimulación incluye la estimulación por energía aplicada de un nervio asociado con una parte del cuerpo diana, tal como un nervio a un órgano efector, un nervio periférico a un músculo diana u otro nervio de interés, para conseguir un resultado clínico particular asociado con la parte del cuerpo diana. Una parte del cuerpo diana puede incluir cualquier parte del cuerpo

5 que tenga un nervio asociado cuya estimulación pueda modular una función asociada. Como tal, la referencia en la presente memoria a SNP y nervios periféricos se entenderá como referencia a un subconjunto de los sistemas y nervios asociados con la aplicación de estimulación pDCS según las presentes enseñanzas. Por tanto, los nervios fuera del SNP y periféricos o distales a la médula espinal están dentro del término pDCS.

10 En una realización de estas presentes enseñanzas, la estimulación espinal se suministra como una tsDCS de corriente constante no variable (p. ej., no variable en el tiempo). En realizaciones de estas presentes enseñanzas, la estimulación tsDCS y pDCS se suministran como estimulaciones por corriente continua constante no variable.

En realizaciones de las presentes enseñanzas, los sistemas están configurados para regulación positiva y/o regulación negativa de órganos efectores diana para actividad mejorada. En una realización ilustrativa, la presente enseñanza

15 está configurada para proporcionar regulación negativa del tono muscular para reducir la espasticidad o regulación positiva del tono muscular para reducir la flacidez. Las realizaciones de las presentes enseñanzas para tratar hipertonia y reducir el tono muscular presentan tsDCS anódica y pDCS catódica, generadas por cooperación del ánodo de un circuito de estimulación por corriente continua espinal y el cátodo de un circuito de estimulación por corriente

20 continua de nervio periférico de las presentes enseñanzas («médula a nervio»). Las realizaciones de las presentes enseñanzas para tratar hipotonía y aumentar el tono muscular presentan pDCS anódica y tsDCS catódica, generadas por cooperación del ánodo de un circuito de estimulación por corriente continua de nervio periférico y el cátodo de un circuito de estimulación por corriente continua espinal de las presentes enseñanzas («nervio a médula»).

25 En las prácticas de las presentes enseñanzas, se enseña la aplicación de señales positivas y negativas para definir circuitos eléctricos de corriente continua para estimulación de un nervio asociado con un órgano efector que tiene una anomalía asociada con el mismo, y para estimulación de una localización en la médula espinal, tal como en nervios de una localización de ampliación espinal que está asociada neuralmente con ese nervio y órgano, definiendo por

30 tanto una ruta neural de interés. En las prácticas de las presentes enseñanzas, si una parte del cuerpo particular tiene una anomalía neurológica, entonces puede estimularse un nervio asociado para regular la actividad de tal parte del cuerpo. En una realización, se establece un circuito de estimulación espinal colocando un electrodo de estimulación espinal en una localización espinal adyacente al nervio espinal seleccionado que comunica a través de la ruta neural conectora con un nervio asociado con la regulación de dicha parte del cuerpo, teniendo el circuito de estimulación espinal un electrodo de referencia colocado anterior a la médula.

35 En una de tales realizaciones, se establece también un circuito de estimulación neural en un nervio periférico (es decir, no espinal) asociado con la regulación de esa parte del cuerpo, comunicando normalmente tal nervio a través de la ruta neural conectora con ese nervio espinal seleccionado. Se localizan un par de electrodos sobre una sección de tal nervio periférico, estando un primer electrodo proximal a la médula y estando un segundo electrodo relativamente

40 distal a la médula respecto a esa ruta neural. En diversas realizaciones, esta matriz de electrodos se proporciona como dispositivo de electrodo equilibrante de carga, que incluye un primer electrodo y un segundo electrodo desplegados como electrodos aislados sobre un sustrato flexible y teniendo superficies de electrodo expuestas y configurados para colocarse o fijarse sobre una sección del nervio diana asociado con el órgano efector de interés para polarización de la sección nerviosa. Por tanto, el primer y segundo electrodos son cualquiera de ánodo o cátodo

45 y cooperan como polos opuestos del circuito de estimulación neural para suministrar la estimulación por corriente continua periférica no espinal pDCS de las presentes enseñanzas.

El electrodo de estimulación espinal y el electrodo de referencia espinal son cualquiera de ánodo o cátodo y cooperan como polos opuestos del circuito de estimulación espinal. La interacción de un par de polos proximales entre esos dos

50 circuitos, espinal y periférico, como ánodo y cátodo establece un tercer circuito de polarización resultante de estas enseñanzas para modular el nivel de excitabilidad de motoneuronas e interneuronas espinales que abordará la anomalía neurológica de interés, tal como, por ejemplo, para la regulación del tono muscular.

Estos circuitos de estimulación tienen un flujo de corriente direccional entre los polos positivo y negativo, es decir,

55 entre los electrodos definitorios. Es la interacción entre los polos respectivos de estos circuitos de estimulación lo que produce el flujo de corriente polarizante deseada del tercer circuito.

En la práctica de estas enseñanzas, el flujo de corriente polarizante del circuito de polarización resultante se define entre un ánodo y cátodo respectivos de un circuito de estimulación espinal y un circuito de estimulación neural, para

60 polarizar neuronas, motoneuronas e interneuronas a lo largo de la ruta neural conectora entre tal localización espinal y el nervio diana, p. ej. un nervio periférico. En realizaciones de las presentes enseñanzas, el circuito de polarización resultante se define por: (1) el flujo de corriente continua de médula espinal a nervio, médula a nervio, ánodo a cátodo,

inhibe las neuronas e interneuronas motoras espinales, regulando negativamente por ello el nervio de interés y reduciendo el tono muscular en el músculo de interés; o (2) el flujo de corriente continua en dirección opuesta de nervio a médula espinal, nervio a médula, cátodo a ánodo, excita las neuronas motoras e interneuronas espinales, regulando positivamente por ello el nervio de interés y aumentando el tono muscular en el músculo de interés. La intensidad de corriente está restringida a ser mayor o igual en el circuito de estimulación espinal frente al circuito de estimulación neural.

Las prácticas de estas enseñanzas demuestran unos efectos marcados de la DCS sobre la función de órganos efectores, incluyendo la regulación del tono muscular. Las anomalías del tono muscular repercuten en el tratamiento de muchas afecciones neurológicas y limitan gravemente la recuperación del control motor. El tono muscular depende del nivel de excitabilidad de las motoneuronas e interneuronas espinales. En ratones de control y ratones con lesiones de médula espinal con espasticidad, la DCS de médula a ciático reducía las respuestas de nervio y músculo inducidas por estiramiento transitorias y estacionarias. La DCS de ciático a médula causaba efectos contrarios. Estos hallazgos proporcionan la primera evidencia directa de que la DCS transespinal puede alterar el tono muscular y demuestran que este enfoque puede reducir tanto la hipotonía como la hipertonía. Se han encontrado efectos similares en seres humanos.

Se ha mostrado que la estimulación anódica de la superficie dorsal de la médula espinal disminuye la excitabilidad espinal, mientras que la estimulación catódica aumenta la excitabilidad, y se ha mostrado que la estimulación por corriente continua transespinal (tsDCS) modula la excitabilidad de neuronas espinales y que la tsDCS modula la excitabilidad de fibras aferentes primarias a través de sus terminales presinápticas. Estos hallazgos de las enseñanzas descritas actualmente posibilitan aplicaciones de DCS transespinal clínicas para tratar trastornos de órganos efectores y músculos. En una práctica de estas enseñanzas, se tratan trastornos del equilibrio de excitación-inhibición maladaptativos, demostrando una reducción sustancial de la espasticidad.

Las presentes enseñanzas se han demostrado en mamíferos, incluyendo ratones y seres humanos. Significativamente para aplicación terapéutica humana, se trató un niño de seis años con manos en puño crónicas, diagnosticado con parálisis cerebral espástica, en la práctica de estas enseñanzas. Después de 10 minutos de estimulación en la práctica de las enseñanzas en la mano derecha, se redujeron un tono muscular excepcionalmente alto y la espasticidad y se abrió la mano en puño. El resultado ha sido persistente. En una segunda sesión, después de 10 minutos de estimulación en la práctica de estas enseñanzas en la mano izquierda, se redujeron un tono muscular excepcionalmente alto y la espasticidad y se abrió también la mano en puño. El resultado ha sido también persistente.

Se muestran los grupos musculares comunes que pueden tratarse en la práctica de estas enseñanzas, junto con la caracterización de tratamientos alternativos, en la tabla 1 adjunta. Esta es una muestra de

grupos musculares y partes del cuerpo que pueden tratarse en la práctica de estas enseñanzas.

Tabla 1: Observaciones del comportamiento en pacientes con lesiones del SNC que producen espasticidad

Miembros superiores	
Hombro aducido/rotado internamente	Muñeca flexionada
Músculo pectoral mayor	Músculo flexor radial corto del carpo
Músculo dorsal ancho	Músculos flexores extrínsecos de los dedos
Músculo redondo mayor	Puño apretado
Músculo subescapular	Diversos fascículos musculares del FPD
Codo flexionado	Diversos fascículos musculares del FSD
Músculo braquiorradial	Mano intrínseca plus
Bíceps	Músculo interóseo dorsal
Músculo braquial	Deformidad de pulgar en palma
Antebrazo pronado	Músculo aductor del pulgar
Músculo pronador cuadrado	Grupo tenar
Músculo pronador redondo	Músculo flexor largo del pulgar
Miembros inferiores	

Pie equinovaro	Rodilla flexionada (con dedos encorvados o dedos en garra)
	Tendones mediales
Músculo gastrocnemio medial	Tendones laterales
Tendones laterales	Músculo cuádriceps femoral
Músculo sóleo	Músculo gastrocnemio
Músculo tibial posterior	Muslos aducidos
Músculo tibial anterior	Músculo aductor largo
Músculo extensor largo del dedo gordo	Músculo aductor mayor
Músculos flexores largos de los dedos	Músculo grácil
Músculo peroneo largo	Músculo iliopsoas (débil)
Pie valgo	Músculo pectíneo (débil)
Músculo peroneo largo y corto	Cadera flexionada
Músculo gastrocnemio	Músculo recto femoral
Músculo sóleo	Músculo ilopsoas
Músculo tibial anterior (débil)	Músculo pectíneo
Músculos flexores largos de los dedos (débiles)	Músculo aductor largo
Dedo estriatal (dedo pulgar del autoestopista)	Músculo aductor corto (débil)
Músculo extensor largo del dedo gordo	Músculo glúteo mayor (débil)
Rodilla rígida (extendida)	
Músculo glúteo mayor	
Músculo recto femoral	
Músculo vasto lateral	
Músculo vasto medial	
Músculo vasto intermedio	
Tendones	
Músculo gastrocnemio	
Músculo iliopsoas (débil)	

Se muestran las opciones de tratamiento farmacológico, efectos secundarios y opciones quirúrgicas en las

Tablas 2, 3 y 4.

5

Tabla 2: Tratamiento farmacológico de la espasticidad usando fármacos de acción central y efectividad en diversas poblaciones de pacientes

	EM	LME	Apoplejía	LCT	PC	Comentarios
Dantroleno	+	+	++		+	Fuerza insignificante, cognitivamente frágil
Baclofeno (oral)	++	+	+/-			
Tizanidina	++	+	+			
DIAZEPAM	+	+	+/-		+	Administración nocturna

Clorazepato	+		+			
Ketazolam		+		+	+	
Clonazepam	¿+?					Administración nocturna
Piracetam mejorado					+	Función manual y deambulación mejoradas
Progabida		+				
Clonidina		¿+?				
Ciproheptadina	¿+?	¿+?				
Timoxamina (IV)	+	+				¿Preparación para sesiones de TF?
Orfenadrina (IV)		+				Reflejos flexores reducidos
Baclofeno (intratecal)	+	+		¿+?	¿+?	

Tabla 3: Efectos secundarios de fármacos usados comúnmente para tratar la espasticidad

	disminuida de deambulación Velocidad	muscular Debilidad	Sedación	Otros	Precauciones
Dantroleno	+	+		Hepatotoxicidad	Monitorizar las funciones hepáticas
Baclofeno (oral)	+	+	+	Dificultad en el control de convulsiones	
Tizanidina		+/-	+	Boca seca, función hepática	Monitorizar la función hepática
Diazepam	+		++	Cognitivos	
Clorazepato			+/-		
Ketazolam			+		
Clonazepam			++		
Piracetam				Náuseas	
Progabida		0	+	Hepatotoxicidad	Monitorizar la función hepática
Clonidina				Depresión, hipotensión	Monitorizar la presión sanguínea
Ciproheptadina		+	+	Boca seca	
Timoxamina (IV)				Riesgo de hipotensión	
Orfenadrina (IV)		0	0		
Baclofeno (intratecal)	+	+	+	Control de convulsiones Disfunción de	

				bombeo	
--	--	--	--	--------	--

Tabla 4: Procedimientos quirúrgicos usados en el tratamiento de la espasticidad

Procedimiento	Diana	Resultados
Encefalotomía estereotáctica	Globo pálido	Variables a malos
	talámicos ventrolaterales	
	Núcleos	
	Cerebelo	
Estimulación cerebelosa	Cerebelo	Malos
Mielotomía longitudinal	Cono medular	Variables
Rizotomía posterior cervical	C1-C3	Ligeras mejoras
		Potencial significativo de complicaciones
Rizotomía posterior selectiva	Raíces seleccionadas de L2-S2	Variables, prometedores
Neurectomía	Nervios implicados	Variables, alta recurrencia, posibilidad de disestesias permanentes dolorosas
Alargamiento, liberación o transferencia de tendones,	Músculo contraído o espástico	Variables, pero generalmente efectivos

Las realizaciones de las presentes enseñanzas proporcionan un procedimiento y aparato para el control y la modulación de la actividad de órganos efectores, tal como la modulación del tono muscular mediante aplicaciones duales de estimulación por corriente continua: estimulación por corriente continua transespinal tsDCS en la médula espinal acoplada con otra estimulación por corriente continua pDCS en una localización periférica y nervio asociado con el tratamiento de una anomalía. En las prácticas de las enseñanzas actualmente descritas, la DCS dual simultánea afecta a órganos efectores al modular la excitabilidad de la médula espinal, donde estas enseñanzas modulan el nivel de actividad de fondo del conjunto de motoneuronas para cambiar el umbral de disparo de las motoneuronas.

Las presentes enseñanzas satisfacen la necesidad sentida desde hace tiempo de un procedimiento y aparato mejorados para posibilitar la restauración de las funciones de órganos efectores y la regulación del tono muscular. En un aspecto de las enseñanzas, un sistema de neuromodulación incluye dos fuentes de DCS constante para la provisión simultánea de estimulación aplicada independientemente a la médula y a un nervio o nervios asociados con una diana para tratar. Se describe un procedimiento y aparato para modular la excitabilidad de la médula espinal, incluyendo el uso de modulación tsDCS de la excitabilidad de la médula espinal acoplada con pDCS (presentando esta última preferentemente un segmento de nervio polarizado conseguido con un dispositivo de electrodo equilibrante de carga de estas enseñanzas). En una realización de estas enseñanzas, se proporcionan una tsDCS transespinal y pDCS periférica simultáneas para regulación positiva o negativa de diversas funciones de interés de órganos efectores.

Realizaciones

El presente trabajo demuestra los efectos de la estimulación por corriente continua transespinal de ciático a médula o de médula a ciático sobre anomalías fisiológicas y patológicas en el tratamiento de órganos efectores tales como en la regulación del tono muscular. Globalmente, estos resultados muestran que la DCS afecta al tono muscular al modular la excitabilidad de la médula espinal y que la estimulación simultánea con la tsDCS actualmente descrita combinada con pDCS resuelve la disfunción de tono muscular con efecto a largo plazo. Esto tiene un valor clínico sustancial en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos de órganos efectores.

Las realizaciones de las presentes enseñanzas utilizan circuitos especiales: El primer circuito implica un flujo de corriente entre un electrodo de superficie cutánea colocado por encima de la médula espinal y un electrodo de referencia, este último en piel abdominal u otra área no neural, para el suministro de tsDCS. En la práctica de estas enseñanzas, esta ruta actual fomenta la inhibición con un electrodo espinal anódico y un electrodo abdominal catódico o la excitación, cuando se invierten estas polaridades y la corriente

fluye en dirección inversa. Típicamente, y en comparación con la ruta de corriente del nervio periférico, es necesaria una intensidad de corriente relativamente mayor en la ruta de corriente espinal-abdominal para tener efectos consistentes sobre las neuronas motoras e interneuronas espinales. La necesidad de mayores intensidades de corriente en la médula espinal podría ser debida al mayor volumen conductor y a la distancia relativamente mayor entre la médula espinal y el electrodo. Este circuito puede usarse para suministrar tsDCS sin otra estimulación. Sin embargo, el segundo circuito suministra estimulación por corriente continua a músculo periférico, pDCS, y junto con tsDCS, se consiguen efectos a largo plazo en la neuromodulación espinal.

Con respecto al tratamiento del tono muscular, se encuentran y adaptan resultados que muestran: (1) los cambios locales en la excitabilidad del segmento de nervio distal (p. ej. ciático) no son un factor en la acción de la DCS transespinal, sin embargo, (2) los cambios de excitabilidad en el segmento de nervio proximal (p. ej., ciático) son un factor crítico en la modulación de cambios del tono muscular inducidos por DCS. Esto se apoya por el hallazgo de que la aplicación de corriente a solo un circuito nervioso (p. ej., ciático) o un circuito abdominal no tenía efecto sobre el tono muscular; se requiere la estimulación simultánea de ambos circuitos para cambiar el tono muscular en la práctica de estas enseñanzas.

Los presentes resultados son la primera demostración de alteraciones inducidas por DCS transespinal en el tono muscular, y tienen grandes aplicaciones clínicas. La DCS transespinal puede aplicarse no invasivamente a seres humanos para tratar o gestionar diversas anomalías del tono muscular. Además, la tsDCS puede aplicarse mediante electrodos implantables para gestionar afecciones graves (p. ej., vejiga disfuncional, esfínter anal disfuncional y muchas otras) usando un sistema de estimulación de mesa, vestible o implantable de estas enseñanzas. Además, puesto que la DCS de espinal a ciático puede aumentar el tono muscular, tiene el potencial de amplificar el tono muscular en condiciones en que el tono muscular es anormalmente bajo (p. ej., pacientes con déficit cerebelosos, lesiones espinocerebelosas y en niños con retardo del desarrollo, incluyendo aquellos con síndrome de Down).

Se proporcionan a continuación realizaciones ilustrativas y preferidas adicionales de estas enseñanzas que muestran la modulación por tsDCS de la excitabilidad de la médula ósea para la regulación del tono muscular, procedimientos y aparatos, para uso en mamíferos. Las realizaciones de estas enseñanzas posibilitan el tratamiento de mamíferos, especialmente seres humanos, no invasivamente o con el uso de un implante, para conseguir el resultado clínico deseado de órganos efectores y músculos bien regulados. En aplicaciones, las tsDCS + pDCS de espinal a nerviosa (positiva a negativa) o de nerviosa a espinal (positiva a negativa), modulan la excitabilidad y actividad de neuronas espinales, negativa o positivamente, como se indica respectivamente.

Las presentes enseñanzas enseñan que las aplicaciones de DCS transepitelial afectan al tono muscular al modular la excitabilidad de la médula espinal y se aplican en el tratamiento de seres vivos, tanto en aplicaciones humanas como veterinarias. Las prácticas de las presentes enseñanzas tratan afecciones hipertónicas o hipotónicas. En una práctica ilustrativa de las presentes enseñanzas, se trata una mano espástica, en pacientes que tienen parálisis cerebral espástica, por regulación negativa del alto tono muscular. En otra práctica, se tratan músculos débiles tales como de los miembros inferiores en pacientes con síndrome de Down mediante regulación positiva del tono muscular. Estos son ejemplos a modo de ilustración y no a modo de limitación del alcance de estas enseñanzas.

Las figuras 1-2 muestran una realización de las presentes enseñanzas que proporciona un dispositivo regulador de órgano efector 10 que tiene un circuito de estimulación de tsDCS-pDCS 11 para modular la excitabilidad de la médula espinal. El circuito 11 se acciona por la fuente de CC constante variable S en las entradas S1 y S2 (internas al sistema o de una fuente de alimentación externa). Dependiendo de la dirección deseada del flujo de corriente, S1 y S2 son positivas o negativas. Para una configuración de regulación negativa del tono muscular del dispositivo 10, la fuente S1 y el electrodo espinal 20 son positivos y la fuente S2 y el electrodo de nervio distal proximal 26 son negativos. Para una configuración de regulación positiva del dispositivo, se conmuta la fuente S consiguientemente para aplicar CC con S1 negativa y S2 positiva, y por tanto el electrodo espinal sería catódico y el electrodo de nervio proximal anódico. Esta conmutación puede lograrse interna o externamente al dispositivo 10, aunque se prefiere que todas las fuentes de electrodo se conmuten interna y simultáneamente, para evitar que se presenten combinaciones indeseadas de polaridades a los electrodos.

Se apreciará que, en diversas realizaciones de esta descripción, se muestra un circuito de modulación que tiene la nomenclatura a1, c1, a2, c2, indicando las ramas anódicas y catódicas específicas como se aplicarían a la realización de regulación negativa espinal anódica y nerviosa catódica. Más específicamente, en la figura 1, esto sería correcto

cuando la entrada S1 fuera positiva y S2 fuera negativa, sin embargo, esto es materia de ilustración y no materia de limitación de la descripción, y la inversión de S1 y S2 convertiría el mismo circuito en nervioso anódico y espinal catódico para regulación positiva del tono muscular. La condición operativa segura es corriente espinal I1 mayor o igual que la corriente neural I2.

5

Regular el dispositivo 10 regulará negativamente (inhibición) o positivamente (excitación) para modular la actividad asociada a un órgano efector diana. El presente procedimiento y aparato pueden aplicarse para regular negativamente el tono muscular para aliviar una mano y dedos espásticos en puño o pueden aplicarse de forma similar a otros músculos de interés. La dirección del flujo de corriente determina la función. La estimulación de espinal anódica a nerviosa catódica regulará negativamente el tono muscular para reducir la espasticidad y rigidez, mientras que la estimulación de nerviosa anódica a espinal catódica regulará positivamente el tono muscular para revertir la flacidez.

10

Las figuras 1 y 2 ilustran un ejemplo de regulación del nervio mediano para resolver una mano y dedos en puño crónicos con alto tono muscular. El circuito de estimulación 11 tiene una rama espinal 12 para suministrar una estimulación subumbral a la médula espinal 14 a un primer nivel de corriente I1, medido en un amperímetro 15, y tiene una rama neural 16 para suministra al nervio de interés (p. ej., nervio mediano) una estimulación subumbral a un segundo nivel de corriente I2, medido en un amperímetro 17. Cuando se habilita para tratamiento, la corriente I2 se lleva a un EMG mensurable y se reduce entonces al subumbral (sin actividad nerviosa aparente). Al mismo tiempo, la CC espinal es siempre subumbral debido a su baja intensidad (aproximadamente 2 a 4 mA) cuando se aplica sobre la superficie de la piel. Sin embargo, en el caso de electrodos espinales implantables, estas intensidades podrían producir actividad, y en este caso se haría un ajuste para reducir las corrientes hasta no observar actividad nerviosa aparente.

15

20

La rama espinal 12 incluye el electrodo espinal 20 posicionado en la médula espinal 14. En algunas realizaciones, la localización del electrodo 20 sobre la médula espinal es en el ensanchamiento cervical para tratar músculos de los miembros superiores y en el ensanchamiento lumbar para tratar músculos de los miembros inferiores, como se apreciará por un especialista en la técnica. Para el tratamiento de manos y dedos, está en el ensanchamiento cervical E-1 detrás del electrodo 20 en la figura 1. Se posiciona un electrodo de referencia 22 (electrodo de retorno) en una localización anterior, tal como el abdomen, como se muestra, o en una localización ósea o similar.

30

En prácticas de las presentes enseñanzas, la estimulación nerviosa es de carga equilibrada, donde el nervio se estimula usando una matriz de electrodos presentada como dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 para los electrodos neurales. Esta matriz de electrodos equilibrante de carga 27 tiene dos electrodos aislados y cargados opuestamente 26, 28, que se emparejan en relación fija sobre una capa aislante 29. Este electrodo fijo 27 se dispone con los dos electrodos cargados opuestamente sobre el segmento de nervio 30, con una separación minimizada con fines de reducir el riesgo de los efectos dañinos de la estimulación monopolar a lo largo de una gran longitud del nervio, ya que puede tener un efecto polarizante a largo plazo.

35

Se tiene cuidado de conseguir una densidad de corriente subumbral sobre el área nerviosa estimulada. También, como se describe anteriormente, la justificación para crear y colocar un dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 sobre el nervio diana es reducir el potencial de efectos dañinos de la estimulación monopolar en el nervio. El dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 como se describe anteriormente funciona en la localización neural asegurando una aplicación segura de la estimulación neural, manteniendo una relación fija y cercana entre los electrodos fijos 26, 28. Esta longitud acortada del nervio que se enerva unido por los electrodos catódico y anódico fijos obviará y minimizará el riesgo de cualquiera de tales efectos dañinos.

40

45

La rama neural 16 incluye un circuito equilibrante de carga 24 que comprende el resistor variable VR1 que define un primer tramo L1 conectado de forma resistiva entre la entrada S2 y el electrodo proximal 26 del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27, y también un resistor variable VR2 que define un segundo tramo L2 conectado de forma resistiva entre la entrada S1 y el electrodo distal 28 del dispositivo de electrodo 27. Los electrodos 26, 28 del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 se montan en relación fija sobre el segmento de nervio local 30' del nervio 30, en este ejemplo el nervio mediano 30 en el brazo 31 mostrado en la figura 2.

50

Se apreciará ahora que, en realizaciones de las presentes enseñanzas, un primer par de electrodos 20, 22 son parte de un primer circuito de estimulación 12 para aplicar estimulación por corriente continua transespinal (tsDCS) a la médula 14 y un segundo par de electrodos 26, 28 son parte de un segundo circuito de estimulación 16, este último para aplicar estimulación al nervio 30 asociado con la parte del cuerpo diana. A su vez, estos dos circuitos definen un circuito de polarización resultante 33 definido entre los electrodos 20 y 26 respectivos, mostrados en la figura 1 como entre un electrodo anódico 20 del circuito espinal 12 y un electrodo catódico 26 del circuito neural 16. El circuito de polarización 33 resultante estimula la médula y consigue la regulación deseada de la excitabilidad de las motoneuronas e interneuronas espinales afectadas que posibilita el resultado clínico deseado de regulación del tono muscular.

60

- El electrodo espinal activo 20 está preferentemente localizado en el ensanchamiento espinal 1,2 figura 10. El ensanchamiento espinal se selecciona por estar asociado con un nervio que está asociado con el control de la parte del cuerpo de interés. Se fija un electrodo espinal de referencia (segundo polo) en una localización anterior tal como el abdomen. Se aplica la tsDCS entre estos dos electrodos/polos para polarizar eléctricamente la zona de tejido entre
- 5 los dos electrodos. En esta realización, el segundo circuito polar 16 está localizado en y energiza el nervio periférico 30 asociado con el control de la parte del cuerpo diana (brazo/mano). Los electrodos proximal y distal 26, 28 (es decir, dos polos) de este circuito 16 están desplegados sobre el nervio diana 30 para definir una sección de estimulación corta 30' de ese nervio entre esos dos electrodos (polos), esto limita el alcance de la polarización en este nervio 30.
- 10 Puede aplicarse tal segundo circuito de estimulación a localizaciones en muchas partes del cuerpo, y el carácter de la energía de estimulación se seleccionará en consecuencia. En las realizaciones de las figuras 1-2, se aplica estimulación por corriente continua de nervio periférico (pDCS) entre los electrodos 26, 28 para crear una zona de polarización sobre la sección de nervio 30'.
- 15 La regulación negativa y la regulación positiva del tono muscular están guiadas por la dirección de la interacción entre estos electrodos adyacentes de los circuitos espinal y neural 12, 16 que definen el circuito de polarización 33. Para regulación negativa, el electrodo espinal 20 es positivo («anódico») y el electrodo de nervio periférico proximal 26 debe ser negativo («catódico»). Esto define el circuito de polarización espinal a nerviosa necesario 33 (ruta de flujo de corriente polarizante) entre estos dos electrodos energizados de los dos circuitos polares 12, 16 para regulación
- 20 negativa. Para regulación positiva, el electrodo de nervio proximal 26 es positivo («anódico») y el electrodo espinal debe ser negativo («catódico»). Esto define el circuito de polarización nerviosa a espinal necesario 33 (ruta de flujo de corriente polarizante) entre estos dos electrodos energizados de los dos circuitos polares para regulación positiva.
- La figura 3 muestra otra realización del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 que tiene almohadillas
- 25 conductoras de electrodo 114, 116 montadas sobre sustrato no conductor 112, y aplicadas en contacto con el nervio N. Los electrodos 114, 116 están sujetos al sustrato 112 en compartimentos metálicos encastrados P1, P2 que están en contacto con los cables eléctricos 118, 120 (o como alternativa los electrodos 114, 116 están sujetos en contacto directo con los extremos de los cables sin usar los compartimentos metálicos P1, P2). Los electrodos son preferentemente electrodos de esponja con gel conductor. En una realización, el sustrato 112 es de 8 cm x 6 cm y las
- 30 almohadillas de esponja 114, 116 son de 2,5 cm cuadrados fijadas en los compartimentos metálicos P1, P2 sobre sustrato aislante 112, donde las almohadillas de esponja se separan 2 cm al fijarse.
- Volviendo a las figuras 1-2, los electrodos proximal y distal neurales 26, 28 tienen siempre polaridades opuestas entre sí, y la polaridad del electrodo espinal 20 es siempre de polaridad opuesta a su propio electrodo de referencia 22 y a
- 35 la polaridad del electrodo neural proximal 26. La inversión de la polaridad de la fuente S ajustable y por tanto en S1/S2 invierte la polaridad de todo el circuito 11, manteniendo por tanto esta relación opuesta. Cuando el electrodo espinal 20 es positivo (y su electrodo de referencia 22 es negativo), el electrodo proximal neural 26 es negativo y el electrodo distal 28 es positivo; y viceversa cuando se invierten las polaridades de S1, S2.
- 40 Como se muestra en la figura 1, las presentes enseñanzas proporcionan un dispositivo regulador 10 que tiene circuitos estimuladores de tsDCS-pDCS 11 que forman el circuito de polarización 33 resultante deseado y pueden usarse para regulación negativa o regulación positiva de la actividad de órganos efectores, incluyendo el tono muscular. En una práctica de estas enseñanzas, un suministro de alimentación aislado que tiene dos pilas de 18 voltios separadas suministra corriente constante aislada a los dos circuitos 12, 16 a partir de la fuente de CC ajustable S en S1 y S2.
- 45 Haciendo referencia a la figura 1, cuando S1 es positiva y S2 es negativa, en una realización de regulación negativa, el circuito inhibe motoneuronas e interneuronas espinales y reduce el tono muscular en los músculos asociados con el nervio estimulado. Cuando las señales en S1 y S2 se invierten, es decir, cuando S2 es ánodo y S1 cátodo, el dispositivo funciona excitando las motoneuronas e interneuronas espinales y aumenta la actividad en los órganos
- 50 efectores, p. ej. músculo o músculos de interés asociados con el nervio elegido que se estimula.
- En algunos experimentos, se aplicó corriente en el circuito 11 en relación de corriente espinal I1 a corriente neural distal I2 a veces alrededor de 160:1 en ratones y alrededor de 2:1 a 3:1 en seres humanos. Pero, en todos los sujetos, la relación puede oscilar dependiendo del tamaño y tipo corporal, edad, nivel de grasa, etc. así como del déficit
- 55 neurológico específico o de si el nervio de interés es menos sensible o no se estimula fácilmente en la superficie, y esto repercutirá en los niveles necesarios de estimulación por corriente. Incluso así, las presentes enseñanzas se constituyen y hacen funcionar fácilmente en prácticas veterinarias y humanas aun cuando estas relaciones puedan variar ampliamente de paciente a paciente.
- 60 Los electrodos del dispositivo de regulación 10 están sujetos al sujeto y el circuito espinal se constituye apropiadamente. Se conecta un dispositivo de electromiografía (EMG) 32 para monitorizar la estimulación aumentada en el músculo de interés asociado con el nervio estimulado por el flujo de corriente. Como se apreciará por un

especialista en la técnica, en el presente ejemplo de estimulación de nervio mediano, se sujetó la EMG sobre el pulgar para medir el potencial de acción en el músculo aductor corto del pulgar (por el lado de la palma de la mano). El pretratamiento de puño apretado y sujeción de EMG en el pulgar se indican en la figura 1 y figura 2. Después del tratamiento, se redujo la espasticidad y la mano y el pulgar estaban ahora relajados y extendidos y ya no apretados.

5 En una realización ilustrativa, se siguió el siguiente procedimiento para el tratamiento de mano espástica en un paciente sentado. El procedimiento presentaba electrodo espinal anódico y electrodo proximal catódico en el nervio mediano para disminuir el tono muscular de una mano y dedos rígidos. Esto se muestra a modo de ilustración y no como limitación del espíritu y alcance de las presentes enseñanzas.

10 Colocación de electrodo espinal: electrodo anódico colocado sobre la región cervical para cubrir de C6 al borde superior de T1. (Antes de colocar cada electrodo, la piel debería limpiarse concienzudamente con alcohol).

15 Electrodo abdominal: electrodo catódico colocado sobre la piel abdominal anterior u otra localización que no sea una localización neural principal.

20 Colocación del electrodo de nervio mediano: dispositivo de electrodo equilibrante de carga con dos electrodos separados: el electrodo distal (hacia la mano) como ánodo y el electrodo proximal (hacia la cabeza/ensanchamiento cervical) como cátodo. Preferentemente, se coloca el conjunto de doble electrodo sobre el aspecto frontal de la articulación de la muñeca y sobre una sección del nervio mediano.

Colocación del electrodo de electromiografía: electrodos bipolares que registran la EMG de músculos del pulgar, colocados sobre el *músculo aductor corto del pulgar* (ACP).

25 Afinación del estimulador: Se lleva la salida del estimulador al umbral y se reduce para no producir actividad de EMG del nervio/músculo. En una práctica ilustrativa de estas enseñanzas, aproximadamente 4 mA en el circuito espinal-abdominal y aproximadamente 2-3,5 mA en el circuito de nervio mediano consiguen los resultados deseados en un ser humano. Sin embargo, en sujetos pequeños, los valores de rama pueden converger, tal como 2-2,5 mA tanto en
30 se ajustaría para llevar el circuito espinal a aproximadamente 2-2,5 mA y se ajustaría el resistor variable VR1-VR2, llevando por tanto el conjunto de electrodos de nervio también a aproximadamente 2-2,5 mA. En este caso, la relación de corriente I1:I2 sería tan cercana como 1:1.

35 Duración típica de tratamiento: La duración es durante 20 min (al inicio/final del tratamiento, se recomienda subir y bajar gradualmente por comodidad).

Fin del tratamiento: Apagar el estimulador (después de bajar gradualmente hasta entrada cero). Inspeccionar en la piel bajo los electrodos cualquier cambio cutáneo.

40 En prácticas ilustrativas de estas enseñanzas, se ajusta primero la corriente en la médula espinal típicamente a 2-4 mA de media, dependiendo de la edad y el tipo/tamaño corporal y el acceso al nervio, etc., como apreciaría un especialista en la técnica. Generalmente, los pacientes más grandes y fuertes requieren mayor nivel de corriente, y la médula espinal acepta una dosis mucho mayor frente a la corriente en el nervio diana más sensible. Sin embargo, si el nervio está enterrado o se accede a través de mucho tejido, posiblemente cicatrizado o graso, puede requerirse un
45 nivel de estimulación mayor del nervio. En algunos ejemplos, hay poca o ninguna divergencia de los valores espinales y nerviosos tal como, por ejemplo, para un lactante pueden usarse 2,5 mA tanto espinal como nervioso. Este régimen de límite inferior muestra prudencia para aplicación pediátrica y sin embargo sigue consiguiendo excelentes resultados moduladores. La corriente espinal puede reducirse para reducir los artefactos en el electrodo espinal. Preferentemente, los electrodos son de tipo esponja y se aplican con gel conductor. En una realización, la corriente
50 continua para estimulación espinal oscila de aproximadamente 2 mA a aproximadamente 5 mA para el tratamiento del tono muscular de seres humanos.

Colocación de electrodos:

55 En realizaciones de estas enseñanzas, para tratar afecciones de los miembros superiores, la estimulación periférica es al nivel del nervio mediano, nervio cubital, nervio radial, plexo braquial o ramas menores de los mismos, y para el tratamiento de afecciones de los miembros inferiores, la estimulación periférica es al nivel del nervio femoral, nervio ciático, nervio peroneo o ramas menores de los mismos. Como tales, los dispositivos de tsDCS son aplicables al tratamiento de trastornos y disfunciones de órganos efectores, incluyendo el tratamiento de deterioros del tono
60 muscular en pacientes con parálisis cerebral, enfermedad de Parkinson, apoplejía, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal, síndrome de las piernas inquietas, paraplejía espástica, lesiones cerebelosas, trastornos del desarrollo tales como síndrome de Down, enfermedades genéticas específicas con deterioro del tono muscular y

muchos otros trastornos que afectan al control del músculo esquelético.

La aplicación de la presente estimulación por corriente continua transespinal en seres humanos se aplica al tratamiento de muchas anomalías. El tratamiento de espinal anódico a nervioso proximal catódico se usa para el tratamiento de alto tono muscular, por ejemplo: espasticidad y rigidez por diversas fuentes, incluyendo después de apoplejía; espasticidad después de lesión de médula espinal; espasticidad y rigidez en parálisis cerebral; rigidez en pacientes de Parkinson; espasticidad después de lesión cerebral traumática y distonía. El tratamiento de nervioso anódico a espinal catódico se usa para tono muscular bajo y flacidez, tal como debidos a trastornos genéticos (p. ej., síndrome de Down) o debidos a enfermedad o traumas cerebelosos u otros incluyendo aquellos causados por intervenciones quirúrgicas, entre otros casos.

La colocación de electrodo depende de la localización de los músculos de interés y entonces de la identificación del nervio asociado para estimular. Se muestran en la figura 4 las asociaciones de nervios principales para colocación de electrodo preferidas en sujetos humanos para regular negativamente el tono muscular. Para regulación negativa, los electrodos espinales cervicales o lumbares se sesgan positivamente y los electrodos del dispositivo de electrodo equilibrante de carga en el nervio de interés se presentan negativo (proximal)/positivo (distal).

La práctica de estas enseñanzas incluye aplicar selectivamente estimulación periférica a los músculos enumerados a continuación asociada con estimulación espinal para producir el resultado indicado, con tono muscular reducido y espasticidad reducida en las siguientes combinaciones:

a) estimulación espinal en el ensanchamiento cervical con estimulación periférica en: plexo braquial para reducir el tono muscular de todo el brazo; nervio cubital para reducir el tono muscular de los músculos del brazo asociados con el cúbito; nervio mediano para reducir el tono muscular de mano y dedos; y

b) estimulación espinal en el ensanchamiento lumbar con estimulación periférica en: nervio femoral para reducir el tono muscular de los músculos extensores de rodilla; nervio ciático para reducir el tono muscular de los músculos flexores de rodilla y todos los músculos de pierna y pie y nervio peroneo para reducir el tono muscular en el pie.

En otra práctica de estas enseñanzas, se aplica la estimulación periférica a los nervios enumerados asociada con estimulación espinal con el resultado indicado de tono muscular reducido y espasticidad reducida en las siguientes combinaciones:

a) estimulación polar espinal anódica en el ensanchamiento cervical con estimulación polar nerviosa periférica catódica como tratamiento para el alto tono muscular indicado y/o espasticidad en: plexo braquial para reducir el tono muscular de todo el brazo; nervio cubital para reducir el tono muscular de los músculos del brazo asociados con el cúbito; nervio mediano para reducir el tono muscular de mano y dedos; y

b) estimulación polar espinal anódica en el ensanchamiento lumbar con estimulación polar nerviosa periférica catódica como tratamiento para el alto tono muscular indicado y/o espasticidad en: nervio femoral para reducir el tono muscular de los músculos extensores de rodilla; nervio ciático para reducir el tono muscular de los músculos flexores de rodilla y todos los músculos de pierna y pie y nervio peroneo para reducir el tono muscular en el pie.

En otra práctica de estas enseñanzas, se aplica la estimulación periférica a los nervios enumerados asociada con estimulación espinal con el resultado indicado de tono muscular aumentado y flacidez reducida en las siguientes combinaciones:

estimulación polar espinal catódica con estimulación polar nerviosa periférica anódica como tratamiento para el bajo tono muscular indicado, tal como debido a trastornos genéticos incluyendo síndrome de Down, o debido a enfermedad o traumatismos cerebelosos u otros incluyendo los causados por intervenciones quirúrgicas.

En la figura 1, la rama espinal 12 sesga los electrodos espinales 20, 22 y la rama nerviosa 16 sesga el conjunto nervioso de electrodos de la matriz de electrodos equilibrante de carga del dispositivo 27 en sus disposiciones complementarias para conseguir el flujo de corriente deseado de espinal anódico a nervioso catódico (reductor del tono muscular) o de nervioso anódico a espinal catódico (aumentador del tono muscular). La figura 5 muestra el tratamiento espinal a ciático o ciático a espinal para músculos inervados por el nervio ciático para regular negativa o positivamente el tono muscular en la pierna, dependiendo de la polaridad de la señal aplicada desde la fuente. La configuración mostrada en la figura 5 con electrodo espinal anódico es para regulación negativa.

Haciendo referencia a las realizaciones de las figuras 6-9, un sistema regulador empaquetado 50 incluye un sistema estimulador y puede ser vestible, implantable o estacionario. Haciendo referencia a las figuras 6-9, un sistema ejemplar

50 que incorpora el sistema de estimulación 10 y el circuito estimulador del tono muscular 11 como se describe anteriormente tiene un circuito espinal externo 12* formado acoplando los electrodos espinales 20, 22 a través de los hilos 72,76 al conector macho 70 que tiene las patillas 74, 77 que conectan con las patillas 56, 58 en el receptor de emparejamiento hembra 54 en la carcasa de sistema 50, y que se conecta entonces con la rama espinal 12
5 anteriormente descrita.

Se establece un circuito neural externo 16* acoplando los electrodos neurales 26 y 28 del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 a través de los hilos 84, 86 al conector macho 82 que tiene las patillas 87, 89 para emparejar con las patillas receptoras 62, 64 en el receptor de emparejamiento hembra 60 en la carcasa de sistema 50, y que se
10 conecta entonces con la rama neural 16 anteriormente descrita.

En una realización, para asegurar que se suministran las señales correctas a los electrodos correctos, el conector espinal 70 incluye preferentemente un elemento de retención 80 que debe acomodarse en un elemento de retención cooperativo 60 para posibilitar el emparejamiento del conector 70 y el receptor 54 en solo una posición para asegurar
15 una conexión de circuito correcta. Esta disposición asegura que el electrodo espinal 20 estará siempre acoplado a través del hilo 72 y el conector 70 con la patilla 56 del receptor 54 y que el electrodo de referencia 22 estará siempre acoplado a través del hilo 76 y el conector 70 con la patilla 58 del receptor 54. Además, el conector neural 82 incluye preferentemente un elemento de retención 88 que debe acomodarse en un elemento de retención cooperativo 68 para posibilitar el emparejamiento específico del conector 82 y el receptor 60 en solo una orientación para asegurar una
20 conexión de circuito correcta para el dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27. Esta disposición asegura que se suministran señales correctas a los electrodos correctos y rebaja la oportunidad de error humano en la operación del sistema.

En una práctica de estas enseñanzas, en la figura 1, el electrodo 20 es un electrodo de esponja y está codificado por
25 colores tal como con una marca azul («B») y el correspondiente electrodo 26 del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 es de la polaridad opuesta y está codificado por colores con *una* marca («B»). El electrodo de referencia 22 y el electrodo distal 28 son negros. Los electrodos espinales 20, 22 están sujetos a través del conector 70 al sistema 50 y se constituyen las polaridades para regulación negativa o regulación positiva, respectivamente, por interacción del usuario con el controlador 90 y el monitor táctil 92.

30 El controlador 90 asegura entonces que el dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27, sujetado a través del conector 82 al sistema 50, presenta el electrodo codificado en azul 26 de polaridad opuesta a la otra polaridad del electrodo espinal codificado en azul 20. Esto asegura entonces que el circuito de polarización 33 resultante se forma apropiadamente.

35 El usuario aplica el electrodo espinal 20 a la médula como se describe anteriormente. El usuario observa la marca azul y recuerda que el dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 debe colocarse sobre el nervio de interés con el electrodo codificado en azul 26 orientado proximal al electrodo espinal 20 y el electrodo 28 orientado distal al electrodo espinal 20. Esto evita la fijación equivocada del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 y evita
40 colocar el electrodo 28 incorrecto cuando debería colocarse el electrodo 26 correcto. Este error presentaría el electrodo de polaridad incorrecta al circuito de polarización resultante 33 y lo haría inefectivo.

Por consiguiente, el administrador entrenado fija siempre el electrodo espinal codificado en azul 20 en la médula en la localización deseada y el electrodo de referencia codificado en negro 22 sobre una localización no nerviosa, como
45 se discute anteriormente, y fija el dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27, preferentemente a un ángulo de, p. ej., 90 grados, sobre el nervio de interés (p. ej., nervio 30, figura 1), para definir una longitud corta del segmento de nervio 30' para estimular, de tal modo que el electrodo codificado en azul 26 sesgado de forma opuesta del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 estará proximal al electrodo espinal codificado en azul 20 y el electrodo de referencia codificado en negro 28 del dispositivo de electrodo equilibrante de carga 27 estará distal del electrodo
50 espinal 20, todos con las polaridades apropiadas fijadas. Los niveles de señal se ajustan de nuevo como se discute anteriormente.

Por tanto, el administrador entrenado mete los datos por la entrada 92 y el controlador 90 del circuito 10 del sistema 50 que fijan las polaridades de electrodo espinal y neural y los niveles de señal según el tipo corporal y si el tratamiento
55 es para regulación negativa o positiva del tono muscular. El electrodo espinal azul 20 es positivo para regulación negativa (o negativo para regulación positiva) y está apareado con el electrodo codificado en azul proximal 26, que está sesgado de forma opuesta a negativo (o positivo), mientras que el electrodo de referencia negro 22 es negativo (o positivo) y el electrodo negro distal 28 es positivo (o negativo), respectivamente.

60 En una realización adicional, un sistema de regulación 100 de estas enseñanzas mostrado en la figura 9 incluye los electrodos y conectores anteriores, formados como el dispositivo de conexión espinal 12* y el dispositivo de conexión neural 16*, para emparejarse con los receptores 54, 60 del sistema 50 incluido, respectivamente. El sistema 100

incluye alimentación de CC como parte de o suministrada en la fuente de CC 94 que se controla por el circuito controlador 90 para suministrar y accionar el circuito 11 y para sesgar los electrodos 20, 22, 26 y 28 a través de los dispositivos de conexión 12* y 16*. (La figura 6 muestra una fuente de alimentación externa, pero puede usarse una fuente de alimentación interna o externa para instalación portátil o de estación de trabajo en la práctica de estas enseñanzas. Serían adecuadas pilas recargables.) Se proporciona una interfaz de control del usuario en la pantalla táctil y el monitor 92. La alimentación se ajusta en el resistor variable 51 y el conjunto resistivo VR1-VR2 52 según las indicaciones de los amperímetros 15/17.

Se apreciará que las presentes enseñanzas enseñan sistemas de estimulación de mesa, vestibles e implantables que utilizan estimulación por corriente continua transespinal para el control de órganos efectores. Las realizaciones de estas enseñanzas posibilitan la regulación de órganos efectores y, en una realización, el control del tono muscular. Esto puede conseguirse con un dispositivo médico con dos conjuntos de electrodos que están sujetos al paciente para proporcionar estimulación espinal y estimulación periférica, y pueden presentarse como un sistema de estimulación de mesa. En realizaciones de estas enseñanzas que utilizan electrodos implantables, pueden emplearse dispositivos de estimulación vestibles o implantables. Para ciertas aplicaciones, la administración de la terapia de tsDCS para trastornos en órganos efectores será suficiente si se realiza entre 1-5 veces por semana durante una serie de sesiones de base extrahospitalaria. Es más, se han visto resultados beneficiosos después de un único tratamiento en un niño con parálisis cerebral que tenía los puños apretados, que nunca había sido capaz de abrir espontáneamente, hasta que el tratamiento con una realización de las presentes enseñanzas posibilitó la resolución de su hipertonia.

Para algunos pacientes, el tratamiento con tal programa será insuficiente. La aplicación constante de tsDCS, o la aplicación durante varias horas o sesiones al día, para efectos beneficiosos prácticos, puede estar indicada para algunos. Esto puede apoyarse posibilitando un suministro móvil de tal terapia. Para tales aplicaciones de tsDCS, se presentan realizaciones de las presentes enseñanzas como un dispositivo sobre la piel vestible o dispositivo implantable como se muestra en las figuras 4 y 13. Tales dispositivos son versiones compactas de estas enseñanzas. En una realización, se contrae el espacio ocupado por el dispositivo al diámetro aproximado de un dólar de plata, y se sujeta a la superficie de la piel de la columna con montaje adhesivo, imanes implantados u otras metodologías. La preprogramación de un microprocesador con memoria 91 (figura 9) proporciona la capacidad de acomodar tal tratamiento a largo plazo con una monitorización interna adecuada.

Un dispositivo de estimulación tsDCS suministra estimulación por corriente continua anódica o catódica a la localización deseada de la columna, y en una práctica con el dispositivo de tsDCS aquí enseñado, el dispositivo 120, figura 10, sirve como electrodo dorsal 122 y el electrodo de referencia 124 se coloca sobre la superficie de la piel del cuello, abdomen u otro nivel dependiendo del nivel espinal de estimulación, como sujeción al cuello mostrada en la figura 10. Un cable de electrodo 126 corre a lo largo de la piel desde el dispositivo de tsDCS vestible al electrodo de superficie cutánea ventral 124. El dispositivo de tsDCS vestible 120 viene en diferentes tamaños y factores de forma dependiendo de si se usa con adultos o niños, y dependiendo de la localización espinal para la que se use. El dispositivo de tsDCS vestible puede ser recargable, y retirarse por la noche para cargar y comodidad del sueño.

El dispositivo de tsDCS vestible se sujeta a la superficie de la piel de la columna a niveles cervical, torácico, lumbar o sacro dependiendo del órgano efector para estimular. En ciertas realizaciones, hay un par de cables de electrodo para estimulación de nervio periférico que salen del dispositivo de tsDCS vestible. La estimulación de nervio periférico puede realizarse mediante electrodos de superficie cutánea, electrodos subcutáneos o electrodos implantados.

El sistema nervioso autónomo controla y regula numerosas funciones corporales, incluyendo frecuencia cardíaca, respiración, digestión, micción, respuesta sexual y otras y consiste en dos divisiones principales, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, mostrados en la figura 11. La activación del sistema nervioso simpático da como resultado la preparación del cuerpo para situaciones estresantes o de emergencia, mientras que la activación del sistema nervioso parasimpático da como resultado conservación y restauración y controla los procedimientos corporales durante situaciones normales.

La presente enseñanza, incluyendo el dispositivo de tsDCS vestible, al modular los circuitos espinales a niveles espinales relevantes, puede activar o inhibir diversas partes del sistema nervioso simpático o del sistema nervioso parasimpático. Hay multitud de funciones para regular de tal manera, y hay trastornos específicos relacionados con la disfunción del sistema simpático o parasimpático. Las funciones normales para regular por un dispositivo de tsDCS de estas enseñanzas que modula la actividad simpática o parasimpática incluyen la modulación de la broncodilatación en las vías aéreas, la modulación de la vasoconstricción en piel y órganos, la estimulación de la gluconeogénesis y la liberación de glucosa del hígado, la estimulación de la secreción de epinefrina y norepinefrina por la glándula suprarrenal, la modulación del sudor, el retardo o aumento de la frecuencia cardíaca, la modulación del volumen corriente y la tasa de respiración, el retardo o aumento de procedimientos intestinales implicados en la digestión, la modulación de la producción de orina, la modulación de la contracción de la vejiga, la modulación del control de esfínteres, la estimulación de la erección y la excitación sexual y otros. La tabla 5 muestra los niveles espinales de

flujo de salida simpático para diversos órganos.

Tabla 5. Suministros simpáticos segmentados

Localización u órgano.	Nivel espinal
Cabeza y cuello	T1-5
Miembros superiores	T2-5
Miembros inferiores	T10-L2
Corazón	T1-5
Bronquios y pulmones	T2-4
Esófago	T5-6
Estómago	T6-10
Intestino delgado	T9-10
Intestino grueso (hasta la flexura esplénica)	T11-L1
Intestino grueso (de la flexura esplénica al recto)	L1-2
Hígado y vesícula biliar	T7-9
Bazo	T6-10
Páncreas	T6-10
Riñón	T10-L1
Glándula suprarrenal	T8-L1
Vejiga urinaria	T11-L2

5

Más allá de modular las funciones normales, hay numerosos trastornos del SNA que se han descrito y a los que se hace referencia como disautonomías, y pueden ser debidas al fallo o la desestabilización de cualquiera de las divisiones simpática o parasimpática del SNA. Tales trastornos específicos incluyen ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, síndrome de hipoventilación central congénita, disautonomía familiar, síndrome de Holmes-Adie, atrofia sistémica múltiple, síndrome de Shy-Drager, síncope neuralmente mediado, hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia postural, degeneración estriadonigral, síncope vasovagal y otros. Al modular los circuitos espinales, los dispositivos de tsDCS tratan trastornos autónomos que actualmente no tienen tratamientos efectivos.

15 La enseñanza de tsDCS anteriormente descrita, especialmente que incluye un dispositivo vestible, posibilita una estimulación vestible conveniente y constante para pacientes e individuos. En algunas realizaciones la tsDCS está apareada con la estimulación de un nervio periférico a un órgano efector (p. ej., músculo). Las aplicaciones incluyen modular el tono muscular en músculo esquelético, con electrodos de superficie o implantables. Los electrodos implantables y una realización de estimulador de tsDCS implantable de estas enseñanzas posibilitan la estimulación de músculo liso tal como el de vejiga y esfínteres de vejiga, esfínteres anales, órganos viscerales, vías aéreas, corazón, órganos digestivos, glándulas y otros.

Los procedimientos y trastornos del SNA enumerados anteriormente pueden modularse en algunos aspectos más eficientemente mediante un electrodo implantado. Los electrodos implantados están preferentemente en el nervio que conduce al músculo liso, músculo estriado o en un ganglio o plexo asociado al SNA. Esta localización puede estar directamente en el tronco o ganglios simpáticos, ganglio celíaco, ganglio mesentérico superior, ganglio mesentérico inferior, o aplicando estimulación al nervio postganglionar. El sistema nervioso parasimpático tiene ganglios en estrecha cercanía de o localizados en los órganos que inerva, y pueden colocarse electrodos implantables en la cercanía de estos ganglios parasimpáticos.

En una realización de estas enseñanzas, se proporciona un sistema vestible o implantable para modular los nervios sacros. Haciendo referencia a la figura 14, se proporciona el dispositivo de regulación 10 como dispositivo regulador vestible o implantable 50, que tiene el circuito de estimulación de tsDCS-pDCS 11 en una carcasa H. Esto sería para uso con cables de electrodo implantable usados para estimulación en la práctica de realizaciones de estas enseñanzas. Esto puede incluir también el uso como estimulador de CC implantable. En la práctica de estas enseñanzas, pueden tratarse condiciones flácidas, espásticas o rígidas mediante el uso de un electrodo implantable

para nervios profundos para resolver una necesidad de estimulación a demanda, frecuente o continua.

Se muestra un uso ilustrativo en la figura 14 para tratar la incontinencia, tal como fecal o urinaria, como anomalías del tono muscular. El músculo de la vejiga puede padecer un tono muscular excesivo o un tono muscular bajo. En cualquier caso, puede usarse un estimulador de mesa, vestible o implantable de estas enseñanzas para regular positiva o negativamente ese tono muscular. En caso de un problema de vejiga rígida o espástica, se implantaría el ánodo sobre la superficie epidural de los segmentos sacros de la médula espinal y se implantaría un cátodo de electrodo implantable 27* sobre los nervios sacros al nivel de S2 a S4, como se muestra. Para tono muscular bajo (vejiga flácida), se usarían las polaridades inversas. El dispositivo 100 está también dotado de un microprocesador con memoria 91 en la figura 9, que posibilita la operación preprogramada o la operación remota reactiva mediante el nexo de comunicación 99. El circuito controlador 90 monitoriza la fuente de CC y, dependiendo de la dirección de la corriente, establece cualquiera de un modo de regulación negativa anódica espinal o un modo de regulación positiva opuesto, e ilumina cualquiera de un indicador de regulación negativa 96 o un indicador de regulación positiva 98 a la inversa, para asegurar adicionalmente una operación segura del sistema 100.

Esta configuración puede usarse para el control urinario como se muestra, o para el control fecal cuando se aplica a controlar el esfínter anal. Esta configuración puede usarse también para cualquier otro problema muscular que requiera un control del tono muscular específico. Las realizaciones de estas enseñanzas posibilitan por tanto el tratamiento de seres humanos usando un sistema de estimulación vestible o implantable.

Se discuten a continuación realizaciones ilustrativas de las presentes enseñanzas a modo de ilustración y no como limitación de las enseñanzas. Esto se ilustra con neuromodulación aplicada al sistema nervioso autónomo usando tsDCS espinal, demostrando modulación de la función por excitación y/o inhibición controlada de las rutas neurales para el tratamiento de diversas afecciones neurológicas. Esto puede lograrse con diversos dispositivos de la invención, incluyendo dispositivos y/o electrodos implantables o vestibles.

Modulación de la función renal

El riñón es responsable de la excreción de los productos del metabolismo y la retirada del agua en exceso, teniendo también funciones endocrinas al producir eritropoyetina, renina y otros factores. Se muestra el control neural de riñón y glándula suprarrenal en la figura 15. El control simpático es por eferentes simpáticos de T10-L1 que viajan por el tronco simpático y los nervios esplácnicos al ganglio celíaco y el ganglio aorticorenal. Las fibras postganglionares contribuyen al plexo renal, que da lugar a los nervios renales que suministran al riñón y sus vasos sanguíneos, glomérulos y túbulos. La estimulación de los nervios renales conduce a una vasoconstricción aumentada de los vasos sanguíneos que suministran al riñón, a una retirada disminuida de agua y sodio de la sangre y a una secreción aumentada de renina. El control parasimpático es del nervio vago, que surge del núcleo motor dorsal del nervio vago en el tallo cerebral.

Papel en la enfermedad

Una mala función renal conduce a una retención aumentada de metabolitos y agua. Los metabolitos tóxicos pueden acumularse, y el agua en exceso puede conducir a hipertensión (HTN), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), obesidad y otros trastornos.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para tratar la disfunción renal.

Disminuir el tono simpático: una disminución del tono simpático da como resultado una retención disminuida de agua y sodio. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de T10-L1 como se muestra en la figura 15. En una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica de los nervios renales usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 15. Puede usarse tal enfoque para tratar HTN, ICC obesidad y otros trastornos.

Aumentar el tono parasimpático: un aumento en el tono parasimpático da como resultado una retención disminuida de agua y sodio. Para conseguir esto en la práctica de una realización de estas enseñanzas, se aplica tsDCS catódica al nivel del núcleo motor dorsal del nervio vago en el tallo cerebral y se aplica estimulación eléctrica a las fibras preganglionares del nervio vago usando electrodos implantados, como se muestra en la figura 13. La tsDC catódica al núcleo vago en esta realización se aplica con electrodos en T1-T2 y en el ápex craneal. Como alternativa en esta realización, se aplica tsDCS catódica al núcleo vago con electrodos aplicados bilateralmente a las apófisis mastoides del cráneo. Podría usarse tal enfoque para tratar HTN, ICC obesidad y otras enfermedades.

Aumentar el tono simpático: un aumento en el tono simpático da como resultado una retención aumentada de agua y

sodio. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de T10-L1 como se muestra en la figura 16. En una realización adicional, esto se incrementa con la estimulación eléctrica de los nervios renales usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 16.

Modulación de la función de vejiga

La vejiga funciona como un depósito y es responsable de almacenar la orina que se ha formado por los riñones en el procedimiento de eliminación de metabolitos y el agua en exceso de la sangre. La orina almacenada se libera a través de la uretra en el procedimiento de micción. Haciendo referencia a la figura 17, el control simpático es de los eferentes simpáticos de T11-L2 que viajan a través del tronco simpático y los nervios espláncnicos al ganglio mesentérico inferior. Las fibras postganglionares contribuyen al plexo hipogástrico y alcanzan la vejiga, donde sinapsan en el músculo detrusor y también sinapsan en el esfínter vesical en el cuello de la vejiga. El control parasimpático es de las fibras parasimpáticas que surgen de S2-S4 y viajan a través de los nervios espláncnicos pélvicos para sinapsar en neuronas postganglionares localizadas en un plexo denso entre las células de músculo liso detrusor y la pared de la vejiga. Las fibras parasimpáticas postganglionares causan la contracción del músculo detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter vesical. El esfínter uretral externo (EUE) consiste en músculo estriado y está bajo control voluntario a través de neuronas motoras alfa en el núcleo de Onuf en las astas ventrales de S2-S4. Las respuestas aferentes de receptores de estiramiento de vejiga entran en la médula espinal en T11-L2 y también S2-S4, donde viajan a áreas del tallo cerebral. Las fibras sensoriales en la pared de la uretra responderán al flujo urinario causando el disparo de sus cuerpos celulares localizados en los ganglios de raíz dorsal, que sinapsan en neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. Estas fibras sensoriales viajan a la médula espinal a través del nervio pudendo, y la transección de este nervio sensorial reduce la fuerza de contracción de la vejiga y la eficiencia de vaciado.

Papel en la enfermedad

La retención urinaria es la incapacidad de vaciar la vejiga completamente y puede ser aguda o crónica. La retención puede ser debida a numerosas cuestiones, incluyendo estreñimiento, hiperplasia prostática, estenosis uretrales, cálculos en el tracto urinario, tumores y problemas de conducción nerviosa. Tales problemas de conducción nerviosa se ven en lesiones de cerebro y médula espinal, diabetes, esclerosis múltiple, apoplejía, cirugía pélvica, envenenamiento con metales pesados, envejecimiento e idiopáticamente. Esto da como resultado cualquiera de contracción débil de vejiga y/o activación excesiva del esfínter. Como tales, las estrategias de modulación que posibilitan un vaciado mejorado de la vejiga son de interés terapéutico.

La incontinencia urinaria es la pérdida del control de la vejiga que conduce desde pérdidas leves hasta micción incontrolable. Es el resultado de músculos de esfínter débiles, músculos de vejiga hiperactivos, daño en los nervios que controlan la vejiga por enfermedades tales como esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson, y puede ocurrir después de cirugía de próstata. Como tales, las estrategias de modulación que tratan la incontinencia urinaria son de interés terapéutico.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para tratar la retención urinaria

Aumentar el tono parasimpático: un aumento del tono parasimpático da como resultado una contracción aumentada de la vejiga y la relajación del esfínter vesical. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 17. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica de las fibras preganglionares parasimpáticas en el nervio pélvico usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 17.

Inhibir los eferentes somáticos: la actividad excesiva de los eferentes somáticos que inervan el músculo estriado del EUE da como resultado la contracción del esfínter. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 18. En una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica del nervio pudendo usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 18.

Estimular los aferentes sensoriales: la estimulación de los aferentes sensoriales que se disparan en respuesta al flujo de orina a través de la uretra da como resultado un aumento de la fuerza de contracción de la vejiga y la eficiencia de vaciado. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 19. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica del nervio pudendo usando electrodos neurales implantados, y en una

realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 19.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para tratar la incontinencia urinaria

- 5 Disminuir el tono parasimpático: una disminución del tono parasimpático daría como resultado la relajación de la contracción de la vejiga y la contracción del esfínter vesical. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 20. En una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica de las fibras
- 10 preganglionares parasimpáticas en los nervios espláncnicos pélvicos usando electrodos implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 20.

- 15 Estimular los eferentes somáticos: la activación insuficiente de los eferentes somáticos que inervan el músculo estriado del EUE da como resultado una contracción débil de este músculo de esfínter. En una realización de las presentes enseñanzas, esto se consigue aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 21. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica del nervio pudiendo usando electrodos implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 21.

- 20 Modulación de la función del sistema gastrointestinal

El sistema gastrointestinal (GI) es responsable de digerir la comida. El sistema GI es una serie de órganos huecos unidos en un tubo largo que va de boca a ano, e incluye esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y

25 recto. El hígado, páncreas y vesícula biliar son órganos sólidos del sistema digestivo. El funcionamiento apropiado de estos órganos huecos, junto con las enzimas y moléculas producidas por estos órganos sólidos, y la colección de microorganismos que colonizan el sistema GI a la que se hace referencia como microbioma, es crítico para el procesamiento, digestión y eliminación de alimentos. El control simpático de estómago, intestino delgado e intestino grueso es por eferentes simpáticos de T6-L2 que atraviesan el tronco simpático y los nervios espláncnicos (nervios

30 espláncnicos mayor, menor, inferior y lumbar) para alcanzar una red de tres ganglios. Estos ganglios son el ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior (GMS) y el ganglio mesentérico inferior (GMI), que contienen los cuerpos celulares de neuronas simpáticas postganglionares. Las fibras postganglionares que salen del ganglio celíaco inervan el músculo liso y las glándulas de estómago e intestino delgado, las fibras del GMS inervan las porciones distales del intestino delgado y el colon ascendente y transversal, y las fibras del GMI atraviesan el plexo hipogástrico para inervar

35 colon transversal, colon descendente y recto. La estimulación de los nervios simpáticos del sistema GI da como resultado la inhibición de la peristalsis, la contracción de esfínteres y la inhibición de secreciones de glándulas. El control parasimpático de estómago, intestino delgado, colon ascendente y colon transversal es del nervio vago, mientras que el control parasimpático del colon transversal distal, colon descendente y recto es de S2-S4. Los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas localizadas en las astas ventrales de S2-S4 envían fibras a través de los

40 nervios pélvicos a las neuronas postganglionares localizadas en los plexos de Auerbach (miotérico) y Meissner (submucoso). Estas neuronas postganglionares sinapsan en el músculo liso y las glándulas del tracto gastrointestinal que inervan. La estimulación del sistema parasimpático da como resultado peristalsis, secreción de glándulas y relajación de esfínteres, conduciendo a una motilidad GI aumentada.

- 45 Papel en la enfermedad

Los trastornos de la motilidad GI son debidos a una motilidad disminuida o aumentada, un término usado para describir la contracción de los músculos que mezclan e impulsan los contenidos en el tracto GI. Estos incluyen trastornos tales como pseudoobstrucción intestinal crónica, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, enfermedad de reflujo

50 gastroesofágico, síndrome de evacuación gástrica rápida, dismotilidad intestinal, gastroparesis diabética, enfermedad de Hirschprung, gastroparesis, acalasia, sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, diarrea, acidez, disfagia funcional, dispepsia funcional, síndrome de distrés posprandial, síndrome de dolor epigástrico, aerofagia, vómitos funcionales, náusea idiopática crónica, distensión funcional, trastorno de dolor abdominal funcional, esfínter funcional del trastorno de Oddi y otros trastornos funcionales. Aparte de los trastornos de motilidad, los trastornos inflamatorios

55 inmunomediados tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa tienen también mecanismos que son sensibles al control autónomo.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para aumentar la motilidad GI

- 60 Disminuir el tono simpático: una disminución del tono simpático da como resultado una peristalsis y secreción aumentadas. En una realización de las presentes enseñanzas, se consigue una motilidad aumentada aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de T6-L2 como se muestra en la figura 22. En

una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica de las fibras nerviosas postganglionares distales del ganglio celíaco, GMS y GMI usando electrodos implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos como se muestra en la figura 22.

- 5 Aumentar el tono parasimpático: un aumento del tono parasimpático da como resultado una peristalsis y secreción aumentadas. En una realización de las presentes enseñanzas, se consigue la motilidad aumentada aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 23. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica de los nervios pélvicos preganglionares usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y
- 10 anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 23. Esto se combina con la estimulación del sistema parasimpático que deriva del nervio vago e inerva estómago, intestino delgado, intestino grueso proximal y bazo, así como riñones, hígado y corazón. Para conseguir esto en la práctica de una realización de las presentes enseñanzas, se aplica tsDCS catódica al nivel del núcleo motor dorsal del nervio vago en el tallo cerebral y se aplica estimulación eléctrica a las fibras preganglionares del nervio vago usando electrodos implantados. La tsDC catódica al núcleo vago
- 15 en esta realización se aplica con electrodos en T1-T2 y en el ápex craneal. Como alternativa en esta realización, se aplica tsDCS catódica al núcleo vago con electrodos aplicados bilateralmente a la apófisis mastoide.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para disminuir la motilidad GI

- 20 Aumentar el tono simpático: un aumento del tono simpático da como resultado una peristalsis y secreción disminuidas. En una realización de las presentes enseñanzas, se consigue esta motilidad disminuida aplicando tsDCS catódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de T6-L2. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica de las fibras nerviosas postganglionares en y distales del plexo hipogástrico usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico
- 25 respectivos en la práctica de la invención.

- Disminuir el tono parasimpático: una disminución del tono parasimpático da como resultado una peristalsis y secreción disminuidas. En una realización de las presentes enseñanzas, se consigue esta motilidad disminuida aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4. En una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica de los nervios pélvicos preganglionares usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos en la práctica de estas enseñanzas.
- 30

Modulación de la función del esfínter anal

- 35 Los esfínteres anales son responsables de mantener el control de los contenidos rectales. El flujo de salida simpático es de L1-L2, con fibras preganglionares que atraviesan la cadena simpática y sinapsan en neuronas postganglionares en el GMI. Las fibras simpáticas postganglionares corren por el nervio hipogástrico, plexo hipogástrico y nervios pélvicos para inervar el esfínter anal interno (EAI). La estimulación simpática mantiene la contracción del EAI. El
- 40 esfínter anal interno recibe el suministro parasimpático del flujo de salida S2-S4, y su contracción se inhibe por la estimulación de fibras parasimpáticas. Los músculos de esfínter estriados (esfínter anal externo y músculo puborrectal) están bajo control voluntario y se inervan por fibras eferentes somáticas que viajan en el nervio pudendo (S2-S4).

Papel en la enfermedad

- 45 La disfunción del esfínter anal conduce a incontinencia fecal, que da como resultado pérdidas o la incapacidad de retener heces gaseosas y/o sólidas. Es el resultado de músculos de esfínter débiles o dañados, y de daño en los nervios que controlan los esfínteres por trastornos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lesión de médula espinal, lesión cerebral y apoplejía. Como tales, las estrategias de modulación que tratan la incontinencia fecal
- 50 son de interés terapéutico significativo.

Estrategias de neuromodulación basadas en tsDCS para tratar la incontinencia fecal

- Aumentar el tono simpático: un aumento en el tono simpático da como resultado una contracción aumentada del EAI. En una realización de las presentes enseñanzas, se consigue una contracción aumentada del EAI aplicando tsDCS anódica con electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de L1-L2 como se muestra en la figura 24. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica aplicada a los nervios pélvicos postplexo hipogástrico usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 24.
- 60

Disminuir el tono parasimpático: una disminución del tono parasimpático da como resultado una menor relajación del EAI, posibilitando que el EAI quede más contraído. Esta mayor contracción del EAI se consigue en una realización de

las presentes enseñanzas aplicando tsDCS anódica con los electrodos catódico y anódico aplicados al nivel espinal de S2-S4 como se muestra en la figura 25. En una realización adicional, esto se incrementa con la inhibición eléctrica de las fibras preganglionares parasimpáticas en los nervios esplácnicos pélvicos aplicada usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 25.

Estimular los eferentes somáticos: la activación insuficiente de los eferentes somáticos que inervan el músculo estriado del esfínter externo da como resultado una contracción débil de este músculo de esfínter. Para conseguir una mayor contracción del músculo de esfínter externo en la práctica de una realización de las presentes enseñanzas, se aplica tsDCS catódica al nivel de S2-S4 con los electrodos catódico y anódico aplicados como se muestra en la figura 26. En una realización adicional, esto se incrementa con la excitación eléctrica del nervio pudiendo aplicada usando electrodos neurales implantados, y en una realización, incluyendo además los electrodos neurales catódico y anódico respectivos aplicados como se muestra en la figura 26.

Se apreciará que las realizaciones de las presentes enseñanzas presentan la estimulación espinal tsDCS. En muchas realizaciones, esta estimulación tsDCS se incrementa con una estimulación neural. En prácticas de estas enseñanzas, la pDCS periférica es una estimulación con corriente continua en estado estacionario no variable continua, mientras que en otras realizaciones la estimulación de un nervio periférico o fibra nerviosa autónoma asociada con un órgano efector puede incluir estimulación eléctrica por pulsos, estimulación eléctrica funcional, DCS continua, DCS por pulsos u otras señales alternativas. Las presentes enseñanzas pueden practicarse también con microestimuladores inalámbricos (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. 5.193.539, A Programmable Implantable Microstimulator SoC, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL CIRCUITS AND SYSTEMS, VOL. 5, N.º 6, DICIEMBRE DE 2011, ambos de los cuales se incorporan como referencia a la presente memoria en su totalidad y con todos los fines) con telemetría inalámbrica, estimulación magnética de microbobina (véase, por ejemplo, Magnetic Stimulation of Subthalamic Nucleus Neurons using

Micro-coils for Deep Brain Stimulation, 6th Annual International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering San Diego, California, 6-8 de noviembre de 2013, que se incorpora como referencia aquí en su totalidad y con todos los fines) y similares.

En una realización de las presentes enseñanzas, la estimulación periférica es continua, de estado estacionario y no variable. En otra realización de la invención, la excitación o inhibición de una fibra nerviosa autónoma estimulada depende de la frecuencia de la estimulación eléctrica aplicada. En una práctica ilustrativa, pero no limitante, de la invención se consigue la inhibición de fibras parasimpáticas con estimulación eléctrica de alta frecuencia (mayor de aproximadamente 50-100 Hz), mientras que se consigue la excitación de fibras parasimpáticas con estimulación eléctrica de baja frecuencia (menos de aproximadamente 50-100 Hz). De forma similar, se consigue la inhibición de fibras simpáticas con estimulación eléctrica de alta frecuencia (mayor de aproximadamente 50-100 Hz), mientras que se consigue la excitación de fibras simpáticas con estimulación eléctrica de baja frecuencia (menos de aproximadamente 50-100 Hz).

En aún otra realización de las presentes enseñanzas, se proporciona una serie de cables de electrodo implantando para la estimulación de múltiples nervios que conducen a múltiples órganos. Por ejemplo, una agrupación útil de funciones para modular en un escenario específico incluye aumentar la broncodilatación de las vías aéreas, aumentar la producción de hormonas adrenérgicas de la glándula suprarrenal y aumentar la producción y liberación de glucosa hepática en previsión de un arranque intenso de actividad física. Las señales cerebrales al sistema nervioso simpático que atraviesan la médula espinal se amplifican por el dispositivo de tsDCS vestibular, que puede estimular también múltiples nervios implicados en múltiples funciones. Como tal, se posibilita un enfoque neuromodulador a la amplificación de la respuesta de «lucha o huida».

En realizaciones de las presentes enseñanzas, el dispositivo de tsDCS es totalmente implantable, con cables de electrodo del dispositivo a la localización espinal dorsal y la localización ventral tunelizados subcutáneamente. Los cables de electrodo del dispositivo de tsDCS que funciona para estimulación periférica se tunelizan también subcutáneamente con electrodos implantados en los nervios apropiados del órgano efector que se module. En otra realización, el dispositivo de tsDCS permanece externo al cuerpo y es vestibular, pero tiene cables de electrodo para estimulación periférica que están montados en superficie o implantados.

En otra realización de las presentes enseñanzas, se combina una unidad de tsDCS vestibular que controla de forma inalámbrica un estimulador implantado con un sensor que detecta un estado fisiológico relevante formando un sistema de bucle cerrado. La unidad de tsDCS vestibular se comunica de forma inalámbrica con el sensor, que podría ser implantado o vestibular, y activa la estimulación espinal tsDCS y la estimulación del órgano efector mediante el estimulador implantado cuando detecta un estado relevante. El sensor puede configurarse para detectar presión sanguínea, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, tasa de respiración, turgencia cutánea, conductividad cutánea,

estado de oxigenación, presión de vejiga, osmolaridad de orina, parámetros hemodinámicos, ritmos cardíacos específicos por ECG, presión de uretra, presión del esfínter anal, estado de contracción muscular por EMG, ondas cerebrales específicas por EEG, electrolitos, proteínas y moléculas de señalización específicas en compartimentos de tejido específicos, concentración de glucosa en sangre, pH gástrico, sonidos de motilidad gastrointestinal, signos ambientales tales como vistas, sonidos y señales específicos y otros parámetros que dependen de la aplicación pretendida. El sistema de neuromodulación se activa por tanto tras percibir un estado específico, y se inactiva cuando ese estado ya no se mantiene. En una realización de las presentes enseñanzas, el sistema incluye también un sensor configurado para detectar un parámetro predeterminado, tal como aquellos enumerados en la presente memoria anteriormente, y configurado para proporcionar un valor percibido del parámetro predeterminado al componente controlador. El componente controlador se configura además para iniciar la estimulación, estando la iniciación de la estimulación determinada por si el valor percibido es menor que o supera un valor predeterminado, denotando el estado específico.

Otra realización incluye un procedimiento y aparato para la regulación neuromoduladora de órganos efectores por modulación de neuronas espinales, que tienen fuentes anódica y catódica, que tienen un circuito espinal para sesgar un electrodo espinal a una primera polaridad y sesgar un electrodo de referencia distal a una segunda polaridad, y que tienen un circuito neural para sesgar un nervio asociado con el músculo, teniendo el circuito neural un dispositivo de electrodo equilibrante de carga que tiene un primer y segundo electrodos neurales para eliminar el efecto polarizante del flujo de corriente en el nervio, sesgando el circuito neural el primer electrodo neural a la segunda polaridad y el segundo electrodo neural a la primera polaridad, donde el electrodo espinal y el segundo electrodo neural se conectan con una de las fuentes y el primer electrodo se conecta con otra de las fuentes, para activación del órgano efector de interés, como se describe en realizaciones anteriores.

Esta descripción incluye la descripción a modo de ejemplo de un dispositivo configurado para ejecutar funciones (al que se hace referencia de aquí en adelante como dispositivo de cálculo) que puede usarse con la materia en cuestión descrita actualmente. La descripción de los diversos componentes de un dispositivo de cálculo no pretende representar ninguna arquitectura particular ni manera de interconectar los componentes. Pueden usarse también otros sistemas que tienen menos o más componentes con la materia en cuestión descrita. Un dispositivo de comunicación puede conformar una forma de dispositivo de cálculo y puede incluir al menos un dispositivo de cálculo. El dispositivo de cálculo puede incluir un interconector (p. ej., lógica principal de bus y sistema), que puede interconectar tales componentes de un dispositivo de cálculo con un dispositivo de procesamiento de datos, tal como procesadores (o microprocesadores), u otra forma de dispositivo parcial o completamente programable o preprogramado, p. ej. sistema de circuitos lógicos personalizados de circuito cableado y/o integrado específico de aplicación («ASIC»), tales como un controlador o microcontrolador, un procesador de señal digital, o cualquier otra forma de dispositivo que pueda tomar instrucciones, funcionar con instrucciones precargadas/preprogramadas y/o seguir instrucciones encontradas en el sistema de circuitos cableados o personalizados para llevar a cabo operaciones lógicas que, en conjunto, realizan etapas y procedimientos y funcionalidades completos como se describe en la presente descripción.

Cada programa informático puede implementarse en cualquier lenguaje de programación, tal como lenguaje ensamblador, lenguaje de máquina, lenguaje de programación procedural de alto nivel o lenguaje de programación orientado a objetos. El lenguaje de programación puede ser un lenguaje de programación compilado o interpretado.

Cada programa informático puede implementarse en un producto de programa informático materializado tangiblemente en un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador para ejecución por un procesador informático. Las etapas del procedimiento de estas enseñanzas pueden realizarse por un procesador informático que ejecuta un programa materializado tangiblemente en un medio legible por ordenador para realizar funciones de estas enseñanzas mediante operación en entradas y generación de salidas.

En esta descripción, puede describirse que diversas funciones, funcionalidades y/u operaciones se realizan o causan por el código de programa de software para simplificar la descripción. Sin embargo, los especialistas en la técnica reconocerán que lo que significan tales expresiones es que las funciones son el resultado de la ejecución del código/instrucciones del programa por un dispositivo de cálculo como se describe anteriormente. p. ej. incluyendo un procesador, tal como un microprocesador, microcontrolador, circuito lógico o similar. Como alternativa, o en combinación, las funciones y operaciones pueden implementarse usando un sistema de circuitos de propósito especial, con o sin instrucciones de software, tal como usando un circuito integrado específico de aplicación (ASIC) o matriz de puertas programables por campo (FPGA), que pueden ser programables, parcialmente programables o cableados. La lógica del circuito integrado específico de aplicación («ASIC») puede ser tal como matrices de puertas o celdas estándares, o similares, implementar lógica personalizada por interconectores de metalización o metalizaciones de la arquitectura ASIC de matriz de puertas básicas o seleccionar y proporcionar interconectores de metalización o metalizaciones entre bloques funcionales de celdas estándares incluidas en una colección de bloques funcionales del fabricante, etc. Las realizaciones pueden implementarse por tanto usando sistemas de circuitos cableados sin código/instrucciones de software de programa, o en combinación con un sistema de circuitos que usa

código/instrucciones de software programados.

Por tanto, las técnicas no están limitadas a ninguna combinación específica de sistemas de circuitos de hardware y software, ni a ninguna fuente tangible particular de instrucciones ejecutadas por el procesador o procesadores de datos) en el dispositivo de cálculo. Aunque algunas realizaciones pueden implementarse en ordenadores y sistemas informáticos totalmente funcionales, diversas realizaciones pueden distribuirse como un dispositivo de cálculo que incluye, p. ej., una variedad de formas y que puede aplicarse independientemente del tipo particular de máquina o medio legible por ordenador tangible usado para efectuar realmente el desempeño de las funciones y operaciones y/o la distribución del desempeño de las funciones/funcionalidades y/u operaciones.

10

El interconector puede conectar el dispositivo de procesamiento de datos para definir el sistema de circuitos lógicos que incluye la memoria. El interconector puede ser interno al dispositivo de procesamiento de datos, tal como acoplado un microprocesador con una memoria caché en placa, o una memoria externa (al microprocesador) tal como una memoria principal, o una unidad de disco o externa al dispositivo de cálculo, tal como una memoria remota, una granja de discos u otro dispositivo de almacenamiento masivo, etc. Los microprocesadores comercialmente disponibles, uno o más de los cuales podrían ser un dispositivo de cálculo o parte de un dispositivo de cálculo, incluyen un microprocesador de serie PA-RISC de Hewlett-Packard Company, un microprocesador de serie 80x86 o Pentium de Intel Corporation, un microprocesador PowerPC de IBM, un microprocesador Sparc de Sun Microsystems, Inc. o un microprocesador 68xxx de Motorola Corporation como ejemplos.

15

20

El interconector, además de interconectar tal como un microprocesador o microprocesadores y memoria, puede interconectar también elementos tales como un controlador de monitor y dispositivo de monitor, y/u otros dispositivos periféricos tales como dispositivos de entrada/salida (I/O), p. ej., mediante controladores de entrada/salida). Los dispositivos de I/O típicos pueden incluir un ratón, un teclado o teclados, un módem o módems, una interfaz o interfaces de red, impresoras, escáneres, videocámaras y otros dispositivos que son bien conocidos en la técnica. El interconector puede incluir uno o más buses conectados entre sí a través de diversos puentes, controladores y/o adaptadores. En una realización, el controlador de I/O incluye un adaptador USB (bus universal en serie) para controlar periféricos de USB y/o un adaptador de bus IEEE-1394 para controlar periféricos de IEEE-1394.

25

30

La memoria puede incluir cualquier medio legible por ordenador tangible, que puede incluir, pero sin limitación, medios de tipo grabable y no grabable tales como dispositivos de memoria volátil y no volátil, tales como RAM (memoria de acceso aleatorio) volátil, típicamente implementada como RAM dinámica (DRAM) que requiere alimentación continuamente para refrescar o mantener los datos en la memoria, y RAM (memoria de solo lectura) no volátil y otros tipos de memoria no volátiles, tales como un disco duro, memoria flash, lápiz de memoria extraíble, etc. La memoria no volátil puede incluir típicamente un disco duro magnético, un disco óptico magnético o un disco óptico (p. ej., un DVD RAM, un CD RAM, un DVD o un CD) u otro tipo de sistema de memoria que mantienen los datos incluso después de retirar la alimentación del sistema.

35

40

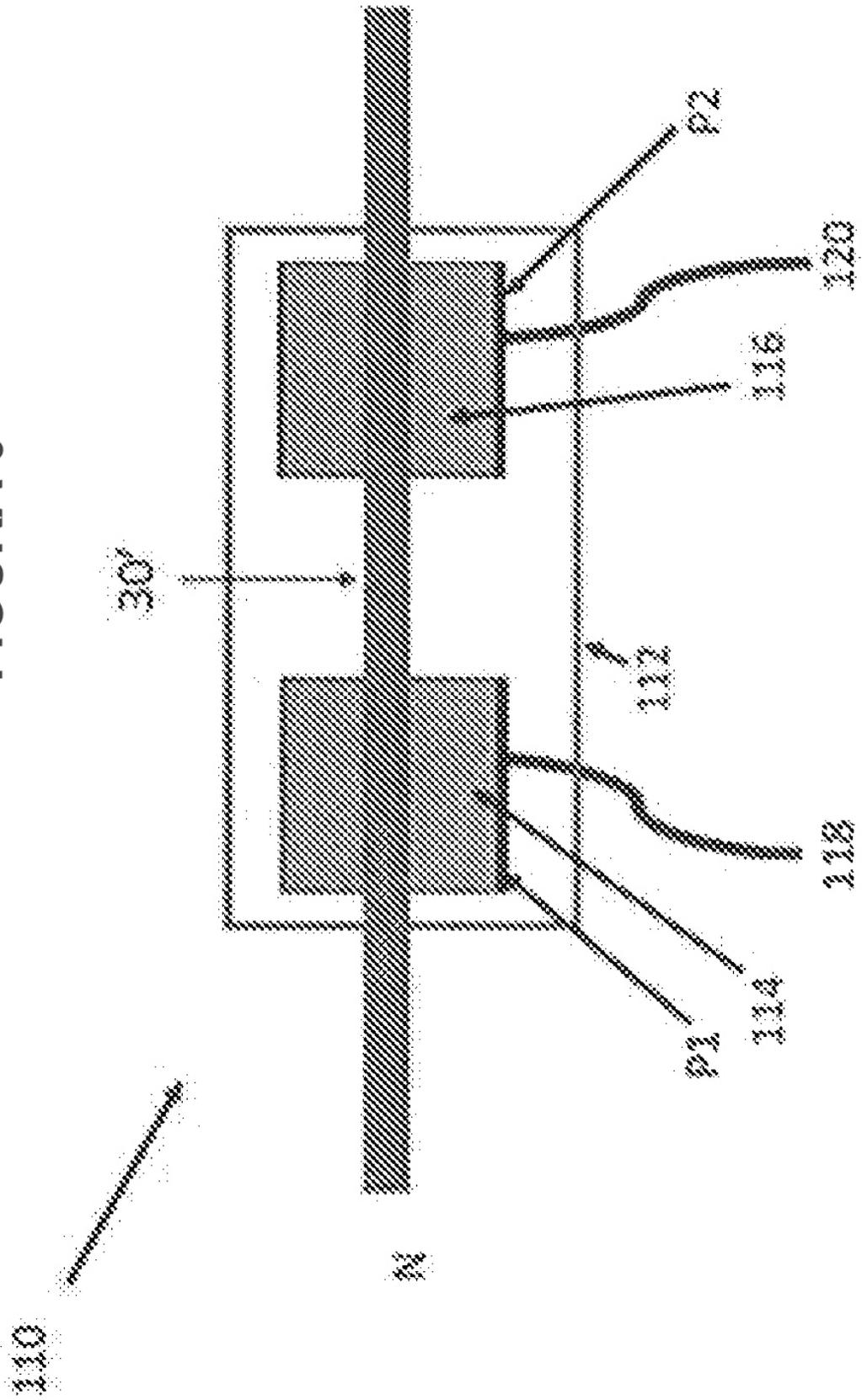
Con fines de describir y definir las presentes enseñanzas, se señala que el término «sustancialmente» se utiliza en la presente memoria para representar el grado inherente de incertidumbre que puede atribuirse a cualquier comparación, valor, medida u otra representación cuantitativa. El término «sustancialmente» se utiliza también en la presente memoria para representar el grado en que una representación cuantitativa puede variar desde una referencia declarada sin dar como resultado un cambio en la función básica de la materia en cuestión.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para la modulación de neuronas espinales asociado con la regulación de la actividad de órganos efectores en un ser vertebrado, el sistema que comprende:
- 5 un primer componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación de un nervio asociado con un órgano efector diana; donde el primer componente de estimulación está configurado para proporcionar estimulación eléctrica por corriente continua;
- 10 un segundo componente de estimulación configurado para proporcionar estimulación por corriente continua espinal asociado con la modulación de dicho órgano diana efector; donde el segundo componente de estimulación está configurado para proporcionar estimulación eléctrica por corriente continua no variable continuamente; y
- 15 un componente controlador configurado para controlar simultáneamente el intervalo de corriente suministrada por el primer y segundo componentes de estimulación y establecer el límite superior de corriente del primer componente en no más de la corriente en el segundo componente de estimulación.
2. El sistema de la reivindicación 1, donde el primer componente de estimulación está configurado para proporcionar:
- 20 (a) estimulación eléctrica por corriente continua no variable continuamente; o
- (b) estimulación eléctrica por pulsos.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un componente controlador configurado para controlar simultáneamente el intervalo de corriente suministrado por el primer y segundo componentes de estimulación y establecer el límite superior de corriente del primer componente en no más de la corriente en el segundo componente de estimulación y ajustar dinámicamente el límite superior simultáneamente con el ajuste de la segunda corriente.
- 30 4. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además un primer componente de corriente configurado para proporcionar corriente continua no variable continuamente para la estimulación del nervio asociado con un órgano efector diana.
5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además una primera fuente eléctrica con terminales
- 35 positivos y negativos que proporciona corriente de estimulación a electrodos de estimulación, incluyendo dos electrodos dispuestos para estimulación de un nervio asociado con un órgano efector diana; un electrodo conectado operativamente con el terminal positivo y otro electrodo conectado operativamente con el terminal negativo; estando cada uno de los dos electrodos aislado eléctricamente del otro de los dos electrodos.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 5, donde los dos electrodos están configurados para sujetarse sobre una sección de un nervio asociado con un músculo de interés para proporcionar estimulación eléctrica por corriente continua no variable continuamente a la sección del nervio del músculo.
7. El sistema de la reivindicación 6 que comprende, además
- 45 una segunda fuente eléctrica que tiene un segundo terminal positivo y un segundo terminal negativo;
- un primer electrodo dispuesto para colocarse en una localización de médula espinal; y
- 50 un segundo electrodo dispuesto para colocarse en una localización seleccionada de entre otra localización en la médula espinal o una localización distal de la médula; estando uno de los primer y segundo electrodos conectado operativamente con el segundo terminal positivo y estando el otro del primer y segundo electrodos conectado operativamente con el segundo terminal negativo.
- 55 8. El sistema de la reivindicación 7, donde la primera fuente eléctrica y la segunda fuente eléctrica son la misma fuente eléctrica, y donde la misma fuente eléctrica es una fuente productora de corriente continua no variable.
9. El sistema de la reivindicación 1, donde dicha corriente continua para estimulación espinal oscila de aproximadamente 2 ma a aproximadamente 5 mA para el tratamiento del tono muscular en seres humanos.
- 60 10. El sistema de la reivindicación 9, donde los dos electrodos están implantados.

11. El sistema de la reivindicación 1, donde la primera fuente eléctrica está también implantada; y donde el componente controlador está conectado operativamente con la primera fuente eléctrica por una conexión inalámbrica.
12. El sistema de la reivindicación 11, donde el componente controlador está dispuesto en una carcasa 5 vestibular.
13. El sistema de la reivindicación 12, donde la segunda fuente eléctrica está también dispuesta en una carcasa vestibular.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 13, donde el componente controlador y la misma fuente eléctrica están dispuestos en una carcasa vestibular.
15. El sistema de la reivindicación 1, donde el primer componente de estimulación está configurado para proporcionar estimulación eléctrica por pulsos.

FIGURA 3



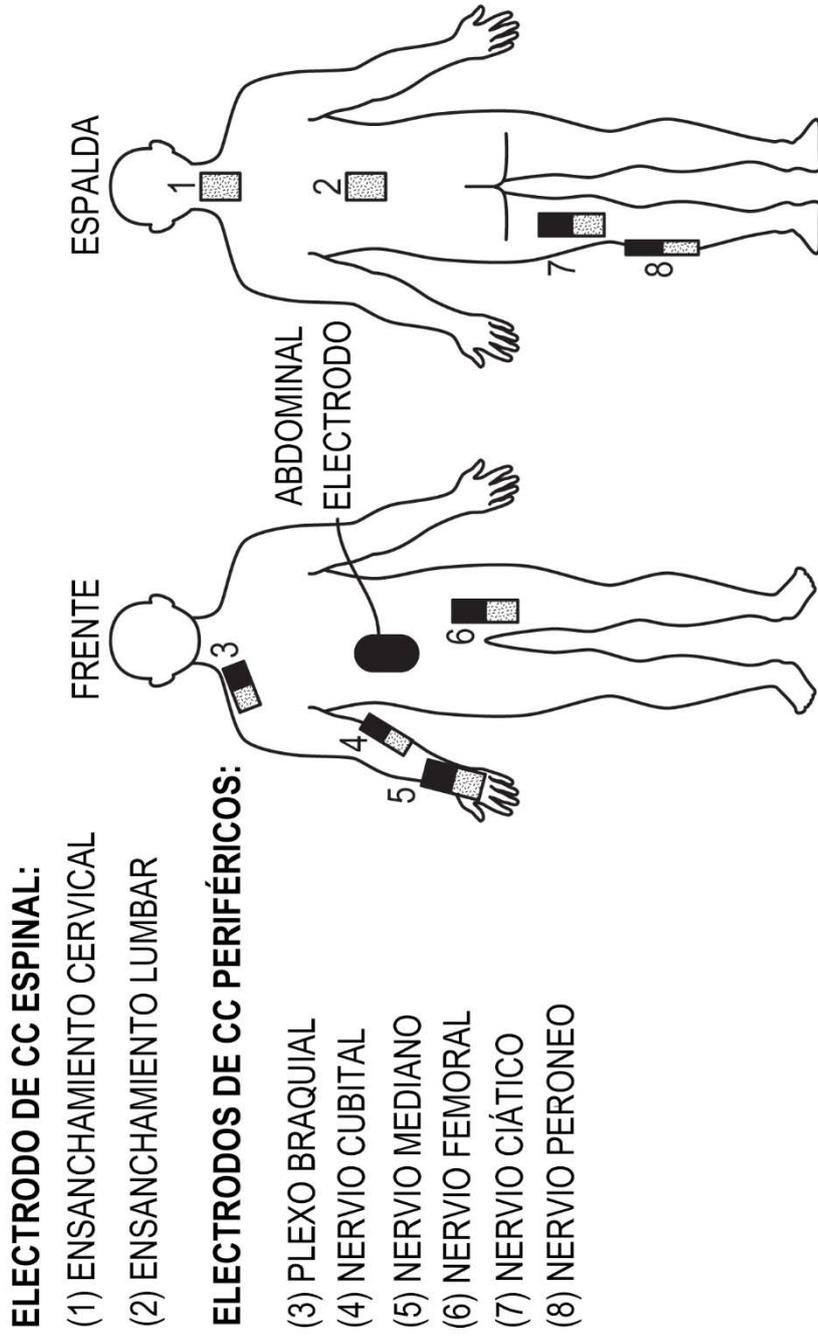


FIG. 4

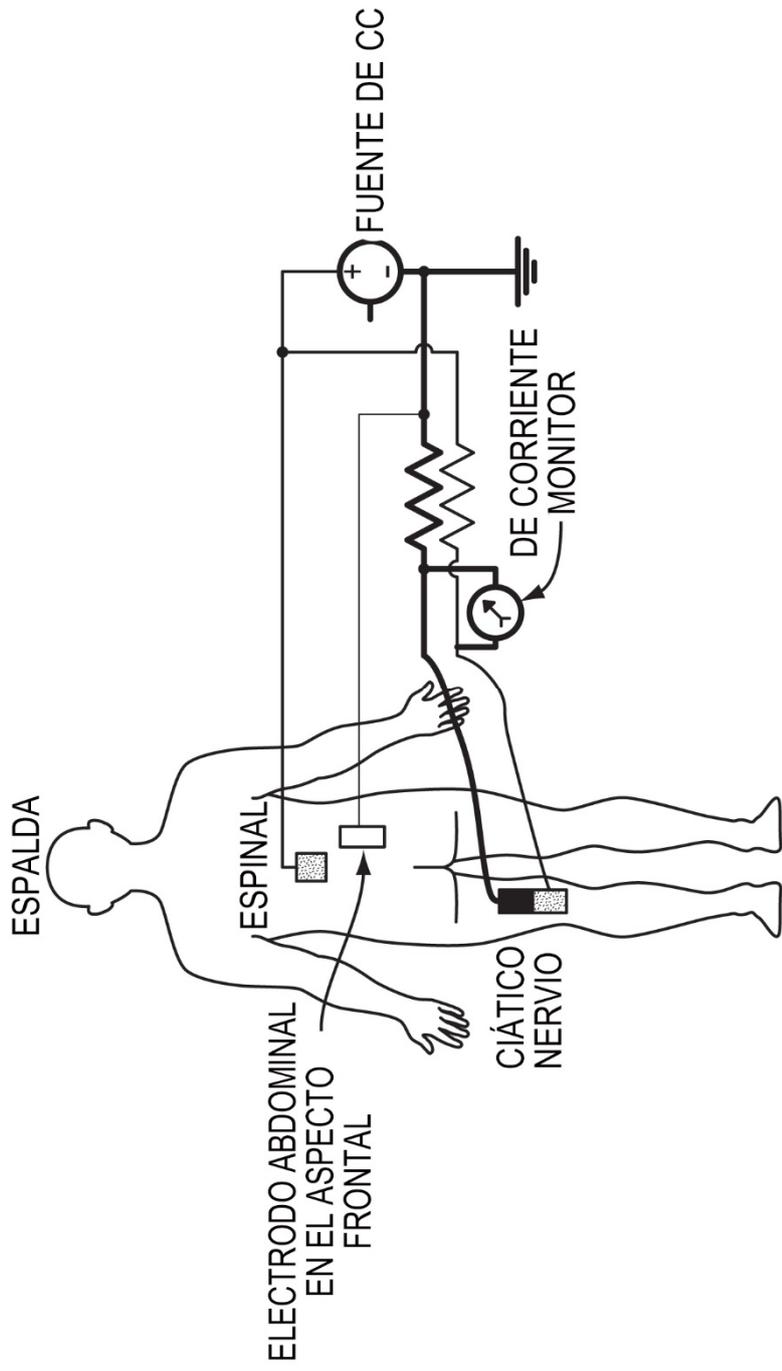
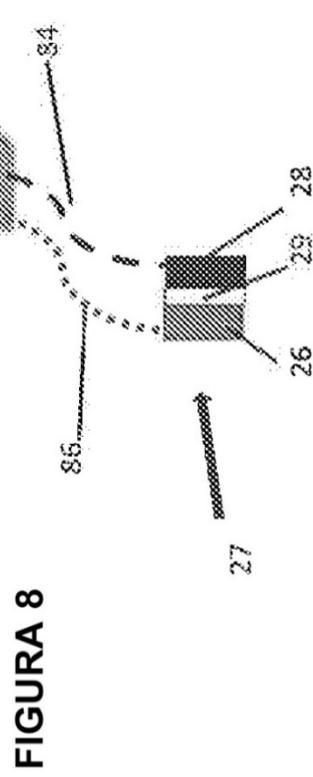
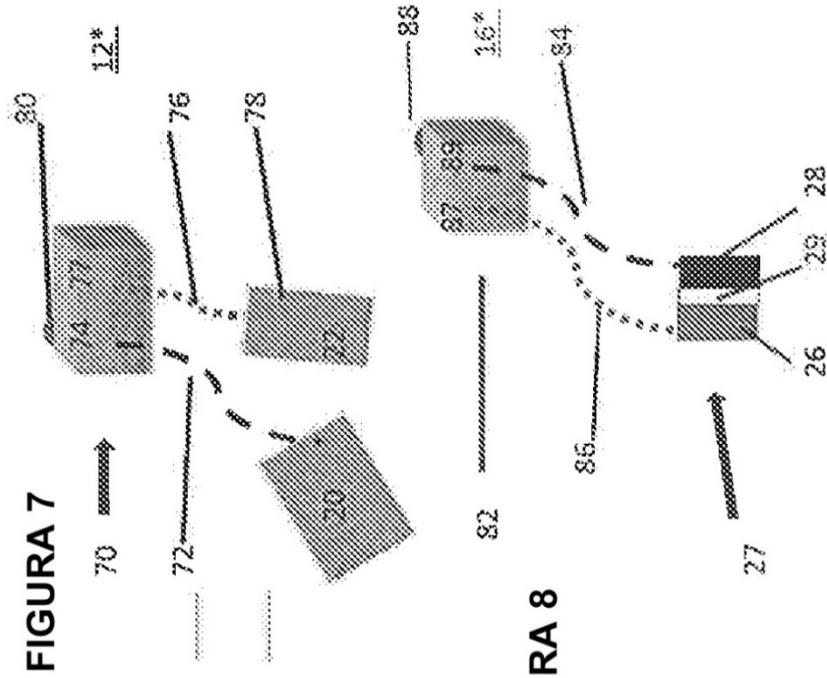
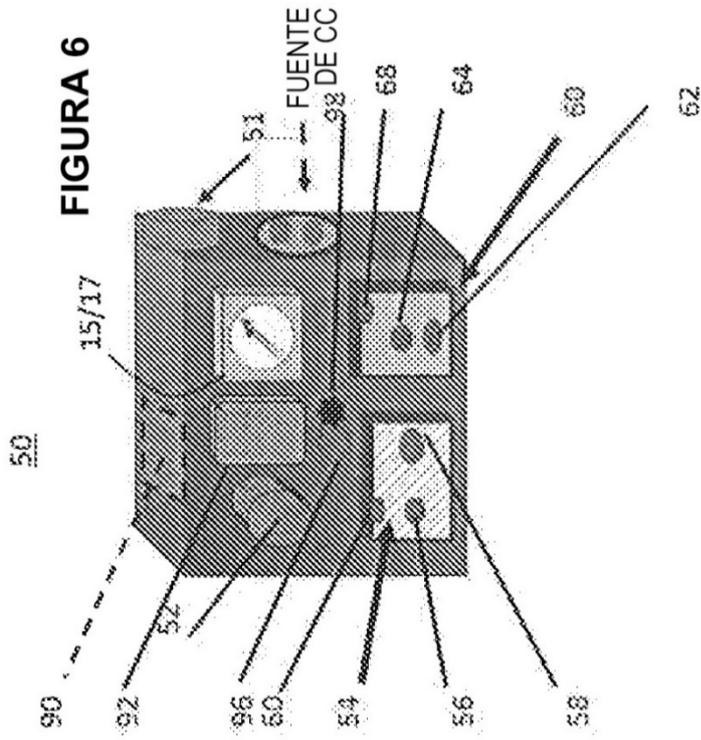


FIG. 5



100

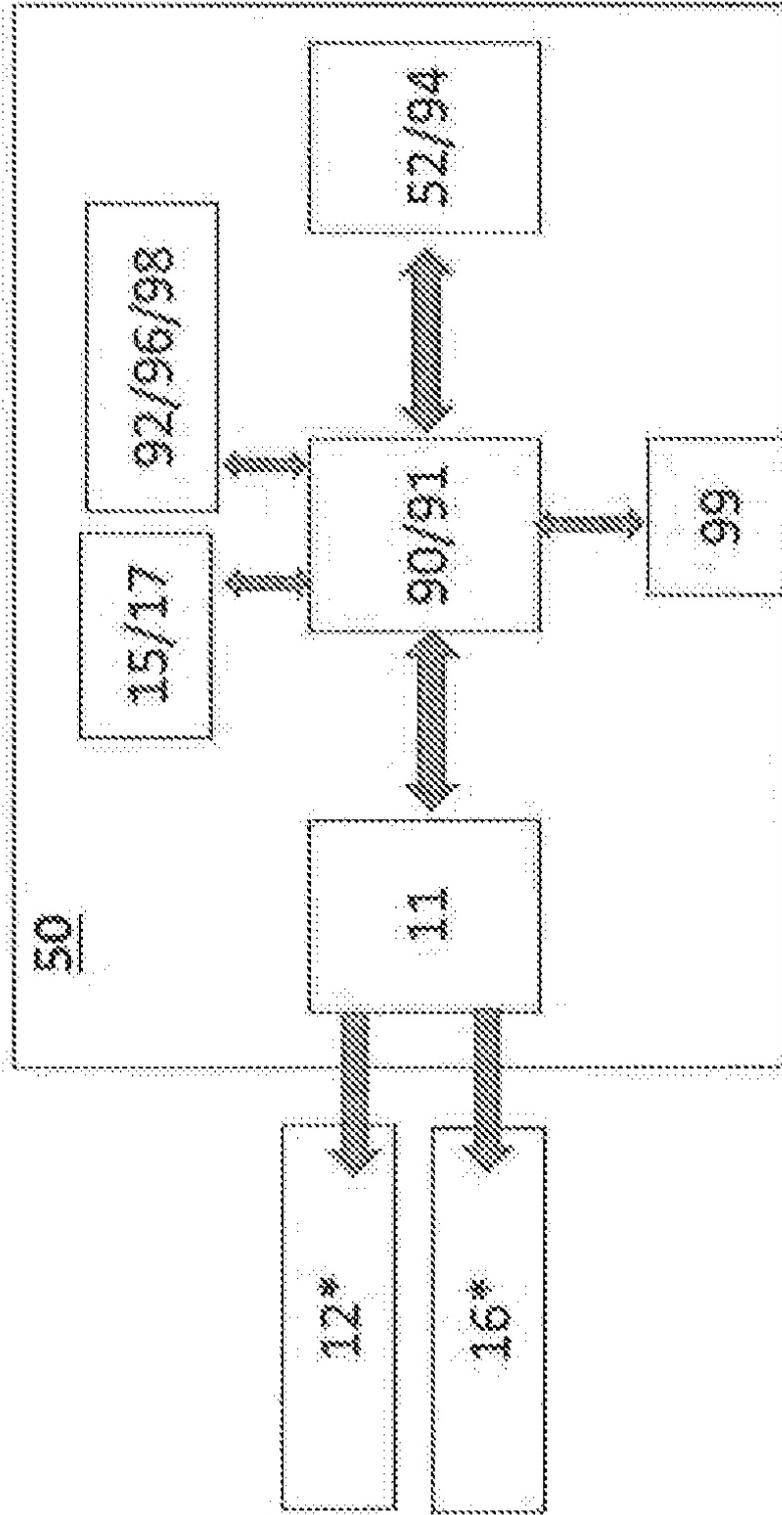


FIGURA 9

Estimulación cervical

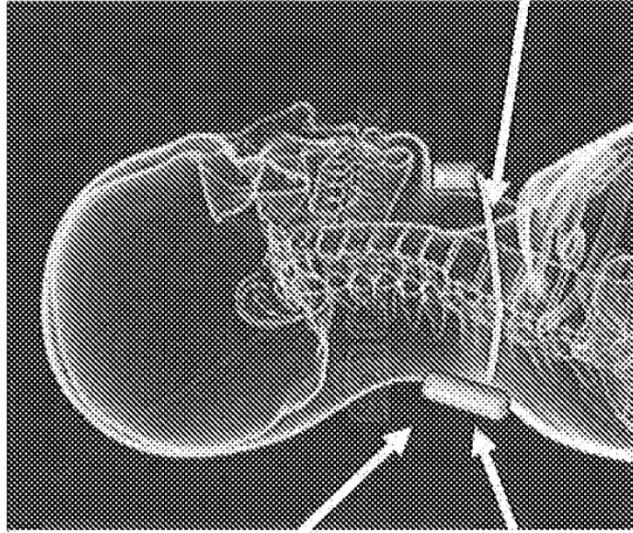


Fig. 10a

Estimulación lumbar

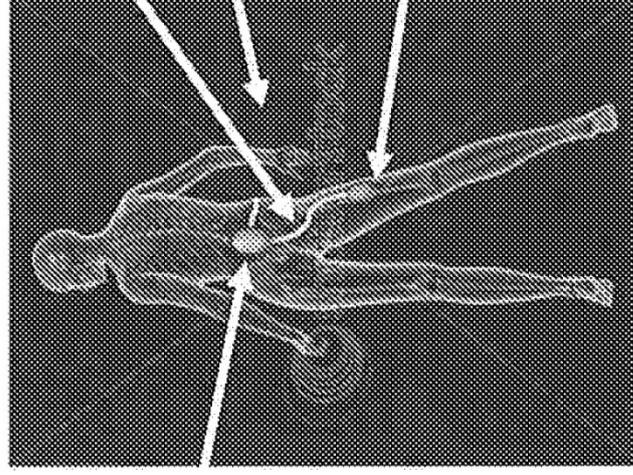


Fig. 10b

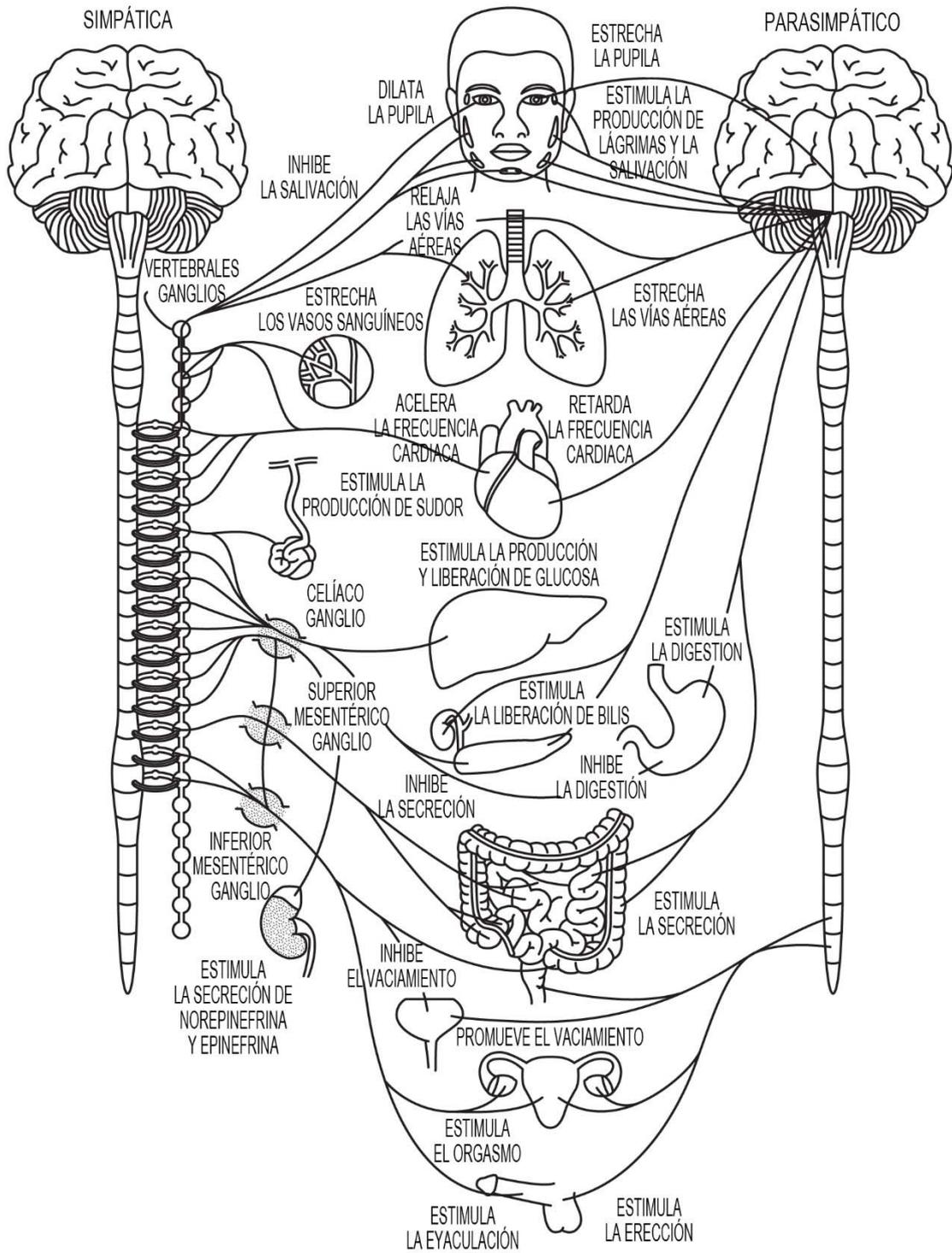


FIG. 11

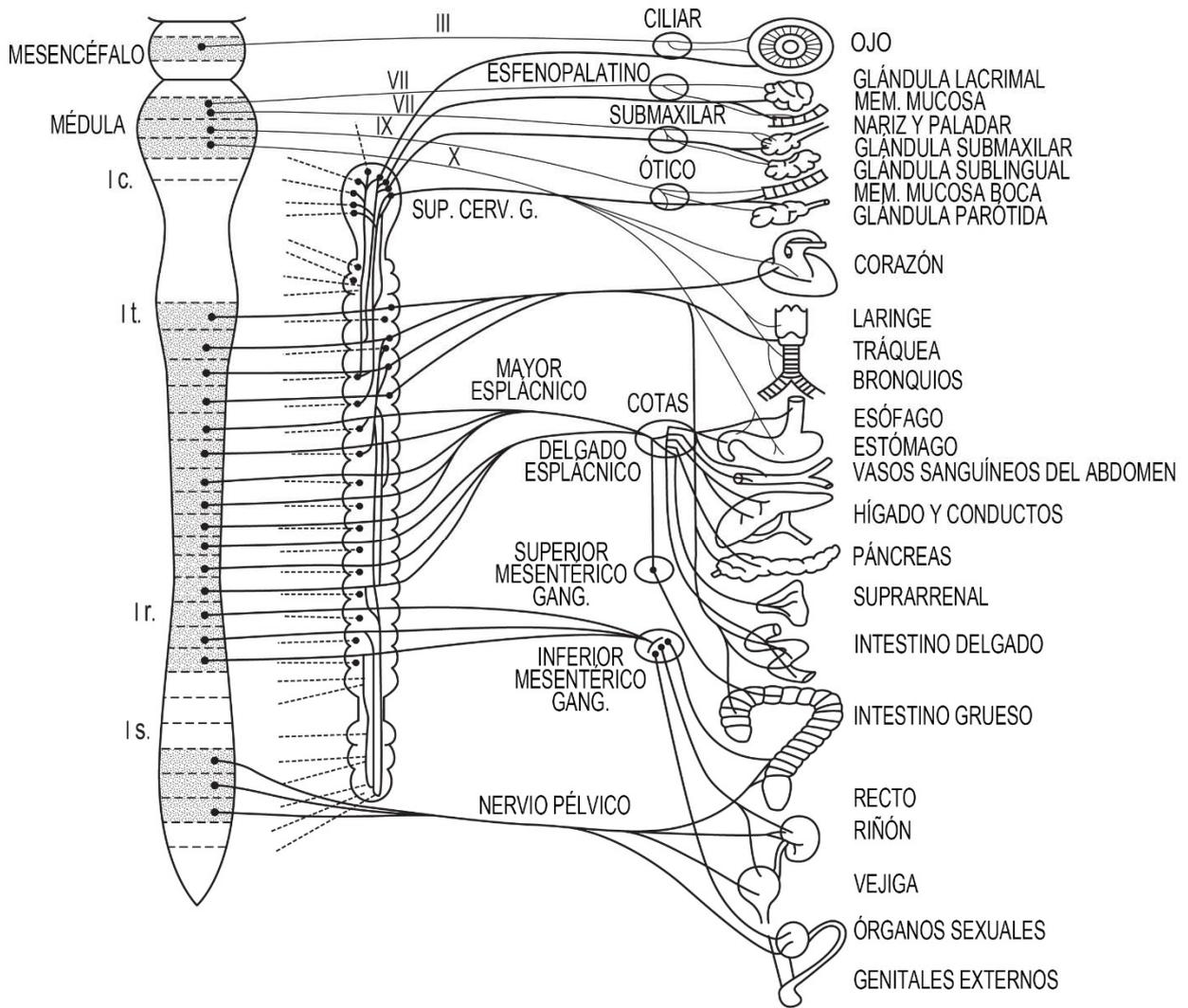


FIG. 12

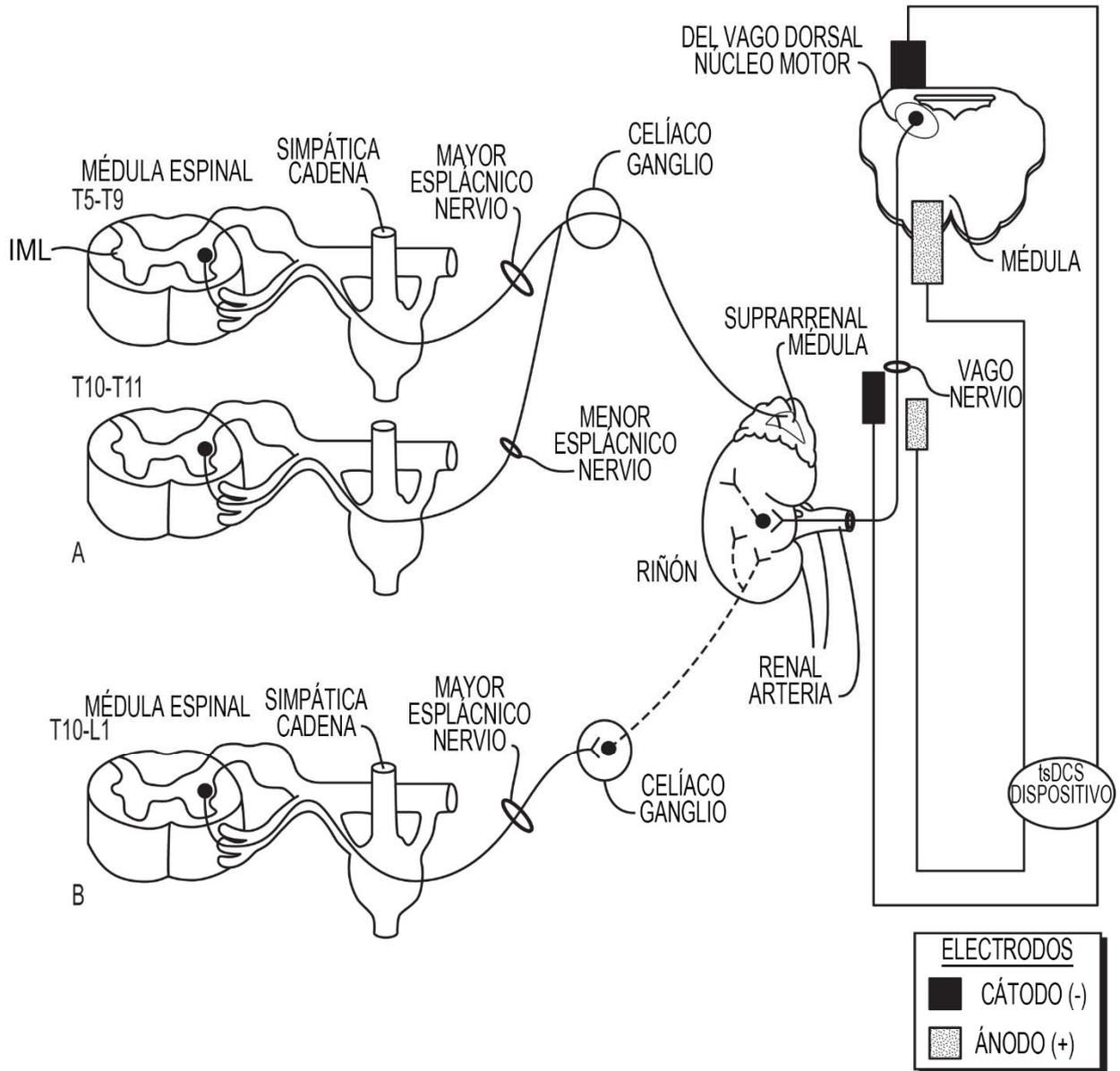


FIG. 13

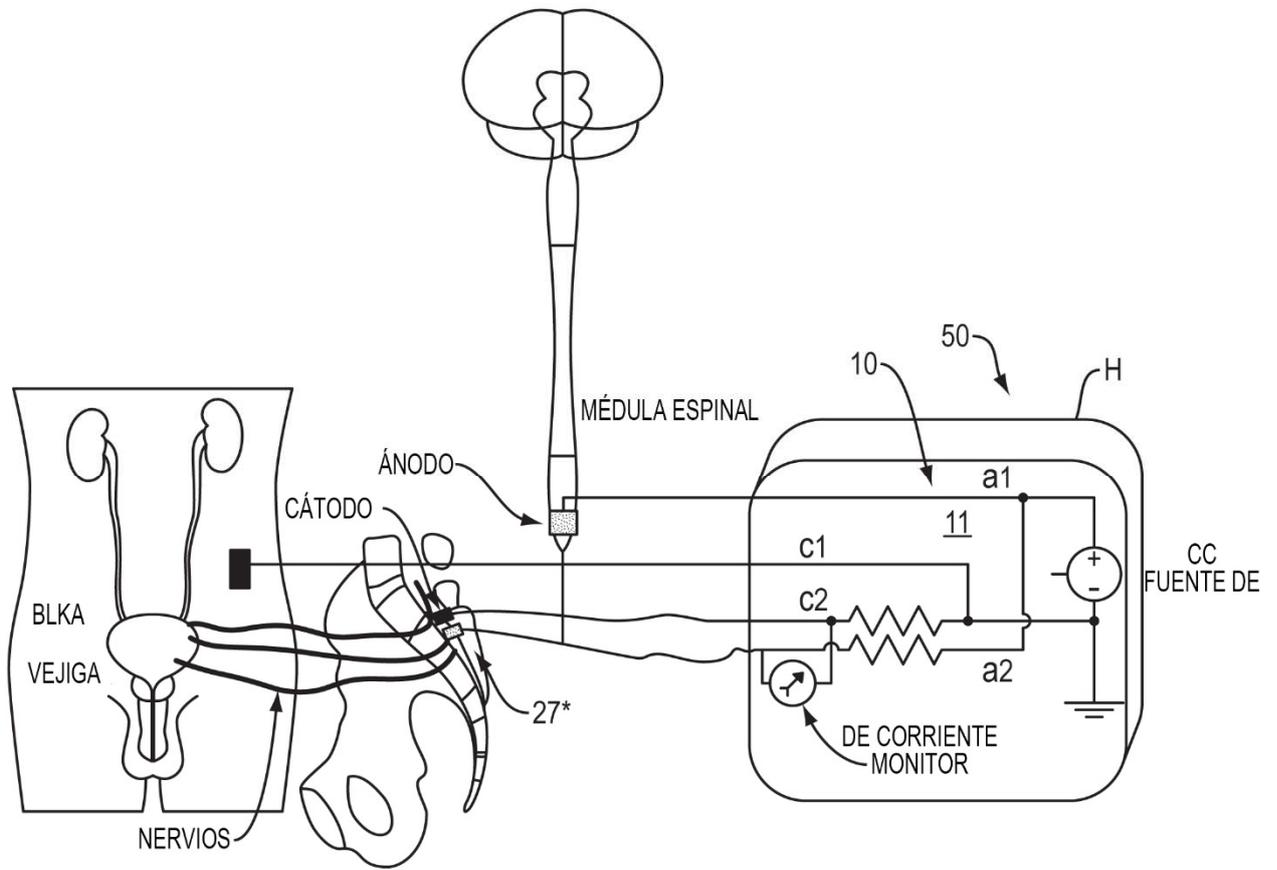


FIG. 14

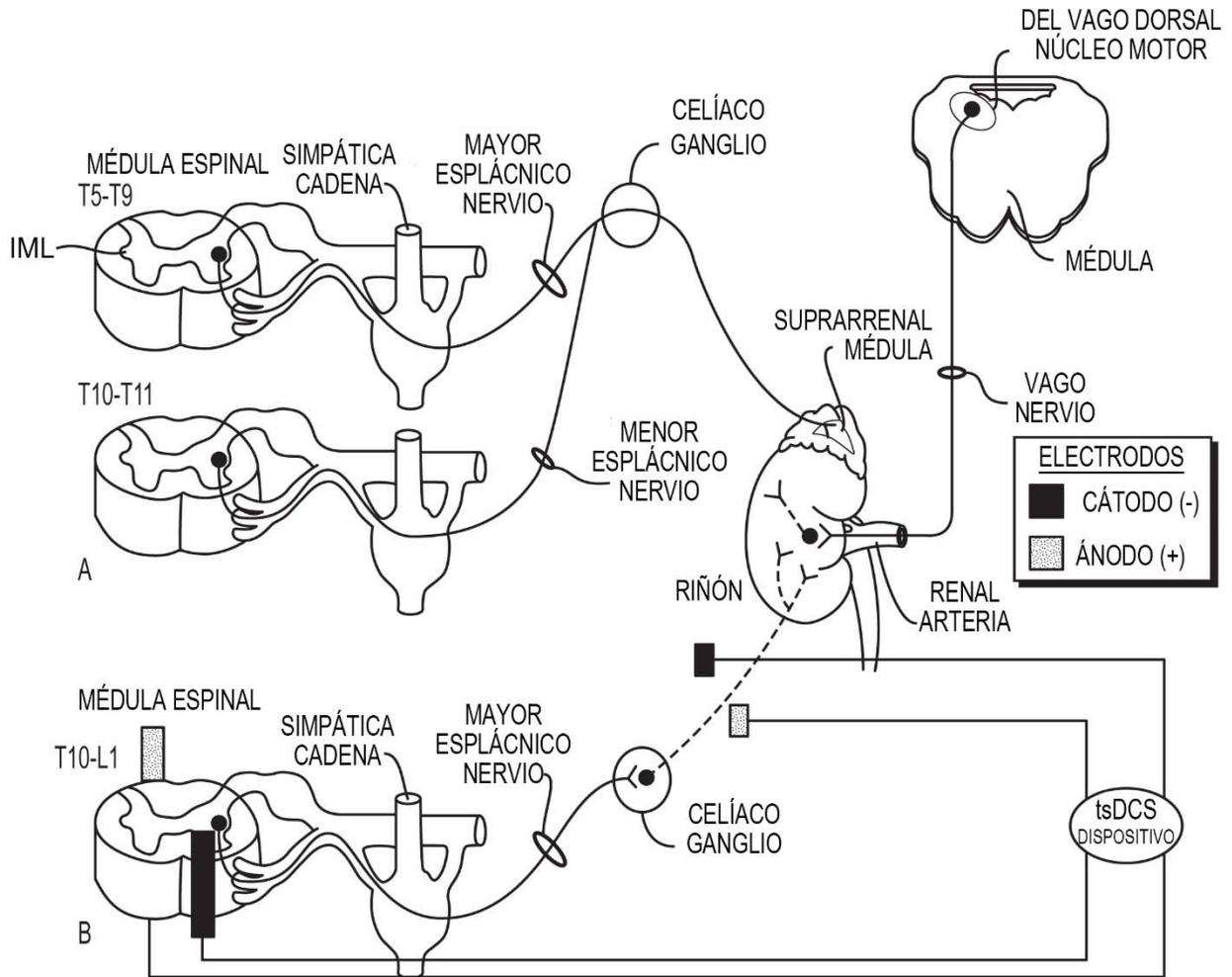


FIG. 15

Figura 15. Control neural de riñón y glándula suprarrenal con estrategia de neuromodulación para modular la función renal basándose disminuir el tono simpático

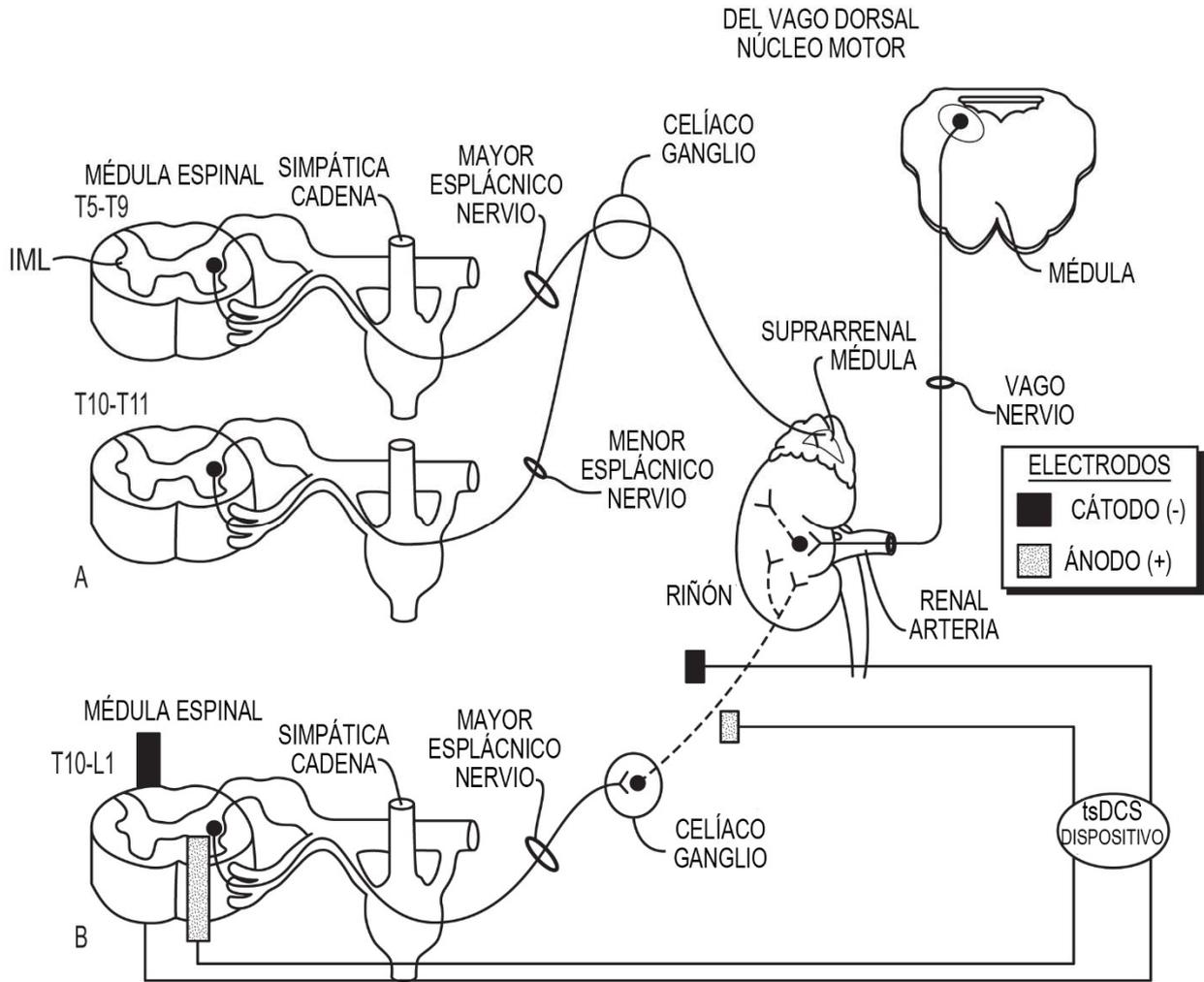


FIG. 16

Figura 16. Control neural de riñón y glándula suprarrenal con estrategia de neuromodulación para modular la función renal basándose aumentar el tono simpático

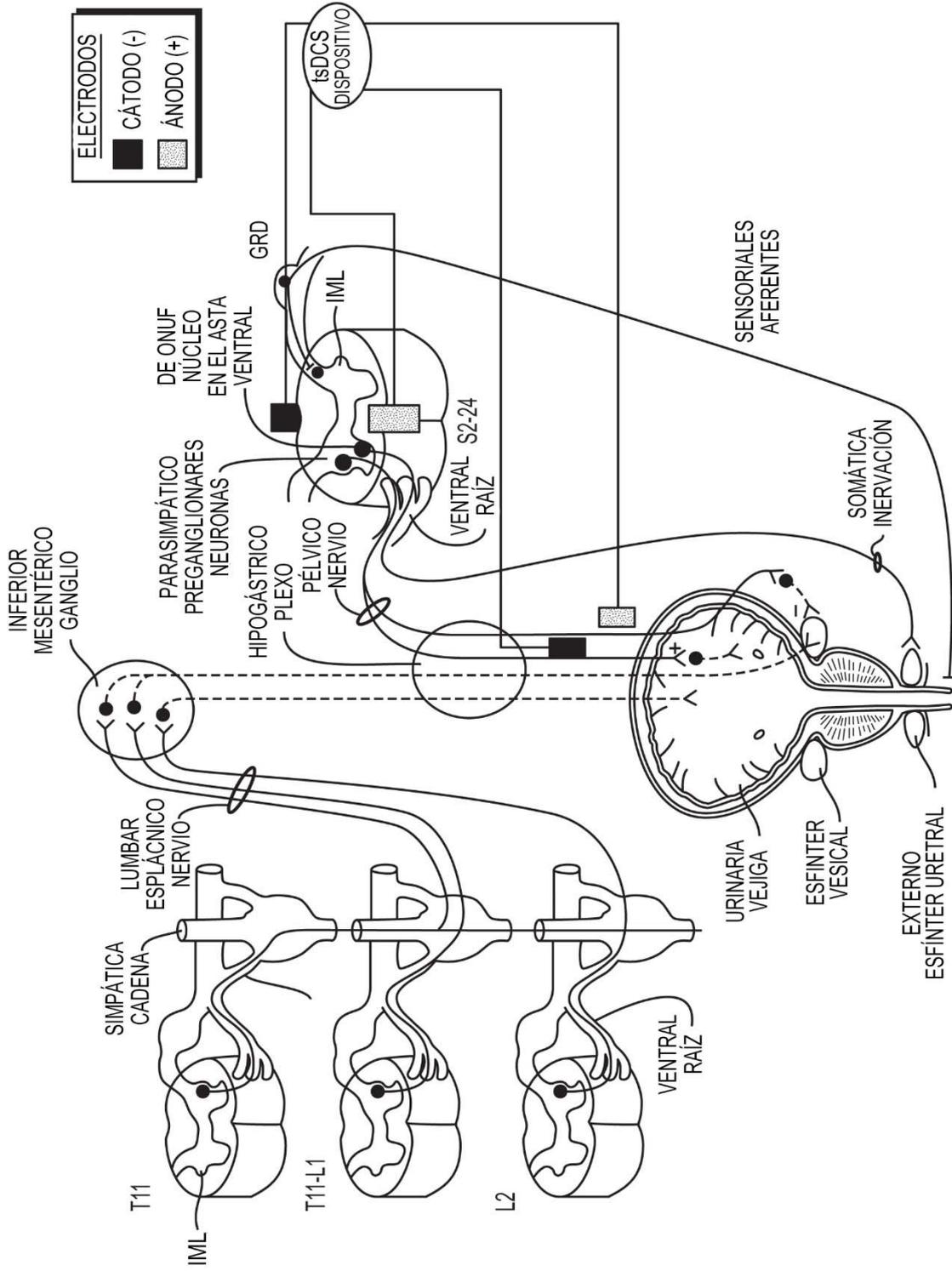


FIG. 17

Figura 17. Estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en aumentar el tono parasimpático

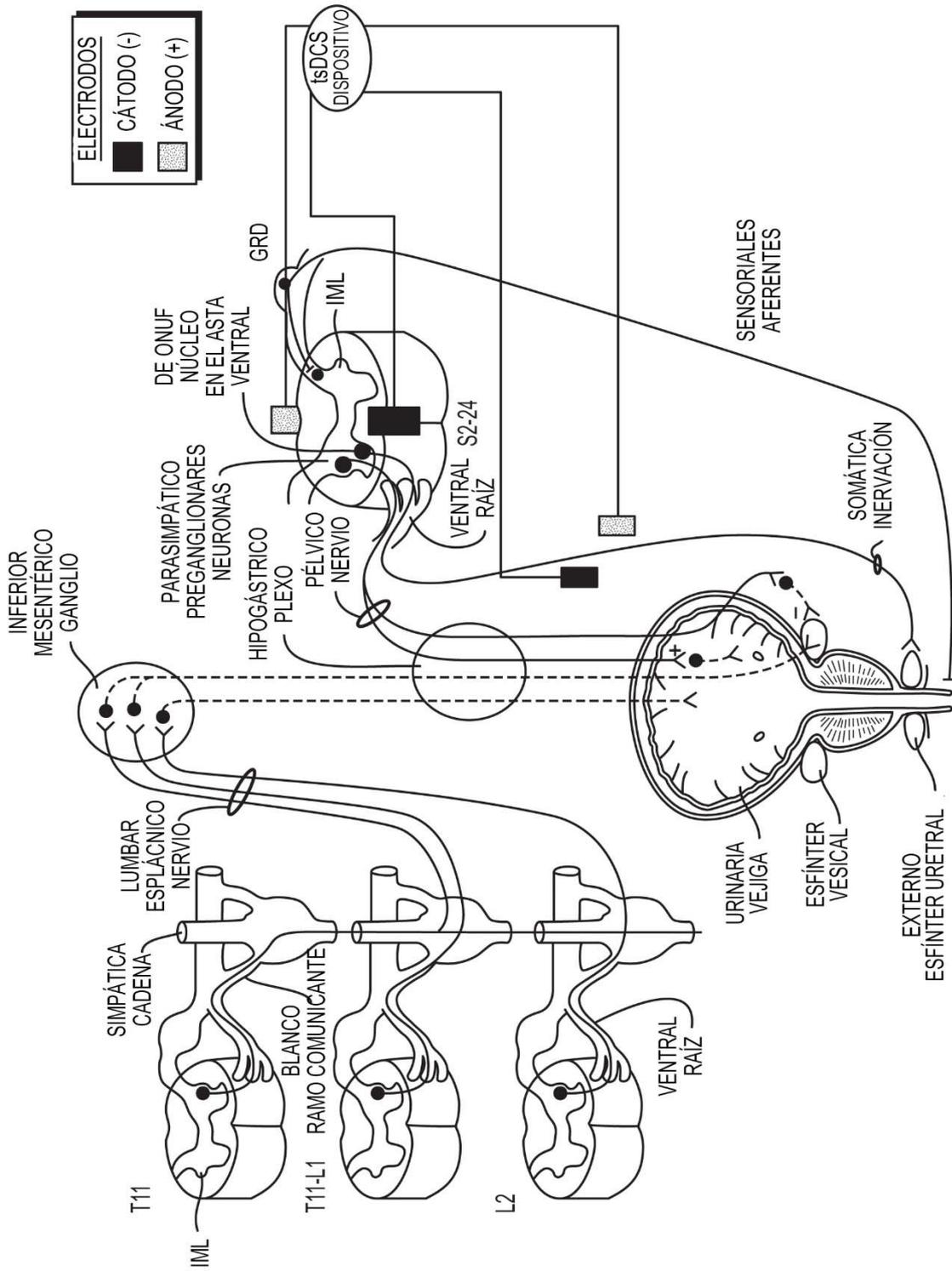


FIG. 18

Figura 18. Estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en inhibir los eferentes somáticos

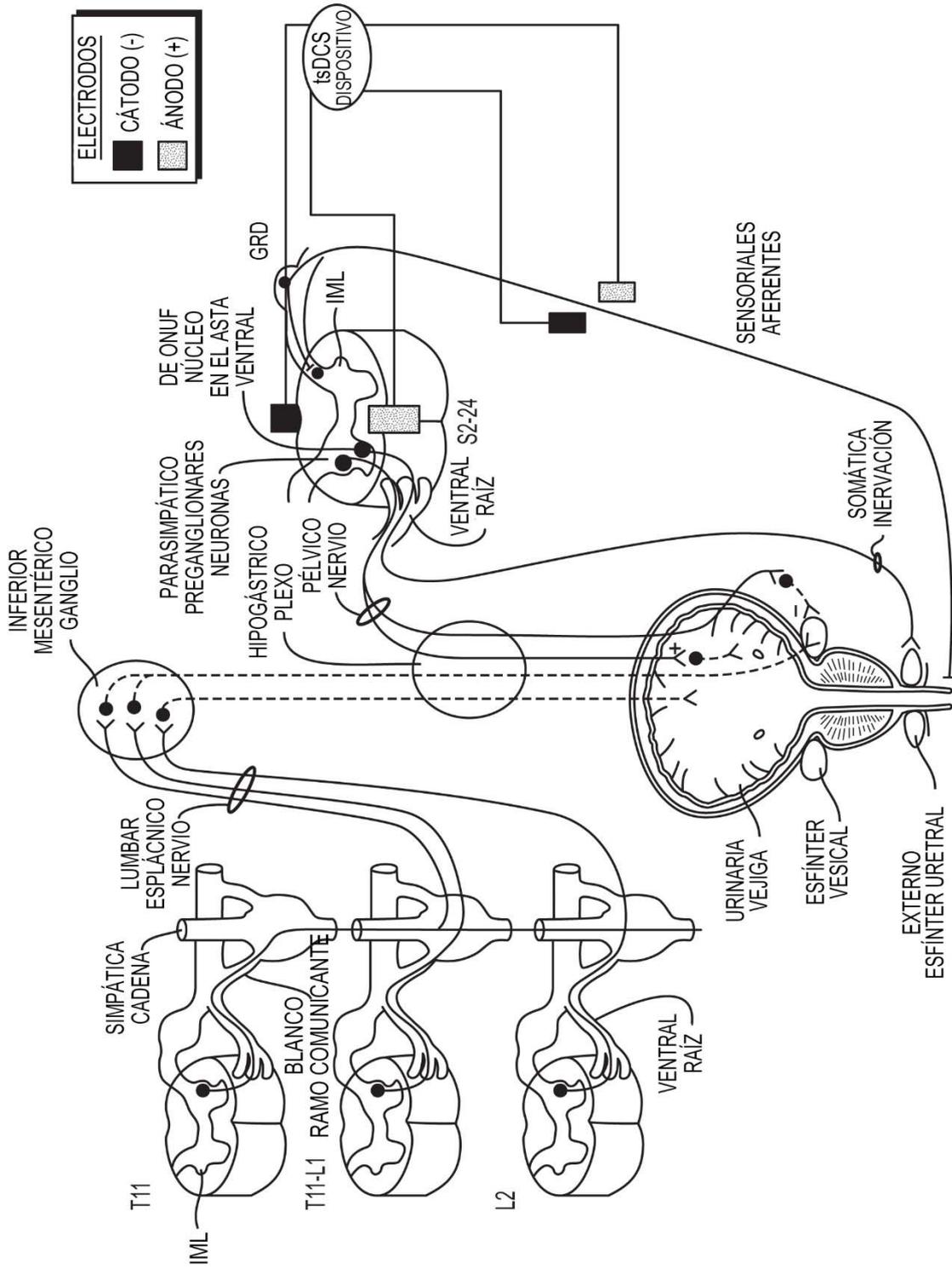


FIG. 19

Figura 19. Estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en estimular los aferentes sensoriales

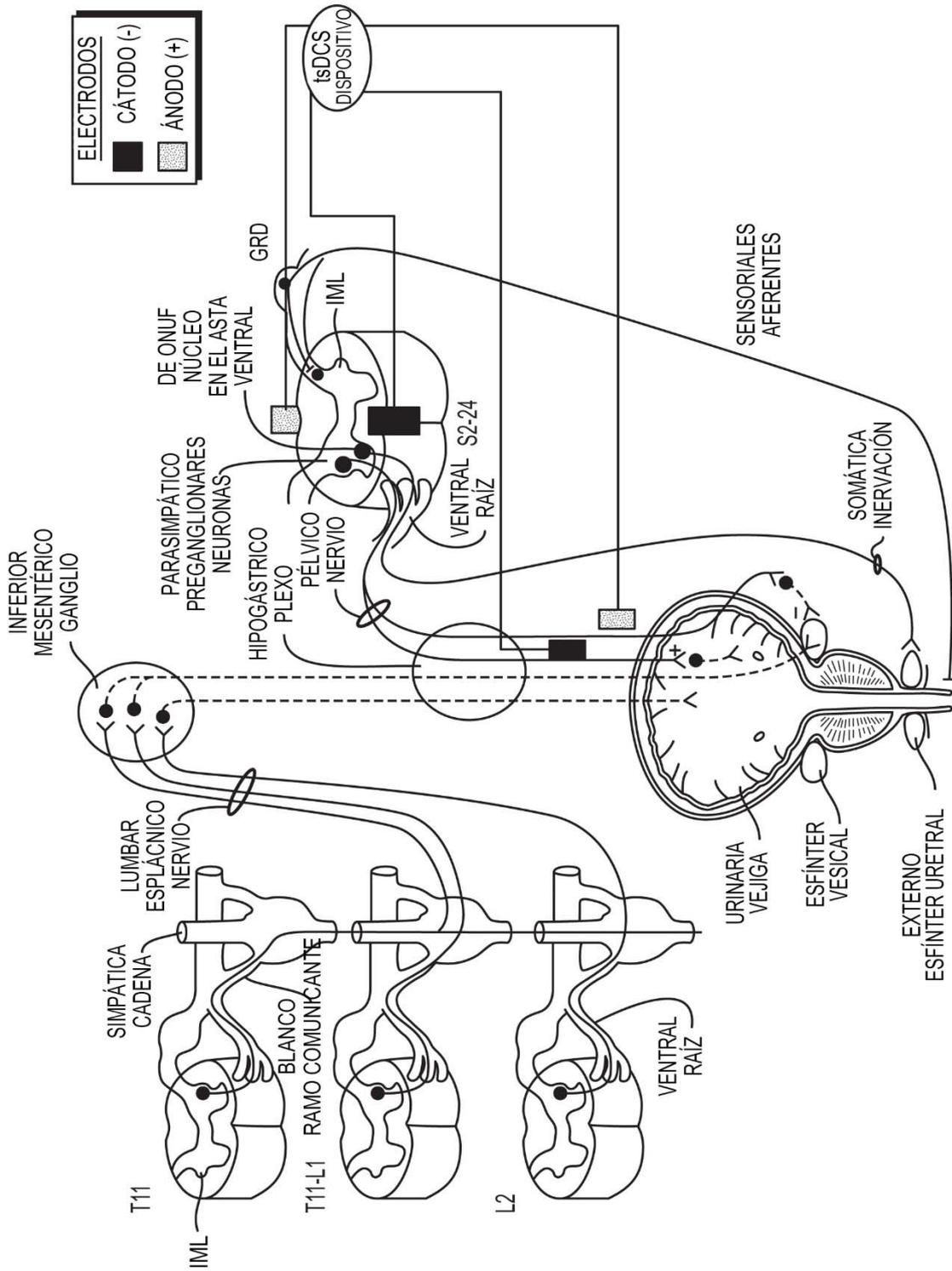


FIG. 20

Figura 20. Estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en disminuir el tono parasimpático

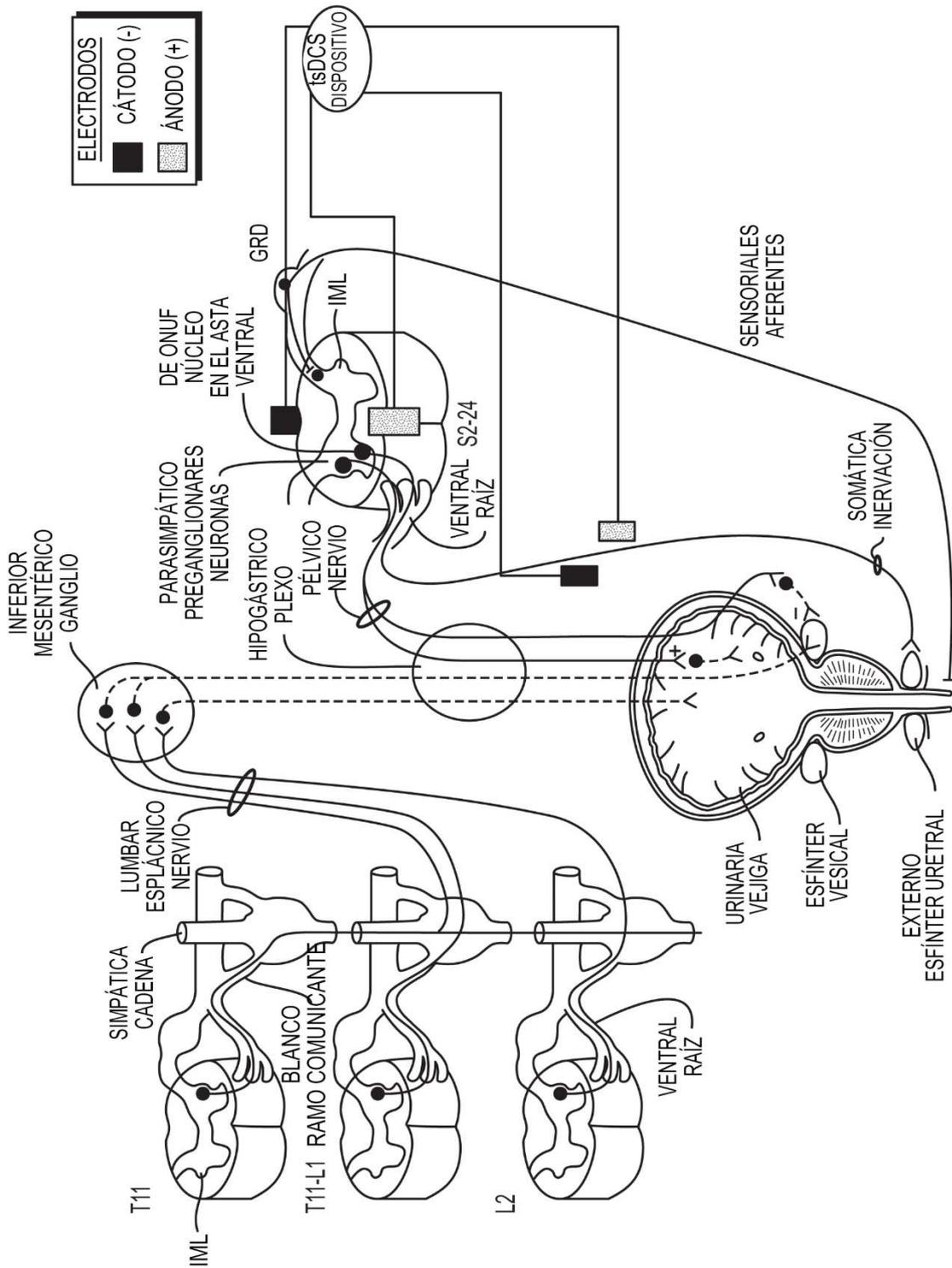


FIG. 21

Figura 21. Estrategia de neuromodulación para tratar la retención urinaria basándose en estimular los eferentes somáticos

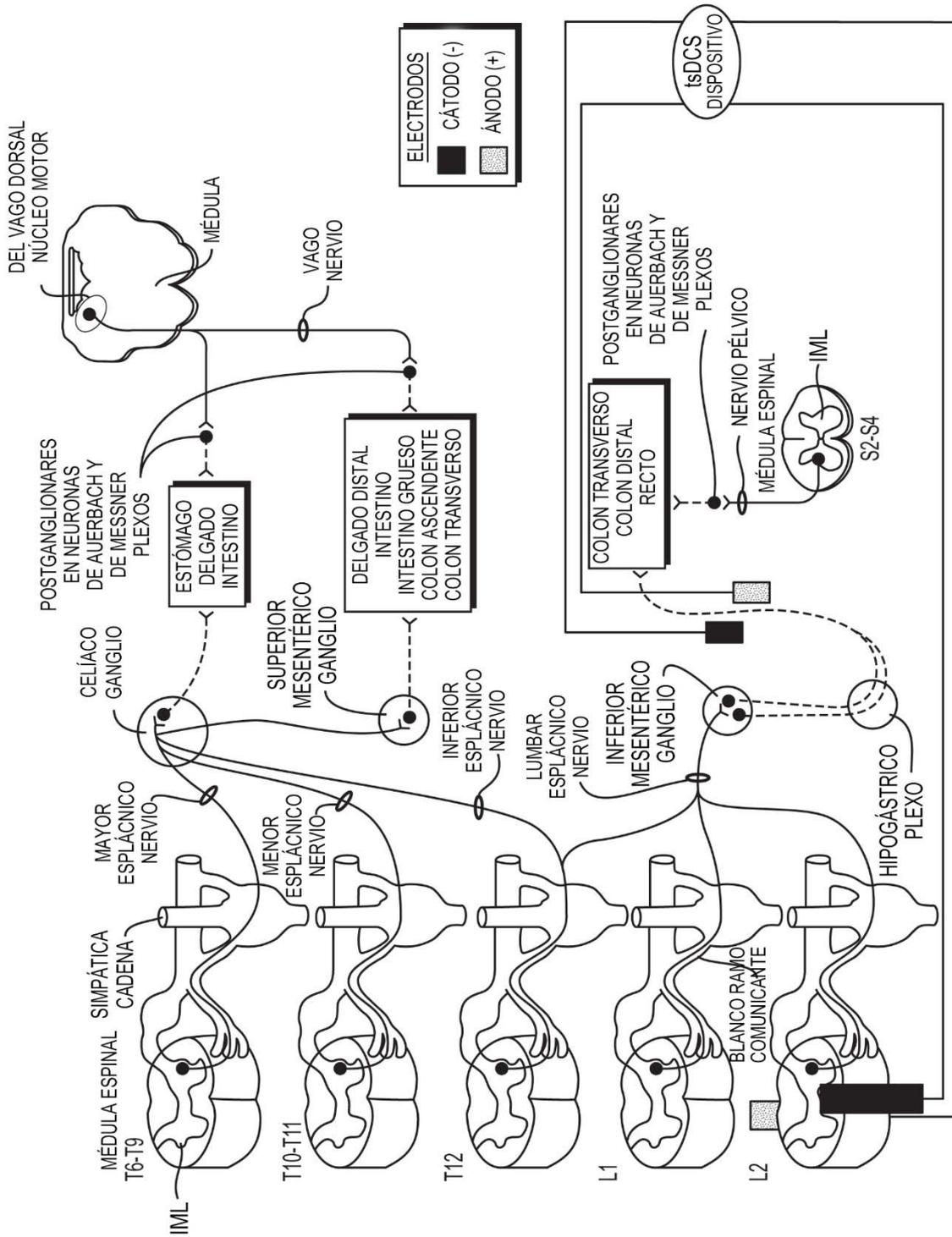


FIG. 22

Figura 22. Estrategia de neuromodulación para aumentar la peristalsis y secreciones GI basándose en disminuir el tono simpático. La tsDCS se muestra solo a nivel de L2, pero se extiende por todos los niveles espinales relevantes del órgano efector al que se orienta.

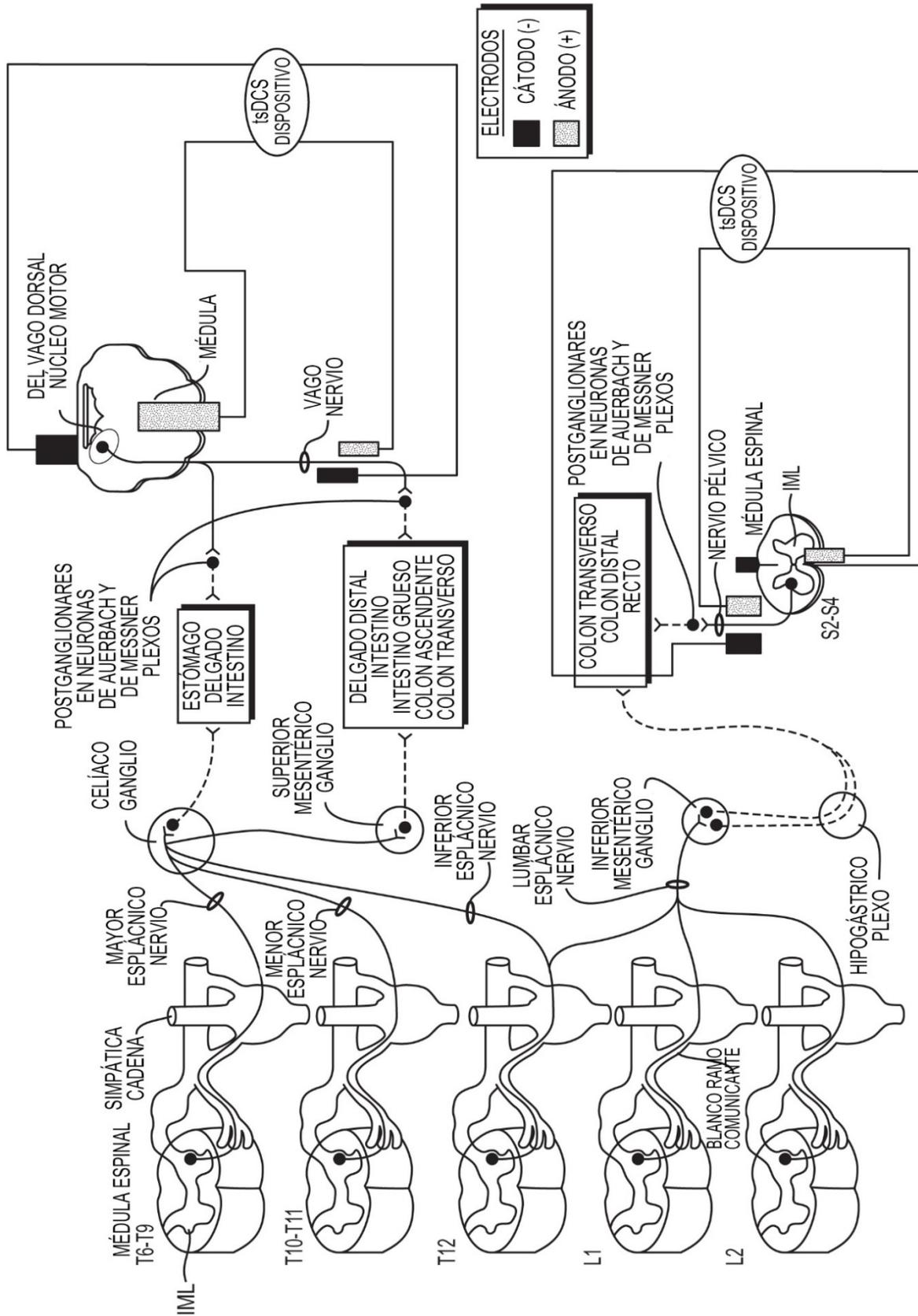


FIG. 23

Figura 23. La estimulación de fibras postganglionares se muestra solo de plexo distal a hipogástrico, pero como alternativa incluye fibras distales al ganglio celíaco y GMS.

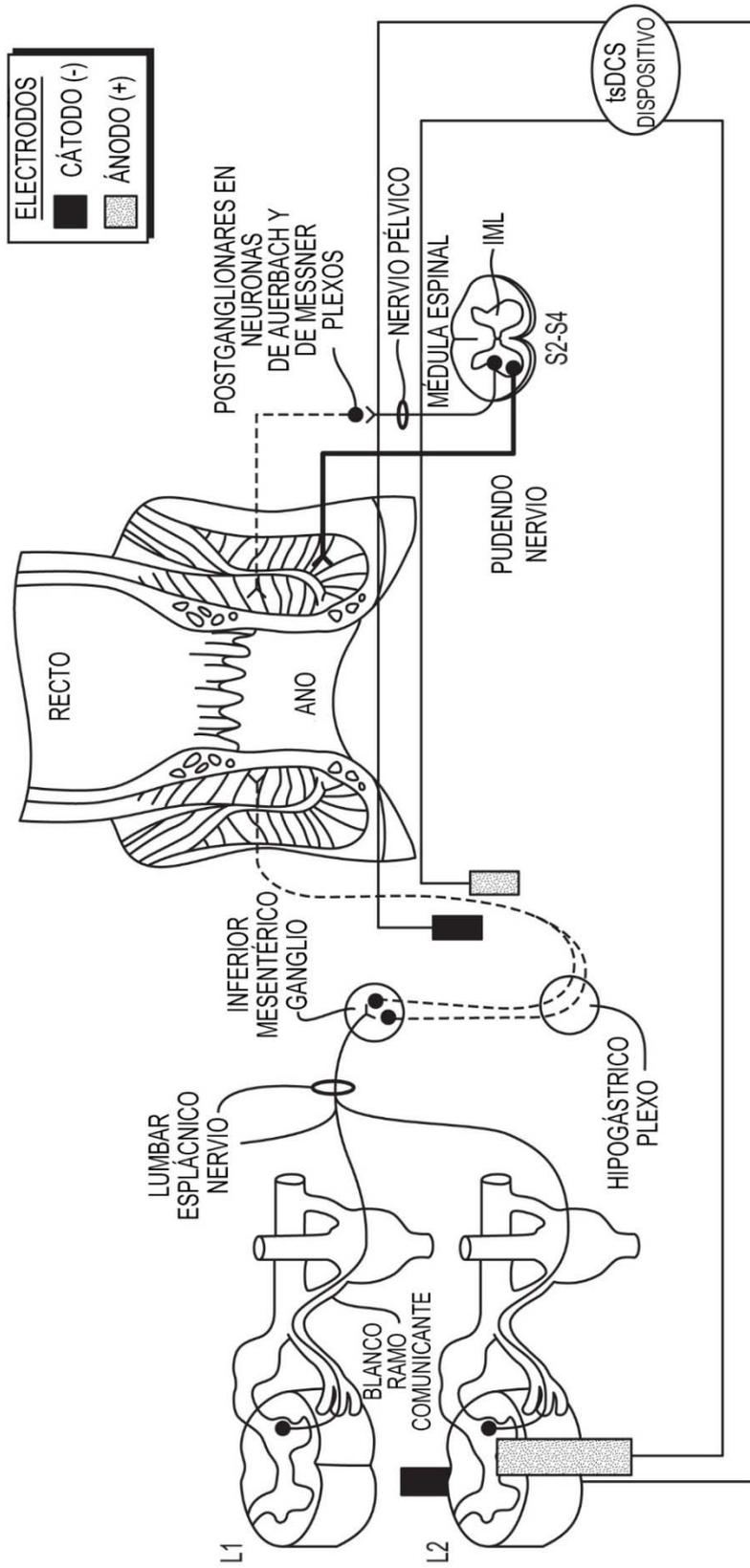


FIG. 24

Figura 24. Estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en aumentar el tono simpático

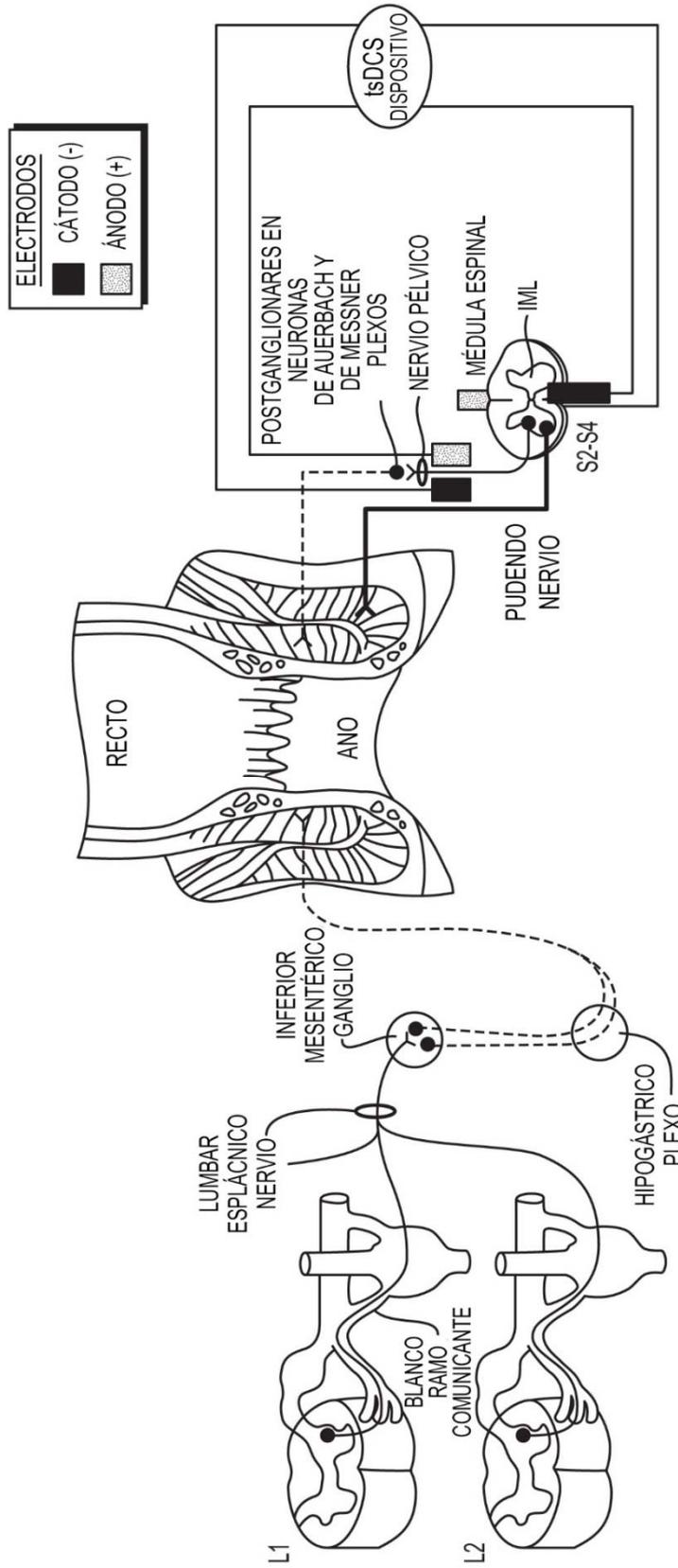


FIG. 25

Figura 25. Estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en disminuir el tono parasimpático

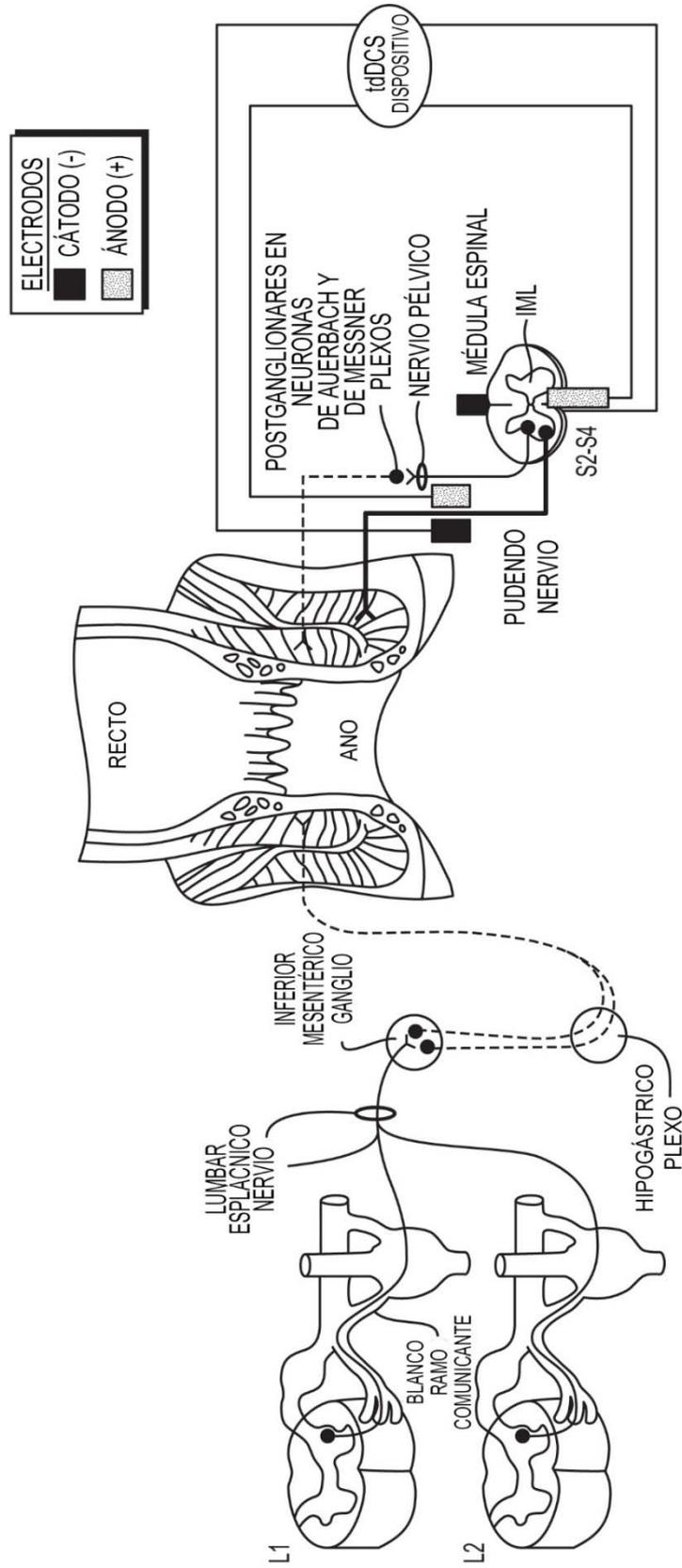


FIG. 26

Figura 26. Estrategia de neuromodulación para tratar la incontinencia fecal basándose en estimular los eferentes somáticos