RECUPERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS DEL BRAZO Y DE LA MANO EN PACIENTES CON LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL CERVICAL A TRAVÉS DE LA NEUROMODULACIÓN ELÉCTRICA ESPINAL ASISTIDA CON UN EXOESQUELETO DE BRAZO

Dr. Guillermo García Alías
Institut de Neurociències - Universitat Autònoma de Barcelona
Dr. Jesús Benito Penalva
Institut de Neurorehabilitació - Hospital Universitari Guttmann
Dr. Juan C. Moreno Sastoque
Instituto Cajal - CSIC

1. Resumen

La movilidad de los brazos y las manos es indispensable para llevar a cabo la gran mayoría de actividades diarias, que van desde la manipulación de objetos hasta la comunicación no verbal. El daño de los circuitos neuronales que controlan las extremidades superiores inflige consecuencias devastadoras que restringen drásticamente el estilo de vida del paciente, que se vuelve dependiente de dispositivos de apoyo y ve enormemente reducida su autonomía y libertad.

La gravedad de las lesiones y la falta de tratamientos fiables hacen que las deficiencias asociadas con la SCI persistan durante toda la vida. De hecho, entre todos los síntomas patológicos desarrollados, los pacientes han destacado una alta prioridad para encontrar terapias para restaurar la función manual.

En la última década, varias intervenciones terapéuticas, como por ejemplo los trasplantes de células, el bloqueo de moléculas inhibidoras, la digestión/bloqueo, el entrenamiento motor y la acción de agentes farmacológicos han demostrado que promueven con éxito la regeneración de axones medulares y permiten, hasta cierto punto, el restablecimiento funcional. Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios han presentado muy buenos resultados en modelos preclínicos pero con escasa eficacia cuando se aplican en pacientes medulares.

Una estrategia alternativa a la regeneración axonal y la remodelación tisular es el uso de la tecnología de prótesis neurales o la modulación del sistema nervioso central, por medio de la emisión de corriente eléctrica que modula la actividad y cambios plásticos de los circuitos.

La neuromodulación de la médula espinal se ha erigido como una estrategia potencial para promover la recuperación funcional. La administración de corriente eléctrica al SNC puede fortalecer y facilitar la funcionalidad de la conectividad residual, aumentando la excitabilidad y la plasticidad intrínseca de las conexiones conservadas entre el cerebro y la médula espinal. Por otro lado, las tecnologías de prótesis neurales desarrolladas recientemente están abriendo un nuevo camino con implicaciones prometedoras en las neurociencias. La decodificación de las señales permite que los pacientes controlen dispositivos de asistencia.

2. Resultados

Objetivo 1: Desarrollar un sistema robótico híbrido autónomo para llevar a cabo la rehabilitación de movimientos de brazos y manos en la columna vertebral en pacientes lesionados medulares. ***PI; Juan Moreno, CSIC***

En el CSIC se ha trabajado en el desarrollo de sistemas robóticos híbridos, que combinan las ventajas de utilizar la estimulación eléctrica con el movimiento generado artificialmente a través de la inervación de la vía motora natural y los beneficios de los exoesqueletos robóticos para automatizar la ejecución de ejercicios de rehabilitación repetitivos. El sistema robótico híbrido se enfoca en ayudar a los usuarios a mover su brazo parético hacia diferentes direcciones en el espacio. Esta plataforma de rehabilitación propuesta puede verse como una herramienta autónoma en la que se integran varios subsistemas. Estos subsistemas colaboran entre sí para llevar a cabo cooperativamente la tarea de rehabilitación.

El trabajo se ha focalizado en integrar los diferentes componentes que configuran el sistema robótico híbrido en una única plataforma para la rehabilitación de la función motora del miembro superior. El equipo consta del dispositivo de asistencia híbrido (exoesqueleto de miembro superior + dispositivo estimulador), controlador de alto nivel (HLC), sistema de neuromodulación, interfaz de usuario (que incluye retroalimentación visual) y una nueva herramienta de evaluación neuromuscular. Además, se han implementado diferentes estrategias de control para establecer automáticamente los parámetros óptimos de estimulación. Se han realizado dos tipos de estudios para continuar con el desarrollo de la evaluación detallada de la función muscular basada en registros EMG de alta densidad: 1) análisis de la fatiga muscular en el músculo tibial anterior (estudio de caracterización con usuarios intactos) y 2) evaluación de la espasticidad muscular mediante HD-EMG (en un entorno clínico dentro de un escenario de rehabilitación basado en robótica). Por último, se han desarrollado métodos para facilitar una asistencia cronometrada óptima de acuerdo con la intención del usuario de moverse para promover la plasticidad y maximizar el resultado de la rehabilitación. El CSIC ha completado el trabajo para optimizar la evaluación detallada de la función muscular basada en registros EMG de alta densidad que se requiere durante el escenario de rehabilitación robótica para determinar las propiedades de activación de las unidades motoras que se pueden utilizar para monitorizar y controlar la intervención.

Objetivo 2: Determinar si la estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal cervical concomitante al brazo y la rehabilitación de la mano asistida por un exoesqueleto del brazo facilita la recuperación de la función del brazo y la mano en pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal cervical. ***PI; Jesús Benito, Instituto Guttman***

En el instituto Guttman de neurorrehabilitación se ha evaluado en sujetos sanos y en pacientes medulares la excitabilidad de los circuitos cervicales que controlan la musculatura de los brazos al recibir períodos de estimulación eléctrica transcutánea de la médula cervical.

En los estudios en sujetos sanos se han caracterizado los patrones de estimulación transcutánea, específicamente los que controlan la intensidad de estimulación y el grado de activación muscular del ejercicio que se desarrolla concomitante a la estimulación. Hemos demostrado que tanto una intensidad de estimulación con valores subumbrales a la activación motora como el mayor grado concomitante de actividad muscular favorecen un mayor grado de excitabilidad de los circuitos medulares, evaluado por medio de pruebas electrofisiológicas. En conclusión, estos estudios han permito optimizar un patrón de estimulación transcutánea para aumentar la excitabilidad de los circuitos medulares y para utilizarlo como modelo de rehabilitación neuromoduladora medular en pacientes con lesión de la médula espinal.

En pacientes medulares con lesión cervical incompleta se ha evaluado el control de un exoesqueleto de brazo (Armeo) cuando solo se recibe rehabilitación del exoesqueleto o, en cambio, cuando esta va acompañada de un patrón de estimulación. Los resultados indican que los pacientes sujetos a la rehabilitación neuromoduladora han obtenido mejor respuesta en los componentes de algunos movimientos en comparación con los sujetos con rehabilitación clásica.

Objetivo 3: Identificar los cambios celulares y moleculares en el conectoma cerebroespinal que median el alcance y la recuperación de la prensión en ratas lesionadas de la médula espinal cervical que reciben estimulación eléctrica cervical. ***PI; Guillermo García, Instituto de Neurociencias-UAB***

El trabajo realizado se ha enfocado en identificar las regiones cerebrales, así como los cambios celulares de los circuitos neuronales de dichas regiones involucrados en el uso del brazo y de la mano para agarrar objetos. Se han utilizado roedores para, una vez han aprendido la tarea manual, poder realizar estudios de electrofisiología y de histología.

Por medio del estudio del marcador de actividad c-fos, los animales sanos permiten cartografiar las regiones donde se concentra la mayor densidad de células c-fos positivas activadas cuando al animal realiza la tarea de prensión. En primer lugar, los resultados preliminares indican que el patrón de activación de c-fos es mucho más complejo que el necesario para activar los circuitos lumbares durante la locomoción. Hemos demostrado que a lo largo de distintos períodos de tiempo tras el aprendizaje el número de neuronas c-fos es muy menor que comparado con las que se expresan durante la locomoción. Un primer análisis sugiere una localización principalmente en las astas dorsales y en la zona intermedia de la substancia gris medular. Se han visualizado neuronas c-fos positivas en todos los segmentos de la médula cervical.

Estamos utilizando dos aproximaciones para evaluar la conectividad corticoespinal. En primer lugar, estudiando los potenciales evocados, registrando la actividad eléctrica de los músculos de las patas delanteras al estimular la corteza motora del hemisferio contralateral. En roedores sin anestesia y con sistemas de electrodos de registro y de estimulación implantados, hemos registrado los potenciales corticales en músculos proximales y distales de las extremidades delanteras y hemos identificado grupos de señales con distintas latencias que se corresponden con la activación de diferentes estructuras de la vía corticoespinal. Esta clasificación de las señales permitirá identificar la plasticidad selectiva de las vías descendentes.

En segundo lugar, se ha analizado anatómicamente la distribución de neuronas corticales que proyectan sus axones a los segmentos cervicales. Por medio de algoritmos de IA, se ha reconstruido en 2D un mapa de representación motora y se ha descrito la extensión y ocupación dentro de la corteza cerebral que tienen las neuronas corticocervicales.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Recientemente, grupos independientes de investigación de Suiza y Estados Unidos han expuesto resultados sin precedentes: la estimulación eléctrica de la médula espinal lumbar ha permitido a pacientes con lesiones medulares recuperar la capacidad de mantener la postura y caminar. Los investigadores han constatado que la neuromodulación de las fibras sensoriales aferentes activa los circuitos espinales que controlan la locomoción y la postura, lo que permite a los pacientes medulares realizar estos movimientos al recibir simultáneamente la estimulación. El gran reto será diseñar dispositivos que puedan activar la neuromodulación en función de la voluntad intrínseca del sujeto y no a partir de controladores de activación externos, y así no tener que depender de ningún controlador externo. Otro gran reto en el que el consorcio está inmerso será demostrar si la médula espinal cervical posee redes neuronales tan potentes como las presentes en la médula lumbar para caminar, las cuales, al recibir estimulación eléctrica, sean capaces de evocar movimientos complejos con los brazos y/o en lesiones incompletas, y su actividad sea suficientemente eficiente como para facilitar los movimientos de los brazos y las manos.

Los resultados obtenidos por los diferentes grupos del consorcio apuntan a la idoneidad de la neuromodulación cervical para facilitar la función de los circuitos cervicales con el objeto de desarrollar tareas que requieran un control motor fino de los brazos y las manos, y sugieren la necesidad de desarrollar sistemas de control intrínseco que permitan una neuromodulación fina de las diferentes regiones de la médula cervical para realizar partes de los movimientos específicos. Este hito se logrará cuando se alcance un conocimiento exhaustivo de la estructura funcional de los circuitos medulares y se desarrolle tecnología para registrar y decodificar señales para controlar sistemas de estimulación.

4. Bibliografía científica generada

Corvini G, Holobar A, **Moreno JC**. *On Repeatability of MU Fatiguing in Low-Level Sustained Isometric Contractions of Tibialis Anterior Muscle*. Proceedings: ICNR 2020. Part of the Biosystems & Biorobotics book series (BIOSYSROB,volume 28). Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation IV, p. 909-913.

Kumru H, Flores Á, Rodríguez-Cañón M, Soriano I, García L, Vidal-Samsó J. *Non-invasive brain and spinal cord stimulation for motor and functional recovery after a spinal cord injury*. Rev Neurol. 2020; 70(12): 461-477.

Kumru H, Flores Á, Rodríguez-Cañón M, Edgerton VR, García L, Benito J, García-Alías G, Vidal J. *Cervical electrical neuromodulation effectively enhances hand function in healthy subjects by engaging a use-dependentnintervention*. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(2): 195.

Castillo-Escario Y, Kumru H, Vidal J, Jané R. *Assessment of Trunk Flexion in Arm Reaching Tasks with Electromyography and Smartphone Accelerometry in Healthy Human Subjects*. Scientific Reports. 2021; 11(1).

Castillo-Escario Y, Kumru H, Valls J, García L, Jané R, Vidal J. *Quantitative evaluation of trunk function and the StartReact effect during reaching in patients with cervical and thoracic spinal cord injury*. Journal of Neural Engineering. 2021; 18(4).

Soler D, Moriña D, Kumru H, Vidal J, Navarro X. *Transcranial Direct Current Stimulation and Visual Illusion Effect According to Sensory Phenotypes in Patients With Spinal Cord Injury and Neuropathic Pain*. Journal of Pain. 2021; 22(1): 86-96.

Castillo-Escario Y, Kumru H, Valls J, García L, Jané R, Vidal J. *Quantitative evaluation of trunk function and the StartReact effect during reaching in patients with cervical and thoracic spinal cord injury*. Journal of Neural Engineering. 2021; 18(4).

Kumru H, Rodríguez-Cañon M, Edgerton VR, García L, Flores Á, Soriano I, Opisso E, Gerasimenko YP, Navarro X, García-Alías G, Vidal J. *Trancutaneous Electrical Neuromodulation of the Cervical Spinal Cord Depends Both on the Stimulation Intensity*

and the Degree of Voluntary Activity for Training. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(15): 32-78.

Flores Á, López-Santos D, **García Alías, G**. *When spinal neuromodulation meets sensorimotor rehabilitation: Lessons learned from animal models to regain manual dexterity after a spinal cord injury*. Frontiers in Rehabilitation Sciences, 94.

Tesis doctorales

Loreto García. "Repercusión de la neuromodulación eléctrica no invasiva de la médula espinal en la funcionalidad y calidad de vida de las personas con lesión medular cervical". Directores: Jesús Benito Penalva y Joseo Medina Casanova. Institut Guttmann-UAB. (Fecha de defensa: septiembre de 2022).

Diego López. "Neuromodulation of the cervical spinal cord to recover the reaching and grasping movement in rats with cervical spinal cord injury". Directores: Guillermo García y África Flores. Universitat Autònoma de Barcelona. (Fecha de defensa: julio de 2023).

Tesinas de máster

Giovanni Corvini. "Analysis of conduction velocity from High-Density surface EMG as indicator of muscle fatigue during robot-mediated ankle moviments". Director: Febo Cincotti. Codirector: **Juan C. Moreno.** Master's Thesis (Corso di Laurea Magistrale in Artificial Intelligence and Robotics). Dipartimento di Ingegneria informatica automatica e gestionale, Università di Roma. Julio de 2019.

Marina Algaba. "Análisis de patrones de activación muscular durante contracciones isométricas bilaterales". Directores: Juan Camilo Moreno Sastoque y Lucía Prensa Sepúlveda. Máster en Neurociencia. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Septiembre de 2021 - actualidad.

Eva Martínez. "Deciphering the architecture of the spinal networks involved in task specific motor control". Director: Guillermo García. Máster en Neurociencias. Universitat Autònoma de Barcelona. Junio de 2019.

Andrea Díaz. "Determining the role of the corticospinal and reticulospinal pathways in hand function". Director: Guillermo García. Máster en Neurociencias. Universitat Autònoma de Barcelona. Septiembre de 2019.

Pau Lucena. "Análisis de potenciales corticomotores evocados en las extremidades superiores de ratas anestesiades". Directores: Guillermo García y Raimon Jané. Máster en Ingeniería Biomédica. Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona. Universitat Politècnica de Catalunya. Febrero de 2022.

Adrià Alsina. "An image processing approach for corticospinal neuron mapping". Directores: Guillermo García y Merçè Vall-llosera. Master's degree in Advanced Telecommunication Technologies. Escola Tècnica Superior d'Enginyeria de Telecomunicació de Barcelona. Universitat Politècnica de Catalunya. Febrero de 2022.

Dario Toria. "Cómo influencia el contexto de un movimiento en la destreza manual". Director: Guillermo García. Máster en Neurociencias. Universitat Autònoma de Barcelona. 2021.

Carla Guixé Sendiu. "Efectos de la estimulación transcutánea de la médula espinal en la excitabilidad y espasticidad tras una lesión medular: Efectos de una sesión única". Directora: Dra. Hatice Kumru. Máster en Neuroingeniería y Rehabilitación. Institut Guttmann-UAB. Julio de 2021.

Ricard Jubany. "Neurostimulación trascutánea para el dolor neuropático en lesionados medulares". Directora: Dra. Hatice Kumru. Máster en Neurorehabilitación. Institut Guttmann-UAB. Julio de 2021.

Judit Salinas. "Estimulación medular trascutánea para la mejora de la fase espiratoria en pacientes con lesión medular". Directora: Dra. Hatice Kumru. Máster en Neurorehabilitación. Institut Guttmann-UAB. Julio de 2021.

Roger Rifà. "Efecto de la estimulación transcutánea dobre la reducción de la marcha en pacientes con lesión medular". Directora: Dra. Hatice Kumru. Máster en Neurorehabilitación. Institut Guttmann-UAB. Julio de 2021.