

Estimulación de la médula espinal para los trastornos de la marcha en Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo atípico: Una revisión sistemática de los estudios preclínicos y clínicos.

Spinal Cord Stimulation for Gait Disorders in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Data

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2023; 26: 1339–1361.

Traducción: Dr. Sergio Sacchettoni

Matteo Ciocca, MD; Barry M. Seemungal, PhD; Yen F. Tai, PhD.

Cómo citar: Ciocca M, Seemungal BM, Tai YF. Estimulación de la médula espinal para los trastornos de la marcha en Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo atípico: Una revisión sistemática de los estudios preclínicos y clínicos: Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2023; 26:1339–1361. Traducción: Dr. Sergio Sacchettoni. NeuroTarget. 2024;18(1):7-31. Disponible en: <https://neurotarget.com/index.php/nt/article/view/454>

Resumen

Antecedentes: Las caídas abruptas de pacientes con trastornos extrapiramidales, en particular la enfermedad de Parkinson (EP), la atrofia multisistémica (AMS) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP), son hitos clave que afectan la calidad de vida de los pacientes, incurriendo en una mayor morbilidad/mortalidad y altos costos de atención médica. Desafortunadamente, la marcha y el equilibrio en los parkinsonianos responden mal a los tratamientos disponibles actualmente. Una observación casual de la mejoría de la marcha y el equilibrio en pacientes con EP, a los que se le implantó un sistema de electromodulación de la médula espinal (EME) por dolor de espalda crónico, despertó el interés en el uso de EME para tratar los trastornos de la marcha en los parkinsonianos.

Objetivos: Revisamos estudios preclínicos y clínicos de la EME para tratar la disfunción de la marcha en parkinsonismos, cubriendo su posible mecanismos y eficacias.

Materiales y Métodos: Se analizaron los estudios preclínicos en modelos animales de EP y estudios clínicos en pacientes con EP, PSP y AMS en los que se incluyeron pacientes que recibieron EME por trastornos de la marcha. Esta evaluación fue en la mejoría clínica en la marcha, en la medición de resultado utilizada, y posible mecanismo de acción.

Resultados: Identificamos 500 referencias, 45 cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en este estudio para su análisis. A pesar de que los resultados en modelos animales son positivos, los resultados en estudios en humanos son inconsistentes.

Conclusiones: La falta de estudios doble-ciegos y con significancia estadística, la heterogeneidad en la selección de pacientes y los resultados de los estudios, y la escasa comprensión de los mecanismos de acción subyacentes de la EME son algunos de los factores limitantes en este campo. El redireccionamiento de estas limitantes nos permitirá sacar conclusiones más confiables sobre los efectos de la EME en la marcha y el equilibrio en pacientes con trastornos extrapiramidales.

Palabras clave: Congelación de la marcha, atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, estimulación de la médula espinal

Abstract

Background: Falls in extrapyramidal disorders, particularly Parkinson's disease (PD), multisystem atrophy (MSA), and progressive supranuclear palsy (PSP), are key milestones affecting patients' quality of life, incurring increased morbidity/mortality and high healthcare costs. Unfortunately, gait and balance in parkinsonisms respond poorly to currently available treatments. A serendipitous observation of improved gait and balance in patients with PD receiving spinal cord stimulation (SCS) for back pain kindled an interest in using SCS to treat gait disorders in parkinsonisms.

Objectives: We reviewed preclinical and clinical studies of SCS to treat gait dysfunction in parkinsonisms, covering its putative mechanisms and efficacies.

Materials and Methods: Preclinical studies in animal models of PD and clinical studies in patients with PD, PSP, and MSA who received SCS for gait disorders were included. The main outcome assessed was clinical improvement in gait, together with outcome measures used and possible mechanism of actions.

Results: We identified 500 references, and 45 met the selection criteria and have been included in this study for analysis. Despite positive results in animal models, the outcomes in human studies are inconsistent.

Conclusions: The lack of blind and statistically powered studies, the heterogeneity in patient selection and study outcomes, and the poor understanding of the underlying mechanisms of action of SCS are some of the limiting factors in the field. Addressing these limitations will allow us to draw more reliable conclusions on the effects of SCS on gait and balance in extrapyramidal disorders.

Keywords: Freezing of gait, multiple system atrophy, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, spinal cord stimulation

Conflicto de intereses: Yen F. Tai ha recibido apoyo para conferencias de Medtronic, Boston Scientific y Abbott.

Correspondencia a: Yen F. Tai, PhD, Departamento de Ciencias del Cerebro, Imperial College London, campus Charing Cross, Fulham Palace Rd, Londres W6 8RF, Reino Unido.

Correo electrónico: yen.tai@imperial.ac.uk

Departamento de Ciencias del Cerebro, Imperial College London, Londres, Reino Unido

Fuente(s) de apoyo financiero: Matteo Ciocca ha recibido financiamiento de Jon Moulton Charity Trust para este trabajo. Barry M. Seemungal y Yen F. Tai han recibido financiamiento del Medical Research Council y Jon Moulton Charity Trust para este trabajo. Barry M. Seemungal recibió financiamiento del Instituto Nacional de Salud y Care Research (NIHR) (Reino Unido), Medical Research Council (Reino Unido), Imperial Charity e Imperial NIHR Biomedical Research Centre.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y afecta a unos 10 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia cada vez mayor en la población de mayor edad.¹ La característica patológica de la EP es la pérdida de enzimas dopaminérgicas en las neuronas de la sustancia negra y se manifiesta con bradicinesia, temblor y rigidez.² Estas características responden a la terapia con dopamina de reemplazo, particularmente en la EP en etapa temprana. A medida que la EP progresa, se agregan condiciones más debilitantes, como disfunción de la marcha e inestabilidad postural, que pueden provocar caídas.³ Las caídas son un hito importante en la progresión de la EP, lo que resulta en la pérdida de independencia, empeoramiento de la calidad de vida y un marcado aumento mortalidad.⁴ Los costos socioeconómicos de las caídas en la EP son altos. El 80% del gasto en atención de EP surge de admisiones agudas, principalmente caídas.⁵ La disfunción de la marcha y el equilibrio responden mal a los fármacos dopaminérgicos y/o a la electromodulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST).⁶

En el parkinsonismo atípico, como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y atrofia multisistémica (AMS), las caídas y la inestabilidad postural ocurren temprano en el curso de la enfermedad y son síntomas críticos para el diagnóstico.^{7,8}

La estimulación de la médula espinal (EME) es una terapia establecida para tratar dolor espinal crónico, dolor radicular, Síndrome regional complejo, neuropatía periférica, miembro fantasma, angina de pecho y dolor isquémico de las extremidades.⁹

En humanos, se descubrió por casualidad un efecto positivo en la locomoción, observado en pacientes con EP, a los que se les implantó EME para el dolor crónico de columna.¹⁰

Posteriormente, un pequeño número de pacientes con EP (sin dolor de espalda) recibieron EME para tratar el “congelamiento” de la marcha (CoM), con resultados alentadores y pocos eventos adversos.¹¹

En esta revisión, primero discutiremos los resultados de EME en modelos animales de EP, sobre los síntomas motores. A continuación, nos centramos en los estudios en humanos en cuanto a la disfunción de la marcha, en la EP y otros trastornos del movimiento, destacando las diferencias en el

diseño del estudio, selección de pacientes y parámetros de estimulación. Finalmente, discutiremos brevemente algunos mecanismos posibles, basados principalmente en los resultados de estudios en animales. Estas consideraciones deberán proporcionar información útil para la aplicación adecuada de EME como tratamiento potencial en PD avanzada.

Materiales y Métodos

Revisión de literatura

Esta revisión se realizó en la base de datos PubMed/MEDLINE, utilizando los términos “estimulación de la médula espinal y trastorno del movimiento”, “estimulación de la médula espinal y enfermedad de Parkinson”, “estimulación de la médula espinal y congelación de la marcha”, “estimulación de la médula espinal y atrofia multisistémica” y “estimulación de la médula espinal y parálisis supranuclear progresiva”. Buscamos artículos originales e informes de casos, escritos en inglés y publicados de enero de 2009 a noviembre de 2022. Además, se examinaron revisiones publicadas sobre EME en la EP, en busca de más artículos.

Parámetros físicos de EME

Una descripción detallada de la biofísica del EME está más allá del objetivo de esta revisión. Se invita al lector a revisar la literatura sobre este tema.^{12,13} Para permitir al lector una visión completa sobre la EME para la marcha en la EP, resumimos algunos detalles básicos de los parámetros EME y las formas de onda en la Figura 1.

Resultados

Se examinaron un total de 500 registros únicos y 51 textos completos, que se consideraron para esta revisión, incluyendo seis artículos de revisión.

Estos últimos fueron examinados en busca de informes originales adicionales. La evaluación excluyó 419 estudios porque el tema de investigación no se consideró apropiado. Un artículo fue descartado porque no estaba disponible el texto completo. Finalmente, se seleccionaron 45 estudios. Los subdividimos en estudios animales y de humanos. Debido a que todos los estudios en animales se centraron en la EP, los subdividimos según el principal efecto clínico investigado, es decir sobre los síntomas motores, la duración del efecto (efectos duraderos y acumulativos sobre los síntomas motores) y un resumen de los síntomas neurofisiológicos observados y hallazgos relevantes para comprender los mecanismos.

Los estudios en humanos se clasificaron según la enfermedad subyacente y la indicación del implante EME (tablas 1-3).

Modelos animales

Datos clínicos

Hasta el momento se han publicado siete estudios sobre los efectos de la EME en modelos animales de EP. Seis de siete se centraron en animales no primates, con uno solo en

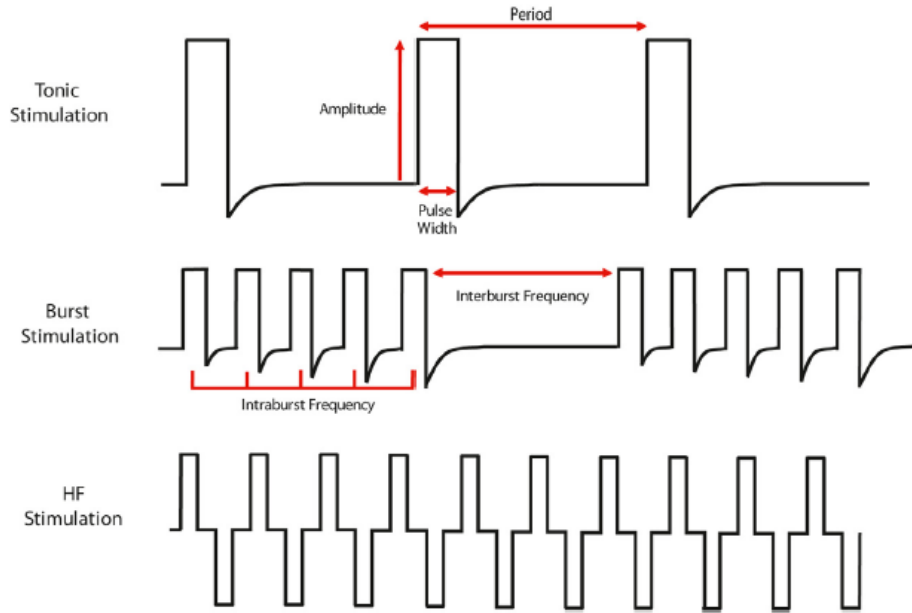


Figura 1. Biofísica de SCS. Proporcionamos una representación visual de los tres paradigmas más utilizados en los estudios SCS. En la estimulación tónica, los pulsos eléctricos se administran a una frecuencia consistente, ancho de pulso y amplitud. En la estimulación de la explosión, los pulsos eléctricos están estrechamente espaciados y se entregan a alta frecuencia dentro de una explosión, y las ráfagas se repiten a cierta frecuencia. En la estimulación de alta frecuencia (HF), los pulsos eléctricos se entregan a frecuencias de hasta 10 kHz. [Figura de color se puede ver en www.neuromodulationjournal.org]

primates adultos parkinsonianos por 6-OHDA. Los electrodos de la EME se implantaron en la parte superior de la médula espinal torácica, en cuatro estudios,^{36,39} y epidural lumbar, a nivel de L2 en un estudio,⁴⁰ mientras que, en otros dos estudios, se colocó un electrodo monopolar a nivel C1-C2.^{41,42} Se aplicó EME con diferentes parámetros y se presentan detalles de cada estudio en la Tabla 4. La EME se aplicó a largo plazo en un estudio reciente⁴² de forma diaria o semanal, intermitente, en campos eléctricos normalmente proporcionados. Los registros neurofisiológicos fueron obtenidos en tres de seis estudios, centrándose en los cambios de actividad cerebral en lugar de los efectos locales en la médula espinal.^{36,37,40}

Las medidas de resultado se pueden subdividir en agudas y duraderas, efectos sobre las características motoras. Posibles efectos neuroprotectores se han sugerido, pero estos resultados no se discuten en esta revisión.^{39,41,42}

Efectos agudos sobre las funciones motoras

En 2009, Fuentes et al demostraron que la EME, a una frecuencia de 300 Hz, aumentó notablemente la cantidad total de locomoción y bradicinesia en un modelo de EP en ratas, con y sin suplementos de levodopa.³⁶ También se observaron cambios similares en un modelo parkinsoniano primate 6-OHDA,³⁷ con un rango más amplio de estimulación (4–300 Hz). Shinko et al investigaron la EME, en un modelo de ratas lesionadas con 6-OHDA, el efecto a tres frecuencias EME diferentes (2, 50, 200 Hz) y descubrió que a 50 Hz se mejoraba el rendimiento motor.⁴¹ Y recientemente, el mismo

grupo informó de una marcada mejoría, siempre 50 Hz, aplicándola continuamente durante 8 y 24 horas.⁴²

En 2016, Brys et al aplicaron la EME, en modelos de rata parkinsonianas por lesión unilateral de sustancia negra por AAV6. Los autores utilizaron una intensidad de estimulación aproximadamente de un 25% menos que lo reportado en estudios en años anteriores.^{36,37} La EME fue capaz de aliviar la asimetría motora en el grupo estimulado.³⁸

Finalmente, Zhong et al evaluaron la efectividad del control escalonado de la estimulación epidural de la columna lumbar en ratas con lesión unilateral por 6-OHDA. Se compararon dos protocolos diferentes de EME: un tónico estimulación a 40 o 333 Hz con un ancho de pulso de 0,2 milisegundos y una estimulación de tren (un tren por segundo, duración del tren 250 milisegundos, frecuencia 40 Hz, ancho de pulso 0,2 milisegundos). Con ambos paradigmas de EME hubo mejoría significativa y hasta por cuatro semanas después de la lesión unilateral nigroestriatal. La estimulación en tren, por 4 semanas fue superior a la estimulación tónica.⁴⁰

Efectos acumulativos y duraderos sobre los síntomas motores Los efectos duraderos de la EME sobre los síntomas motores en animales son menos caracterizados que los efectos agudos. Los estudios mencionados demostraron que los efectos de la estimulación son casi inmediatos y duran mientras se mantiene la estimulación, disminuyendo unos segundos después de apagar el estimulador. En efecto, no hay informes de mejoría motora sostenida después que la estimulación está apagada.

Table 1. Details of Studies in Patients With PD Who Had SCS as a Treatment for Pain.

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up					
Fénelon et al, 2012 ¹⁴	Case report	74 y old Predominant right-sided tremor dominant PD Persistent Spinal Pain Syndrome	T9-10	Manufacturer Medtronic Electrodes Symmix quadripolar electrode Pulse Generator Itrel-3	Frequency 70–100 Hz Pulse Width 410 us Intensity 3.5 V	Clinical Assessments OFFmed/OFFstim Vs OFFmed/ONstim UPDRS-III time to walk 7 m VAS for pain Laboratory Assessment EMG recording for tremor	Clinical Assessments 50% improvement in UPDRS-III No improvement in gait Laboratory Assessment Amplitude reduction in tremor
Landi et al, 2012 ¹⁵	1 Case report	N/A 65 y old Advanced PD, previously STN-DBS Chronic Neuropathic Pain	T9-10	Manufacturer Medtronic Electrodes Quadripolar electrode Pulse Generator Versitrel	Frequency 30 Hz Pulse Width 250 us Intensity 1.8 – 2.5 V	Clinical Assessments Pull test 20 m gait speed UPDRS-III VAS for pain EQ-VAS for quality of life HAM-D	Clinical Assessment Improvement in 20 m gait speed HAM-D EQ-VAS No changes in Pull test UPDRS-III
Hassan et al, 2013 ¹⁶	1 Case Report	16 mo 43 y old Tremor dominant PD Chronic Neuropathic Pain	C2	Manufacturer N/A Electrodes N/A Pulse Generator N/A	Frequency 40 Hz Pulse Width 500 us Amplitude 0.3–1.1 mA	Time Points Every 2 mo Clinical Assessments UPDRS TUG 10 m VAS for pain	Clinical Assessments Improvement in all the scales
Agari and Date, 2012 ¹⁰	1 Case Series	2 y Mean age 71.1 y (63–79) PD History 17.2 y (7–31) H&Y 3-4 Musculoskeletal pain, radicular/peripheral neuropathic pain, central pain	T7-12	Manufacturer N/A Electrodes Percutaneous lead 4 or 8 electrodes Pulse generator N/A	Frequency 5–20 Hz Pulse Width 210–330 us Intensity 0–4 V	Time Points Baseline 3, 6 and 12 mo Clinical Assessments VAS UPDRS TUG Timed 10-m Walking test	Clinical Assessments Improvement at 3 mo in: UPDRS-III subscales for posture, postural stability, gait, and bradykinesia ADL (UPDRS-II) TUG Timed 10-M Walk times Persistent improvement at 12 mo:

(Continues)

Table 1. *Continued*

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up					UPDRS-III subscale for gait ADL (UPDRS-II) Timed 10-M Walk times
Akiyama et al, 2017 ¹⁷	15 Case Report	1 y 65 y old Painful severe camp-tocormia and Pisa syndrome	T8	Manufacturer Medtronic Electrodes 2 percutaneous leads 8 electrodes Pulse generator PrimeAdvance SureScan	Frequency 7 Hz Pulse Width 250–450 us Intensity 2.5–3.5 V	Clinical Assessments UPDRS TUG NRS LANSS HADS EQ-5S PDA	Clinical Assessments Improvement in all the scales
Kobayashi et al, 2018 ¹⁸	1 Case Report	6 mo 71 y old PD with shuffling gait and stooping posture Low Back Pain	T6-T8	Manufacturer N/A Electrodes 2 percutaneous leads 8 electrodes Pulse generator N/A	Frequency Burst rate 40 Hz Interburst rate 500 Hz Pulse Width 1000 us Amplitude 0.6–0.8 mA	Clinical Assessments Postural Stability H&Y 20-m gait test SF36 SF-MPQ-2	Clinical Assessments Improvement in all the scales
Mazzone et al, 2019 ¹⁹	1 Unblinded	N/A Mean age 71.1 ± 7.3 y PD History 17.1 ± 6.1 y Neuropathic low back pain, persistent spinal pain syndrome, vascular pain	C1-3	Manufacturer Medtronic Electrodes 5 quadripolar 1 octopolar electrodes Pulse Generator Synergy Versitrel	Frequency 130–185 Hz Pulse width 60–210 us Intensity 1.3–4 V	Time points Baseline 3, 6, 12 mo after surgery Clinical Assessments UPDRS H&Y Laboratory Assessments gait speed cadence step length stride length step width swing speed stance duration double support	Clinical Assessment 3 mo delayed improvement in UPDRS H&Y 12 mo sustained improvement in UPDRS H&Y Daily L-DOPA dose Laboratory Assessments Improvement in cadence step length stride length step width swing speed double support
	3 iPD 3 AP	1 y					

(Continues)

Table 1. *Continued*

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up					
Furusawa et al, 2020 ²⁰	Case Series	Mean age 74 y (66–81) PD History 12.4 y (5–31) H&Y 2–4 Refractory low back pain	T8-9	Manufacturer Abbott Electrodes 8 electrodes Pulse Generator Proclaim Elite	Frequency Burst rate 40 Hz Interburst rate 500 Hz Pulse width 1000 us Intensity 60% paraesthesia level	Time points Baseline 4, 12, 24 wk after surgery Clinical Assessments UPDRS TUG	Clinical Assessment 4 wk improvement in UPDRS 12 wk improvement in UPDRS TUG 24 wk improvement in UPDRS (all sub-items) UPDRS (FoG sitem) TUG
Chakravarthy et al, 2020 ²¹	5 Single arm prospective multicenter	24 wk Mean age 74 ± 5.2 y PD History 17 ± 8.7 y Motor Subtype Tremor dominant (2) Akinetic rigid (13) DBS Surgery (8) Refractory pain	Multilevels C2-5 T2-T4 T5-T7 T6-T8 T6-T9 T7-T9 T8-T9 T8-T10 T9-T10 T9-T11 T10-T11	Manufacturer Abbott Electrodes Lamitrode (9 pts) Octrode (8 pts) Octad (2 pts) Pulse Generator Proclaim Elite 5 Prodigy	Frequency Burst rate 40 Hz Interburst rate 500 Hz Pulse width 1000 us Cycle mode on time 10–15 s off time 15–30 s Amplitude 0.15–4.5 mA	Time points Pre vs Post-SCS Clinical Assessments UPDRS H&Y SDS HAM-D POMS-II TUG Timed 10-m Walking test	Clinical Assessment Continuous burst pattern: Improvement in Timed 10-m walking test TUG No changes in UPDRS-III H&Y
	15	Between 4 and 33 mo					

Study design, number of patients and their characteristics, level of SCS surgery, SCS device implanted, stimulation parameters, clinical and laboratory assessments, and outcome are reported. UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y, Hoehn and Yahr Scale; TUG, timed up and go test; VAS, visual analog scale; NRS, Numeric Rating Scale; LANSS, Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; EQ-5S, EuroQol; PDA, Pain Disability Assessment Scale; SF36, 36-Item Short-Form Survey; SF-MPQ-2, short-form McGill Pain Questionnaire; SDS, Self-Rating Depression Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; POMS-II, Profile of Mood State.

Table 2. Details of Studies in Patients With PD Who Had SCS as a Treatment for Gait Disorders.

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up					
Thevathasan et al, 2010 ²²	Double-blind crossover	Pt1: moderate motor impairment Pt2: severe motor impairment, unable to walk if OFF medication	Cervical	Manufacturer Medtronic	Frequency 130 Hz 300 Hz Pulse Width 240 us (130 Hz) 200 us (300 Hz) Intensity Sub- and supra-threshold for paresthesia	Time points OFF and every 20 min after each parameter change Clinical Assessments UPDRS-III Hand-arm movement test Time foot tapping score 10 ms walking test	No effect
Pinto de Souza et al, 2017 ²³ de Lima-Pardini et al, 2018 ²⁴	2 Unblinded, randomized	N/A PIGD after STN-DBS H&Y 3	T2-4	Manufacturer: Medtronic Electrodes: 3 column paddles 32 contacts	Frequency 300 vs 60 Hz Pulse Width 90 us Intensity 105% paresthesia threshold	Time points Baseline 1, 3, 6 mo after surgery Clinical Assessments TUG, TUG-DT 20 m walk test with/without obstacles Stride length FOGQ UPDRS BBS PDQ-39 Laboratory Assessments Walking time of gait time of FoG Step initiation time and amplitude of APA Stance perturbation CoPap/CoMap amplitude	At 300 Hz Clinical Assessment improvement UPDRS-III FOG-Q TUG and TUG-DT 20 m walk time PDQ39 Berg BBS Overall stride length Laboratory Measurements FoG Less duration APA Decreased duration Stance perturbation No effect At 60 Hz No effect
Samotus et al, 2018 ¹¹	4 Unblinded, randomized	6 mon PIGD with FoG, not eligible for DBS H&Y 2-4	T8-10	Manufacturer Boston Scientific Electrodes 2 cylindrical percutaneous electrodes 8 contacts per lead	Frequency 30 Hz 60 Hz 130 Hz Pulse Width 200 us 300 us 400 us	Time Points Baseline 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 wk after surgery Clinical Assessments UPDRS PDQ-8 FOGQ	Clinical Assessments Improvement in all the scales Laboratory Assessments improvement in stride velocity

(Continues)

Table 2. *Continued*

Study reference	Study design No. of patients	Patients characteristics Duration of follow-up	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
				Pulse Generator Precision Novi	500 us Intensity	ABC Laboratory Assessments Step length Stride width Stride velocity Step time Stance Swing Single and double support phases	step length spatiotemporal asymmetry FoG episodes swing % phase single support % phase double support % phase
Hubsch et al, 2019 ²⁵	5 Unblinded	6 mo Treatment resistant gait disorder/FoG	T10-11	Manufacturer St Jude Electrodes 1 percutaneous lead (Octrode™) Pulse generator EonC™	Frequency 100 Hz Pulse Width 30 us Intensity	Time Points Baseline 60 d after surgery Clinical Assessments SWS UPDRS FOGQ PDQ-39	Clinical Assessments Improvement in all the scales
Mazzone et al, 2019 ¹⁹	5 Unblinded	2 y Not eligible for DBS or failed STN/PPN-DBS	C1-3	Manufacturer St Jude Electrodes Percutaneous octopolar electrodes Pulse Generator Prodigy	Frequency Burst rate 40 Hz Interburst rate 500 Hz Pulse width 1000 us Intensity 0.5 ± 0.2 mA, then 80% paresthesia level	Time points Baseline 3, 6, 12 mo after surgery Clinical Assessments UPDRS Autonomic Assessments Head-up tilt test Valsalva Hand Grip Test Deep-breathing test Cognitive Assessments Stop-signal reaction task Laboratory Assessments gait speed cadence step length stride length step width swing speed	Clinical Assessment Acute and sustained improvement at 12 mo in UPDRS H&Y Tremor No improvement in camptocormia Autonomic Assessment Vegetative responses improved except for deep-breathing test Cognitive Assessment Stop-signal reaction time reduced

(Continues)

Table 2. *Continued*

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up				stance duration double support	Laboratory Assessment Improvement in Cadence Step length Stride length
Prasad et al, 2020 ²⁶	1 iPD 3 AP 8 VP Unblinded	1 y Significant Axial Symptoms Not eligible for DBS H&Y 4	T10	Manufacturer Boston Scientific Electrodes 2 cylindrical percutaneous 8 contacts each Pulse Generator Precision Plus	Frequency 2–130 Hz Pulse Width 50–450 us Intensity:	Time Points Baseline 1, 3, 6, 12 mo after surgery Clinical Assessments UPDRS FOGQ Schwab & England Push & Release Test Tinetti Balance Assessment Tool PDQ-39 Laboratory Assessments Gait Speed Cadence Step length Step Asymmetry Stride width Cycle time Stance Swing Single and double support phases of gait cycle	No effect
Samotus et al ^{27–29}	6 Longitudinal	1 y PIGD with FoG, not eligible for DBS H&Y 2-4	T8-10	Manufacturer Boston Scientific Electrodes 2 cylindrical percutaneous electrodes 8 contacts per lead Pulse Generator Precision Novi	Frequency 30–60–130 Hz Pulse Width 300–400 us Intensity Comfortable suprathreshold	Clinical Assessments UPDRS PDQ-8 FOGQ ABC Laboratory Assessments Step length Stride width Stride velocity	Clinical Assessments: UPDRS-III Reduced FOG-Q and PDQ-8 Reduced ABC Unchanged Laboratory Assessments:

(Continues)

Table 2. *Continued*

Study reference	Study design No. of patients	Patients characteristics Duration of follow-up	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
						Step time Stance Swing Single and double support phases of gait cycle	FoG episodes Reduced Stride velocity stable in 2 patients reduced in 2 patients Step length Swing % phase Single support % phase increased Step time variability Reduced in 3 patients Mean step length Stride velocity Swing phase Increased in 2 patients Unchanged in 2 patients
Zhou and Bao, 2022 ³⁰	4 Case report	3 y 66 y old PD history: 15 y Motor fluctuations Freezing of gait	T9-T10	Manufacturer Medtronic Electrodes model 565 DEFINE 2 * 8 Pulse Generator N/A	Frequency 260 Hz Pulse Width 210 us Intensity 1 V	Clinical Assessments UPDRS NFOGQ GFQ BBS PDQ-39 HAM-D TUG	Clinical Assessments: UPDRS-III Reduced NFOGQ Reduced GFQ and BBS Improved PDQ-39 Reduced HAMD Reduced TUG Improved
	1						

Study design, number of patients and their characteristics, level of SCS surgery, SCS device implanted, stimulation parameters, clinical and laboratory assessments, and outcome are reported. UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y, Hoehn and Yahr Scale; TUG, timed up and go test; TUG-DT, timed up and go test with dual task; FOGQ, Freezing of Gait Questionnaire; NFOGQ, New Freezing of Gait Questionnaire; PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire 39; Parkinson's Disease Questionnaire 8 (PDQ-8); GFQ, gait and falls questionnaire; BBS, Berg balance scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; ABC, activities-specific balance confidence.

Table 3. Details of Studies in Patients With Atypical Parkinsonism Who had SCS as a Treatment for Gait Disorders.

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up					
Rohani et al, 2017 ³¹	Case Reports	75 y old and 60 y old PFG	T10-11	Manufacturer Medtronic Electrodes Quadripolar electrode Pulse Generator Prime ADVANCE	Frequency 70 Hz (Pt1) 60 Hz (Pt2) Pulse Width 60 us (Pt1) 90 us (Pt2) Intensity 2.5 V (Pt1) 7 V (Pt2)	Clinical Assessments Neurological examination Laboratory Assessment (Pt1) Velocity Cadence Step Length % CV swing time SST/DDT (x100)	Clinical Assessments Improvement in FoG Laboratory Assessment Improvement in all parameters
	2	24 mo (Pt1) 5 mo (Pt2)					
Samotus et al ²⁷⁻²⁹	Open label	Mean age 76.3 y PSP-RS Mean disease duration 3.2 y	T8-9	Manufacturer Boston Scientific Electrodes N/A Pulse Generator Precision Novi	Frequency 30, 60, 130 HZ Pulse Width 300 us, 400 us Intensity Comfortable suprathreshold	Time Points Baseline, and 3,6,12 mo post-SCS Clinical Assessments ABC UPDRS-III FOGQ MOCA GISC Laboratory Assessments No. of FoG episodes Duration of FoG Step length Stride velocity Single support time Swing time Stride width Gait cycle time Stance time Double support time	All improvements depended on: Response to levodopa Progression of disease Clinical Assessment Improvement in UPDRS-III ABC GISC No changes in MOCA FOGQ Laboratory Assessments General Improvement in OFF
	3	12 mo					
Samotus et al ²⁷⁻²⁹	Open label	71 y old and 62 y old CBS Standing impossible	T8-T10	Manufacturer Boston Scientific Electrodes Two octopolar Pulse generator Precision Novi	Frequency 30, 60, 130 HZ Pulse Width 300 us, 400 us Intensity Comfortable suprathreshold	Time Points Baseline, and 3,6,12 mo after SCS Clinical Assessments ABC UPDRS-III FOGQ Comprehensive apraxia upper limb assessment	Clinical Assessments Improvement in all scales Laboratory Assessments Improvement in all parameters

(Continues)

Table 3. *Continued*

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up				Laboratory Assessments N° of FoG episodes Duration of FoG Step length Stride velocity Gait asymmetry and variability	
Zhang et al, 2020 ³²	2 Case Report	12 mo Man aged 70 y MSA-P Chronic leg pain	T10-12	Manufacturer Medtronic Electrodes Paddle-shaped Pulse Generator Interstim	Frequency 60HZ Pulse Width 200 us Intensity 1.1V	Clinical Assessments UPDRS-III NFOGQ GFQ VAS Imaging Assessment FDG-PET	Clinical Assessments Improvement in all scales Imaging Assessment Increased bilateral frontal-parietal glucose metabolisms at 5 mo after SCS
Wang et al, 2022 ³³	1 Case Series	6 mo MSA-P Medication-refractory postural instability and gait difficulties	C2-C5	Manufacturer Medtronic Electrodes 2 × 8 contacts 39286 Medtronic Pulse Generator 37714 Medtronic	Frequency 15–45 Hz Pulse Width 120–310 us Intensity 0.55–3.8 V	Clinical Assessments UPDRS-III PDQ-8 TUG Speech Assessment Articulation Phonation Prosody Resonance Respiration Median fundamental frequency Median relative intensity Jitter Shimmer Harmonic-to-noise ratio Maximum phonation time Vowel space area Dysphonia severity index	Clinical Assessments No change UPDRS-III and TUG Improvement at 3 mo PDQ-8 Speech Assessment At 3 mo Improvement in Articulation Phonation Prosody DSI Median Intensity Perceptual speech intelligence At 6 mo Improvement in Articulation Phonation DSI Median intensity

(Continues)

Table 3. *Continued*

Study reference	Study design	Patients characteristics	Level of surgery	SCS device characteristics	Stimulation parameters	Assessments	Outcome
	No. of patients	Duration of follow-up				Perceptual speech intelligence	
Li et al, 2022 ³⁴	5 Case Report	6 mo Woman aged 65 y MSA-P and FoG Concomitant DBS	T10-12	Manufacturer Medtronic Electrodes Paddle-shaped Pulse Generator Interstim	Frequency 60 Hz Pulse Width 200 us Intensity 1.1V	Clinical Assessments UPDRS-III UMSARS-I,II,IV TUG NFOGQ GFQ PDQ-39	Clinical Assessments Improvement in all scales Combined stimulation provided better improvement than did SCS alone
Squair et al, 2022 ³⁵	Case Report	Woman aged 48 y MSA-P SCS + autonomic neurorehabilitation	T9-T12	Manufacturer Medtronic Electrodes Specify SureScan Pulse Generator Intellis	Frequency 30 Hz Pulse Width N/A Amplitude 2.5–4.6 mA	Clinical Assessments Tilt-table test Sudomotor response Walking distance	Clinical Assessments Improvement in blood pressure control Improvement in sudomotor response Improvement in walking distance

Study design, number of patients and their characteristics, level of SCS surgery, SCS device implanted, stimulation parameters, clinical and laboratory assessments, and outcome are reported. UPDRS-III, part 3 of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y, Hoehn and Yahr Scale; TUG, timed up and go test; FOGQ, Freezing of Gait Questionnaire; NFOGQ, New Freezing of Gait Questionnaire; PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire 39; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire 8; GFQ, gait and falls questionnaire; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; GISC, global impression of change; ABC, activities-specific balance confidence; UMSARS-I-II-IV, part one, two, and four of the Unified Multiple Systems Atrophy Rating Scale.

Table 4. *Continued*

Study reference	Animal model Lesioning method	Level of surgery Stimulation parameters	Active conditions Control experiments	Clinical assessment Neurophysiological assessment	Clinical outcome Neurophysiological outcome
	6-OHDA + AMPT	Frequency 4–300 Hz Intensity 1.7 times behavioral response	N/A	Immunohistochemical investigations and ELISA spontaneous motor behavior Local Field Potentials Single unit firing pattern	Immunohistochemical and ELISA results 221% increase in general mobility of trunk, head, limbs, and tail 192% improvement in the amount of spontaneous locomotion 144% improvement in the duration of locomotion periods Improvement in freezing, hypokinesia, posture and bradykinesia LFP Suppression of beta-band LFP in all parts of the cortico-basal ganglia-thalamic loop Equal efficacy between low and high frequencies LFP and L-DOPA SCS resembles L-DOPA in causing a shift toward healthy brain activity patterns Single-Unit Firing Pattern Beta oscillatory activity in OFF suppressed by SCS
Shinko et al, 2014 ⁴¹	Sprague-Dawley rats	C1-C2	2, 50, 200 Hz Control group	N/A Cylinder Test Amphetamine-induced rotation test	N/A Cylinder Test No differences between groups Amphetamine-induced rotation test Number of rotations is reduced in the 50-Hz group
	6-OHDA	Frequency 2, 50, 200 Hz Amplitude 80% motor threshold	N/A	N/A	N/A

(Continues)

Table 4. *Continued*

Study reference	Animal model	Level of surgery	Active conditions	Clinical assessment	Clinical outcome
	Lesioning method	Stimulation parameters	Control experiments	Neurophysiological assessment	Neurophysiological outcome
		Duration 1 h long daily for 16 d		Immunohistochemical investigations and ELISA	Immunohistochemical and ELISA results
				TH staining Brain VEGF and GDNF	Striatum Significant preservation of TH-positive fibers in all groups VEGF levels increases in the 50-Hz SCS group SNc Preservation of TH-positive fibers in the 50-Hz group
Yadav et al, 2014 ³⁹	Long-Evans rats	T2	6-OHDA + SCS 6-OHDA Control Group	Body Weight Digitized video recordings 6-wk outcome period	Body Weight DCS prevents severe weight loss in 6-OHDA+SCS DCS permits weight recovery in 6-OHDA+SCS Digitized video recordings Reversal of posture abnormalities in 6-OHDA+SCS DCS-treated rats exhibit a smoother gait
	6-OHDA	Frequency 333 Hz Pulse Width 1 ms Intensity 1.2 sensory threshold Duration 30 min, twice/wk	N/A	N/A	N/A
Brys et al., 2016 ³⁸	Sprague-Dawley rats	T2	Synuclein Synuclein + SCS Control + SCS Control	Open-field test Cylinder test	Significant preservation of TH-positive fibers in 6-OHDA + SCS Open-field test No significant differences Cylinder Test SCS suppressed the motor asymmetry in the stimulated group
			N/A	N/A	N/A

(Continues)

Table 4. *Continued*

Study reference	Animal model	Level of surgery	Active conditions	Clinical assessment	Clinical outcome
	Lesioning method	Stimulation parameters	Control experiments	Neurophysiological assessment	Neurophysiological outcome
				Immunohistochemical investigations and ELISA	Immunohistochemical and ELISA results
	AAV2/6 human wild-type alpha-synuclein	Frequency 300 Hz Pulse Width 400 us Intensity Sensory threshold Duration 30 min, once/wk		Alpha-synuclein staining CD68 staining TH staining	TH staining Slight nonsignificant difference between SCS and no-SCS CD68 staining Significant increase of CD68-positive cells in spinal cord, in keeping with microglial activation
Zhong et al, 2019 ⁴⁰	Sprague-Dawley rats	L2 L2–S1	6-OHDA Sham	Running Wheel Test Bipedal Treadmill Stepping Test	Stepping initiation improves in 6-OHDA with SCS Quality of stepping improves in 6-OHDA with SCS
	6-OHDA	Frequency Tonic stimulation 40 Hz, 333 Hz Train Stimulation Train duration 250 ms Pulse Width 0.2 ms Amplitude 90% motor threshold		EMG recordings	TA EMG shows a reduced hindlimb dragging
Kuwahara et al, 2020 ⁴²	Sprague-Dawley rats	C2 Portable device	8 h stimulation 24 h stimulation Control group	N/A Body Weight Cylinder Test Metamphetamine-induced rotation test	N/A Body Weight No difference between groups Cylinder Test 24-h and 8-h groups performed significantly better than control group

(Continues)

Table 4. *Continued*

Study reference	Animal model	Level of surgery	Active conditions	Clinical assessment	Clinical outcome
	Lesioning method	Stimulation parameters	Control experiments	Neurophysiological assessment	Neurophysiological outcome
	6-OHDA	Frequency 50 Hz Pulse width 0.1 ms Intensity 80% motor threshold		Immunohistochemical investigations and ELISA N/A TH staining Iba-1 staining Laminin staining	Immunohistochemical and ELISA results Metamphetamine-induced rotation test 24-h and 8-h groups performed significantly better than control group N/A TH staining Significant preservation of TH-positive fibers in 24- and 8-h groups 24-h group has more preserved TH-positive neurons in the SNc than does the 8-h group Iba1 staining Iba1-positive cells decreased significantly in the 24- and 8-h groups Laminin staining laminin-positive area in the lesioned cortex significantly increased in the 8- and 24-h groups No difference in striatum and SNc

Details of study design, animal tested, parameters of SCS, and outcomes are reported.

Por el contrario, Yadav et al,³⁹ mostraron un efecto acumulativo de la EME en ratas adultas, lesionadas con 6-OHDA, con una mejoría progresiva, en postura y en algunos parámetros de la marcha, luego de un período de seis semanas de observación. Una recuperación temprana y progresiva del peso corporal se observó en las ratas 6-OHDA + EME, lo que sugiere que la EME podría mejorar el bienestar global de las ratas con lesión nigroestriatal. Curiosamente, se encontró una correlación lineal entre el peso corporal y las funciones motoras, lo que sugiere que (1) las ratas con mayor pérdida de peso tienen síntomas motores severos y (2) la recuperación de peso se correlaciona con la mejoría motora.³⁹

Datos neurofisiológicos

Los cambios neurofisiológicos debidos a la EME sólo se han publicado en estudios con animales. Se han demostrado los efectos de la EME sobre la actividad oscilatoria del cerebro, mientras que los efectos en la médula espinal se han inferido a partir de registros electromiográficos (EMG).

Fuentes et al registraron potenciales de campo locales (PCL) en el cuerpo estriado dorsolateral y la corteza motora primaria (M1) en ratones que carecen de dopamina. Los registros de PCL mostraron un cambio inmediato y prolongado en un amplio espectro, principalmente hacia las altas frecuencias, con una reducción en las oscilaciones de baja frecuencia durante la EME.³⁶ Los PCL y el registro unitario también se registraron en modelo parkinsoniano de primates.³⁷ Para ello, a los animales se les implantaron microelectrodos cerebrales en ambos hemisferios, apuntando a varias estructuras, incluyendo M1, corteza somatosensorial primaria, putamen, núcleo subtalámico, globo pálido y tálamo. Se observó una supresión de las oscilaciones de la PCL en todas las partes del bucle cortico-ganglios basales-talámico durante la EME, independientemente del paradigma de estimulación.

Curiosamente, los efectos de la EME se parecían a los efectos del tratamiento con levodopa sobre las PCL, con un cambio hacia un patrón de actividad cerebral saludable. Tomados en conjunto, estos experimentos mostraron que EME probablemente actúa a través de la alteración de una oscilación neuronal excesivamente sincronizada, y por lo tanto, una disminución en las oscilaciones de baja frecuencia probablemente tenga un papel permisivo para el inicio de la locomoción.^{36,37}

Los efectos locales sobre los circuitos de la médula espinal han sido planteados como hipótesis por Zhong et al. Los datos de EMG mostraron una dificultad para iniciar el paso en ratas lesionadas por 6-OHDA, un déficit que parece ser restaurado por la EME.⁴⁰ Estos datos están en línea con los resultados de la EME sobre lesión de la médula espinal en animales, en los que la neuromodulación de los circuitos de la médula espinal, en ausencia de todo control supraespinal, parece ser eficaz para recuperar el paso.⁴³

La EME en pacientes con enfermedad de Parkinson

Los primeros informes sobre el beneficio de la EME para los síntomas axiales se basaron en una observación fortuita en

pacientes con EP que reciben EME por dolor intratable. Los estudios posteriores incluyen pacientes con EP con inestabilidad postural y trastornos de la marcha (IPTM) que recibieron implante de EME a nivel cervical o torácico. Los protocolos de estimulación fueron variados (estimulación tónica versus estimulación en ráfaga-trenes-, alta vs baja frecuencia, ancho de pulso largo vs corto). Centramos nuestra discusión sobre los estudios diseñados para evaluar mejoría en la marcha. En la Tabla 1 se presenta un desglose detallado de los pacientes con EP que tuvieron una mejoría concomitante en la disfunción de la marcha después de haber recibido un implante de EME. En las Tablas 2 y 3, se presenta un desglose detallado de la configuración del estímulo de la EME, formas de onda, fabricante, básculas clínicas y medidas utilizadas.

EME cervical.

Después de los hallazgos de un efecto beneficioso de la EME sobre la marcha y otras funciones motoras en roedores,³⁶ Thevathasan et al investigaron los efectos de EME cervical alta en dos pacientes con EP, uno de los cuales tenía un problema severo de la marcha. No se observó ningún efecto sobre la escala UPDRS-III, la prueba mano-brazo, puntaje en el golpeteo del pie y tiempo de marcha a 10 metros.²²

EME torácica

En 2017, Pinto de Souza et al investigaron la seguridad y eficacia de la EME en cuatro pacientes con EP con disfunción significativa de la marcha y que fueron tratados previamente con NST-ECP.²³ A los seis meses, EME en 300 Hz resultó en una mejoría en su UPDRS-III, en velocidad y número de pasos en la prueba de caminata de 20 metros, en timed-up-and-go (TUG) y en la longitud total de la zancada. Estos pacientes también mostraron una disminución de los ajustes posturales anticipatorios (APA) y en la duración del CoM.²⁴ Este es el primer estudio abierto que mostró un posible efecto beneficioso de la EME sobre la marcha y el equilibrio en pacientes con EP.

Posteriormente, en un estudio abierto y no aleatorizado, Samotus et al observaron una mejoría en la marcha, del equilibrio y de los síntomas motores en cinco pacientes con EP con IPTM.¹¹ En particular, la escala UPDRS-III mostró una mejoría significativa de la bradicinesia, mientras que el análisis de la marcha destacó mejorías en la velocidad de la zancada, la longitud del paso, en la asimetría espaciotemporal y en los episodios de CoM. Las mejorías fueron sostenidas durante todo el período de seis meses.¹¹ Cuatro de esos cinco pacientes mostraron una mejoría sostenida durante tres años, y tuvieron una reducción duradera en el número de episodios de CoM, mientras que los parámetros restantes de la marcha mostraron una estabilidad en comparación con el valor inicial.²⁷ Los parámetros de la EME revelan resultados positivos de ancho de pulso más largos y frecuencias más bajas, en contraste con un estudio previo en el que la combinación de alta frecuencia y corto ancho de pulso fueron efectivos.

Hubsch et al informaron mejorías a corto y largo plazo en la prueba de pie, caminar y sentarse, UPDRS-III, cuestionario de congelación de la marcha (CoMQ) y el cuestionario sobre la enfermedad de Parkinson (PDQ-39) después de la EME, con tres de cinco pacientes que conservaron los parámetros iniciales de la EME a los dos años y con todos los pacientes satisfechos con el efecto de la estimulación.²⁵

En un estudio piloto abierto, Prasad et al no lograron demostrar ninguna mejoría en el UPDRS-III y CoMQ en la fase aguda y después de un período de un año de estimulación a largo plazo.²⁶ En comparación con estudios anteriores, en donde se usaba la combinación de alta frecuencia / bajo ancho de pulso, ellos configuraron baja frecuencia/ancho de pulso largo para largo plazo en un solo paciente, mientras que todos los demás fueron estimulados con una combinación de baja frecuencia y ancho de pulso corto.

Finalmente, Zhou y Bao describieron un paciente con EP y CoM que se sometió a una EME torácica³⁰ y tuvo una dramática mejoría de la rigidez y el temblor de las extremidades inferiores y de la bradicinesia, evaluada por la UPDRS-III y velocidad de la marcha. También se observó mejoría en el equilibrio y el CoM.

Parkinsonismo atípico

No se han diseñado estudios para evaluar la eficacia de la EME en marcha y otros síntomas motores en modelos animales de parkinsonismo atípico.

En humanos, hasta ahora se han publicado ocho estudios, incluyendo un total de 28 pacientes. Tres artículos describieron el efecto de la EME en seis pacientes afectados por una tauopatía,^{28,29,30} mientras que cuatro artículos describieron ocho pacientes con AMS.³²⁻³⁵ Además, 14 pacientes, reportados por Mazzone et al en 2019, se vieron afectados por un parkinsonismo atípico o parkinsonismo vascular, mientras que sólo cuatro fueron diagnosticado con EP idiopática.¹⁹ Sin embargo, la alta heterogeneidad entre los dos grupos (edad, duración de la enfermedad, nivel inicial de levodopa) dosis y parámetros y formas de onda de EME dificultaron determinar el posible efecto de la EME en la EP idiopática versus parkinsonismo atípico y entre diferentes modalidades de estímulo.¹⁹

La EME en pacientes con tauopatías

Rohani et al describieron dos pacientes con CoM primaria progresiva que mostró una mejoría progresiva y duradera de la CoM postquirúrgica.³¹ No se proporcionaron detalles sobre los parámetros de EME. Samotus et al reportaron recientemente un efecto positivo sobre las medidas espaciotemporales de la marcha, episodios de CoM y síntomas motores en tres pacientes afectados por PSP.²⁸ El uso de una combinación de baja frecuencia/alto ancho de pulso, mostraron una mejoría en la longitud del paso, velocidad de la zancada, tiempo de balanceo y tiempo de apoyo único y una reducción en la anchura media de la zancada, la postura y la doble fase de apoyo de la marcha. La escala UPDRS-III mejoró en dos pacientes y empeoró en uno.

Finalmente, el efecto sobre la duración del giro de 360° fue inconsistente entre los sujetos, pero se notó una mejoría en la frecuencia y la duración del CoM. Una mejoría en la medida espaciotemporal de la marcha, episodios de CoM y en la UPDRS-III también fueron observados en uno de dos pacientes con síndrome cortico-basal y FoG.²⁹

EME en pacientes con AMS

Zhang et al reportaron un paciente afectado por AMS con características de parkinsonismo, que tuvo una mejoría en el CoM a los seis meses de la cirugía.³² Curiosamente, este paciente mostró una mejoría en su tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa hipometabolismo frontal-parietal seis meses después de la EME.³²

Más recientemente, Wang et al,³³ describieron cinco pacientes afectados por AMS, tratada con EME tónico cervical, con el objetivo de mejorar el habla y parámetros de la marcha. El rendimiento de la marcha se midió utilizando la prueba de TUG y también se obtuvo la longitud de zancada. Se evaluó el habla utilizando un dispositivo dedicado y subsistemas de articulación del habla y se obtuvieron fonación, prosodia, resonancia y respiración. También se calculó el índice multiparamétrico de disfonía. Finalmente, se midieron la UPDRS-III y el Cuestionario de Enfermedad de Parkinson (PDQ-8). Todos los resultados se obtuvieron al inicio del estudio y a los tres y seis meses. A pesar de no tener efectos sobre la marcha y síntomas motores, se reportó una mejoría en inteligencia de lenguaje medida por el ítem del habla de la UPDRS-III y calidad de voz.³³

Por el contrario, Li et al³⁴ describieron un paciente con AMS-tipo parkinsonismo (AMS-P) que se sometió a una ECP del NST, concomitante con una EME torácica para tratar los síntomas motores. Se evaluó la UPDRS-III, la escala de Sistemas Múltiples Unificados para la calificación de la atrofia, Parte I, II, IV, NCoMQ, el cuestionario de marcha y caída, la PDQ-39 y la prueba de TUG, al inicio del estudio y a los cuatro y ocho meses después de la operación. La estimulación combinada condujo a una mejoría mayor que la ECP o la EME solas, para todos los resultados clínicos.³⁴

A pesar de que la disautonomía es una característica fundamental de la AMS, no se mencionó los posibles efectos de la EME sobre la disautonomía en ese estudio. Dado que la degeneración de las neuronas preganglionares simpáticas y de las neuronas catecolaminérgicas en la región ventrolateral rostral de la médula es responsable de la disautonomía en la AMS, se podría considerar la EME torácica como una buena terapia para tratar estos síntomas.

En este sentido, Squair et al³⁵ trataron con EME torácica una paciente con AMS e hipotensión postural severa. Se apuntó hacia los niveles medulares y ganglios T9 a T12 porque previamente se demostró que estos son muy reactivos en estos casos. Se observó una reducción significativa en los episodios de hipotensión postural, episodios sincopales y la distancia de marcha. Aunque el paciente recibió rehabilitación autonómica, solo mejoró la marcha con la EME, lo que sugiere el papel crítico de la EME en esta mejoría.³⁵ Curiosamente, un

paciente con disautonomía grave, descrita por Mazzone et al en 2019, tuvo mejoría de sus funciones autónomas después de la EME cervical. Se midió las respuestas de la presión arterial a la prueba de inclinación de la cabeza hacia arriba, maniobra de Valsalva y prueba de agarre manual.¹⁹

Discusión

Efectos clínicos

La EME parece ser efectiva para mejorar la locomoción y síntomas motores en diferentes modelos animales de PD. El paradigma de EME más eficaz parece ser el de alta frecuencia (300 Hz) en EME torácico alto (T2/T3).^{36,37,39}

Sin embargo, las bajas frecuencias han sido efectivas para mejorar la respuesta espontánea de marcha y locomoción.^{37,40,41}

La mayoría de los modelos animales han sido estimulados durante unos segundos/minutos diarios o semanales, pero hay pocos datos disponibles sobre estimulación a largo plazo.⁴² Hay datos limitados disponibles sobre nuevos paradigmas de estimulación, como la estimulación en ráfagas y la estimulación de alta frecuencia, tanto en animales como en humanos, aunque algunos informes preliminares en pacientes con EP no demuestran ninguna diferencia entre la estimulación tónica y en ráfaga según la escala UPDRS-III.¹⁹

Los estudios en humanos han reportado una mejoría en la marcha de la mayoría de los pacientes, independientemente de la ausencia o presencia de dolor, aunque los efectos generales son heterogéneos. Los efectos parecen ser más consistentes para la EME torácica baja (T8-10). Un total de 66 pacientes se han descrito con EP y 23 de ellos tenían EME por IPTM y sin dolor crónico. De estos 23 pacientes, 15 mostraron una mejoría en su marcha y en algunos síntomas cardinales de la EP, como la bradicinesia. Cuatro pacientes han sido seguidos durante tres años.²⁷ Sólo ocho pacientes con EP no tuvieron mejoría alguna en la marcha ni síntomas motores.^{22,26} Un buen efecto positivo sobre el dolor y las funciones motoras se reportó en los 43 pacientes con EP y dolor, tratados con EME, aunque la mejoría del dolor podría confundir la interpretación de la marcha.

Hasta ahora, los investigadores han explorado diferentes combinaciones de frecuencia/ancho de pulso, pero las dos combinaciones más utilizadas son frecuencia media/ancho de pulso corto (como 300 Hz/90 ms) y baja frecuencia/ancho de pulso largo (como ≤ 130 Hz/ ≥ 240 ms). En cuanto al umbral de parestesia, no se ha podido observar diferencias en la intensidad de la estimulación. Curiosamente, sólo dos de ocho pacientes que no lograron mostrar ningún efecto fueron tratados con alta frecuencia/ancho de pulso corto o ancho de pulso largo/baja frecuencia. Los seis pacientes restantes fueron estimulados con baja frecuencia/ancho de pulso corto, o alta frecuencia/ancho de pulso largo.^{22,26} Los datos clínicos sobre EME en ráfaga son preliminares, pero sus resultados parecen prometedores.¹⁸

Curiosamente, la EME está surgiendo como terapia de rescate para pacientes con ECP que experimentan síntomas axiales

refractarios^{10,15,17,23} e incluso potencialmente como tratamiento de primera elección para pacientes con EP con trastornos principalmente axiales y de la marcha.¹¹ Un posible y deseable efecto de la EME sería sobre los síntomas axiales como la camptocormia, que suelen responder menos al tratamiento dopaminérgico clásico, como sí responde el temblor y la bradicinesia.

En el parkinsonismo atípico, la EME ha mostrado efectos prometedores en pacientes con tauopatías, con mejorías sostenidas en la CoM, junto con una mejoría más amplia en otros síntomas motores, medidos por la UPDRS-III. En pacientes con AMS, se ha descrito el efecto de la EME cervical y torácica sobre las disfunciones del sistema autónomo en dos pacientes, mientras que se reportó una mejoría del habla en cinco pacientes con EME cervical. Se ha descrito un efecto general sobre la marcha y la función motora en un paciente que recibió terapia NST-ECP. En un total de seis pacientes que fueron etiquetados como "parkinsonismo atípico", pero sin mayor descripción, no pudimos inferir cualquier información específica sobre ellos.¹⁹

Finalmente, ocho pacientes con parkinsonismo vascular han sido descrito como mejoría aguda y sostenida en las funciones motoras, evaluadas por la UPDRS-III, y en la cadencia, paso y longitud de zancada.¹⁹

Medidas de resultados

Enfermedad de Parkinson

Analizamos las medidas de resultados, doble ciego, estudios cruzados y aleatorizados de EME en pacientes con EP con IPTM y sin dolor. La escala más utilizada fue la UPDRS-III, que ha sido evaluado en todos los estudios, tanto como total puntuación, con especial interés en la postura e inestabilidad. Los efectos clínicos sobre CoM han sido investigado utilizando el CoMQ y el NCoMQ, pero esto sólo se evaluó en seis de nueve estudios.^{11,23-27} La calidad de vida se evaluó mediante el PDQ-8 en dos estudios,^{11,27} mientras que el PDQ-39 se utilizó en cuatro estudios.²³⁻²⁶ La evaluación clínica del equilibrio se investigó en cinco estudios, utilizando la escala de balance de Berg,^{23,24} la escala de equilibrio específico de actividades (ABC)^{11,27} y la de Tinetti.²⁶ No hay estudios que hayan evaluado la EME sobre los síntomas no motores y el número de caídas tampoco se utilizó como medida de resultado.

La marcha se evaluó mediante la prueba de marcha de 10 metros en un estudio,²² la prueba de marcha de 20 metros con y sin doble tarea en dos estudios^{23,24} y el TUG con y sin doble tarea en dos estudios.^{23,24} El TUG también se utilizó en diferentes reportes de casos/series de casos. Sin embargo, ha sido evaluado en diferentes distancias y esto dificulta cualquier comparación. La evaluación por laboratorio de la marcha se realizó en seis estudios y los análisis de la marcha abarca longitud del paso, ancho de zancada, velocidad de zancada, tiempo de zancada, postura y tiempo de swing, velocidad de la marcha, cadencia y apoyo simple/doble tiempo.^{11,19,23,24,26,27} Ninguno de los estudios informados en

pacientes con EP reportan mediciones del control postural estático mediante la grabación del balanceo. Las pruebas de laboratorio de equilibrio dinámico y control postural se realizaron en un solo estudio, centrándose en el tiempo y amplitud de APA.²⁴

Parkinsonismo atípico

Hay menos heterogeneidad en los resultados en los estudios de pacientes con tauopatía y EME, ya que cinco de los siete casos fueron descritos por el mismo grupo. Las escalas UPDRS-III, CoMQ, y ABC se utilizaron para evaluar los pacientes al inicio, a los tres, seis y 12 meses después de la cirugía.^{28,29} La evaluación por laboratorio de la marcha se realizó en seis pacientes, incluyendo longitud de los pasos, ancho de zancada, velocidad de zancada, tiempo de zancada, postura, balanceo, velocidad de la marcha, cadencia y tiempo de apoyo simple/doble.^{28,29,31} También se determinó el número de episodios de congelación y la duración de CoG en cinco pacientes.^{28,29}

Los pacientes con AMS fueron evaluados con la UPDRS-III, y se utilizó la CoMQ y NcoMQ en dos casos,^{32,34} mientras que el equilibrio se evaluó mediante el cuestionario de Marcha y Caída en dos casos.^{32,34} El habla fue evaluado en sólo un estudio.³³ La disautonomía ha sido evaluada clínicamente y con medidas de laboratorio en un solo sujeto. La escala Unificada de Calificación de Atrofia de Sistemas Múltiples, específicamente desarrollada por la Movement Disorder Society para pacientes con AMS, se utilizó en un sólo paciente, pero la subescala para disautonomía no se reportó.³⁴

Mecanismos de acción

En caso de dolor, se ha planteado la hipótesis de que la EME activa la columna dorsal, lo que lleva a la modulación de varias estructuras corticales, como corteza somatosensorial, corteza prefrontal, corteza cingulada y tálamo.⁹ Además, en estudios de animales y humanos con lesión medular y dolor, se observó cambios en la liberación de neurotransmisores locales, modulación directa de los circuitos medulares y en la propiedad de regeneración de los axones.⁴⁴⁻⁴⁶ Una modulación similar en la corteza probablemente ocurra en pacientes con EP, sin embargo, los mecanismos de acción de la EME en pacientes con EP con problemas de marcha aún no están claros.

La mayoría de los estudios de EME en la EP hasta ahora, se han centrado en los posibles beneficios clínicos para la marcha y el equilibrio, en lugar de estudiar el mecanismo de acción. Ha sido ampliamente aceptado que los cambios neurofisiológicos observados en el cerebro y médula espinal debido a la EME en modelos animales, incluso primates no humanos, pueden estar ocurriendo también en humanos.⁴⁷ Sin embargo, los resultados obtenidos en animales no son necesariamente transferibles a los humanos, debido a diversos factores: diferentes parámetros de estimulación, forma de onda y duración, posición de los electrodos, tamaño,

y anatomía comparada.³⁹ Aunque se cree que hay patrones similares de actividad neuronal para la locomoción en humanos y animales cuadrúpedos, hay evidencia que muestra que una reorganización funcional supraespinal (cortical y subcortical) y de los sistemas motores medulares deben ser necesarios para lograr el equilibrio y la marcha en bípedos. Por lo tanto, se están realizando más estudios para evaluar la forma en que la EME puede modular la postura y la marcha.⁴⁷⁻⁴⁹

Curiosamente, en modelos animales y en pacientes con EP, la EME mostró una mejoría clínica generalizada más allá de la marcha y el equilibrio. En particular, ha demostrado mejoría en la bradicinesia.^{36,37} Los mecanismos subyacentes a este amplio efecto clínico de la EME no están claros y un mecanismo fisiológico unívoco que pueda explicar tal mejoría es poco probable.

Los datos de estudios en animales apoyan la hipótesis de que la EME podría ejercer su actividad en forma local, sobre los circuitos medulares y de forma remota, sobre las actividades oscilatorias cerebrales. Según la estimulación seleccionada y formas de onda, la EME podría actuar sobre diferentes estructuras de la red funcional locomotora,⁵⁰ causando una modulación combinada sobre los circuitos locales de la médula espinal y sobre las proyecciones ascendentes hacia las estructuras corticales, modulando finalmente, e indirectamente, el circuito motor cortico-subcortical.⁴⁰ Los modelos animales apoyan este mecanismo de acción sinérgico: Fuentes y col sugirieron, por primera vez, que la EME mejora la locomoción en un animal con EP a corto y largo plazo activando la columna dorsal-lemnisco medial y en última instancia, modula las oscilaciones de baja frecuencia en los ganglios basales y corteza cerebral.³⁶

Curiosamente, la activación de las vías ascendentes podría no sólo desincronizar las oscilaciones corticoestriatales anormales,³⁷ sino que también podría modular, indirectamente, el área motora suplementaria y la PPN colinérgica, a través de la activación de la vía extralemniscal que va al tronco encefálico y el tálamo.^{36,37} Esta hipótesis también ha sido respaldada por los resultados de posturografía realizados por De Lima-Pardini, en el que los APA defectuosos son modulados por la EME.²⁴ Los APA defectuosos causan dificultad en el inicio de la marcha y parecen estar involucrados en los circuitos del área motora suplementaria.⁵¹ Debido a que no se observan efectos de la EME sobre el control de la postura, estos resultados, junto con los efectos sobre la actividad oscilatoria cerebral, sugieren que la EME podría actuar sobre circuitos que requieren una alta influencia cortical.²⁴

Por el contrario, Zhong y col. plantearon la hipótesis, según datos de EMG, que la EME podría mejorar el procesamiento en la circuitería medular de las aferencias propioceptivas (del músculo), además de tener un efecto supramedular en las regiones sensoriomotoras de ganglios basales y corteza cerebral.⁴⁰ Tal efecto en las áreas corticales parece confirmado en la observación que Zhang y col. observaron en

un paciente con AMS.³² Luego de unos resultados negativos de la EME para CoM, publicados en un estudio²⁶ se ha planteado una posible tolerancia (disminución de una respuesta a un mismo estímulo) para explicar la falta de mejoría de la CoM.⁵² Esto fue observado por primera vez por Mazzone y col,¹⁹ quienes reportaron que un promedio de 17,6 modificaciones de los parámetros de la EME cada tres meses fueron necesarios para mantener un buen efecto clínico en seis pacientes (tres con EP idiopática y tres con parkinsonismo atípico) recibiendo estimulación tónica. En cambio, no se observó tal efecto en 15 pacientes con estimulación en ráfaga.¹⁹

De manera similar, Cury y col reportaron un paciente que estuvo previamente con estimulación continua (tónica) y que mejoró con una estimulación tónica "cíclica", en el que la EME se encendía y apagaba cada 15 minutos.⁵² Sin embargo, no ha habido más datos disponibles en la literatura para fundamentar este mecanismo.

Limitaciones

Los ensayos realizados hasta ahora han dejado varias preguntas sin respuesta sobre la EME, que deben tratarse antes de que este procedimiento pueda utilizarse más ampliamente en la EP. En primer lugar, casi todos los estudios publicados no son ciegos y se llevan a cabo en pequeñas cohortes de pacientes con EP. Esto se debe en parte a algunas limitaciones en los procedimientos para hacerlos estudios "en ciego", como, por ejemplo, la causada por la sensación de parestesia provocada por la EME. La obtención de mejores ondas de EME nos permitirá diseñar estudios completamente ciegos en una mayor cohorte de pacientes. En segundo lugar, aunque estos estudios han demostrado que, en general, la EME parece tener un efecto beneficioso sobre la marcha en la EP, también han mostrado un resultado errático, porque algunos pacientes tuvieron una mala respuesta al tratamiento a corto plazo, o una falta de consistencia del efecto después de unos meses. Si se identifican los pacientes potenciales buenos respondedores a la EME antes de la cirugía sería un avance extremadamente útil. Algunos ensayos en el uso de la estimulación magnética trans-espinal están en curso. En tercer lugar, la selección de pacientes y caracterización de la marcha, en estos estudios, fueron limitadas, y esto podría ser responsable del resultado errático de estos estudios. Se necesitan criterios inclusión más claros y resultados más homogéneos, para evaluar los efectos de la EME, donde los trastornos de la marcha causan un deterioro severo y consecuencias, a veces, mortales. En cuarto lugar, los mecanismos de acción de EME nunca han sido estudiados de forma precisa y sólo en un artículo se investigó el efecto de la EME en APA para explicar la mejoría en CoM. Este aspecto es muy relevante a la hora de diseñar nuevos estudios, dado que cada parámetro de EME puede provocar un efecto medular y supramedular diferente y esto conduce a una mejoría de algunos síntomas. Además, un mejor conocimiento de las formas en que la EME ejerce su efecto no sólo puede contribuir a mejorar la selección de pacientes y resultados

clínicos, sino también puede conducir a un mejor conocimiento de los trastornos de la marcha en humanos.

Conclusiones

La EME está surgiendo como un posible tratamiento para los trastornos de la marcha en la EP. Los resultados en modelos animales son prometedores, aunque la evidencia en humanos es limitada e inconsistente hasta el momento. Estudios con ensayos clínicos prospectivos, doble ciego, con una gran cohorte de pacientes, bien caracterizados, son necesarios para dilucidar aún más su eficacia.

Declaraciones de autoría

Matteo Ciocca preparó el manuscrito y recopiló los datos y realizó su análisis. Barry M. Seemungal revisó el manuscrito y contribuyó al diseño del estudio. Yen F. Tai dirigió el diseño y concepto del estudio y revisó el manuscrito.

Todos los autores han aprobado la versión enviada.

Referencias Bibliográficas

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:901–905.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591–1601.
3. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004;19:871–884.
4. Marinelli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:193–200.
5. Weir S, Samnaliev M, Kuo TC, et al. Short- and long-term cost and utilization of health care resources in Parkinson's disease in the UK. *Mov Disord*. 2018;33:974–981.
6. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: a complex and evolving picture. *Mov Disord*. 2017;32:1524–1536.
7. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008;131:1362–1372.
8. Zwergal A, la Fougère C, Lorenzl S, et al. Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*. 2011;77:101–109.
9. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms. *Pain Pract*. 2018;18:1048–1067.
10. Agari T, Date I. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52:470–474.

11. Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2018;33:783–792.
12. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johanek LM, Guan Y, Linderoth B. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: a review. *Neuromodulation.* 2016;19:373–384.
13. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and novel spinal stimulation algorithms: hypothetical mechanisms of action and comments on outcomes. *Neuromodulation.* 2017;20:525–533.
14. Fénelon G, Goujon C, Gurruchaga JM, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:213–214.
15. Landi A, Trezza A, Pirillo D, Vimercati A, Antonini A, Sganzerla EP. Spinal cord stimulation for the treatment of sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2013;16:276–279.
16. Hassan S, Amer S, Alwaki A, Elborn A. A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci.* 2013;20:1155–1156.
17. Akiyama H, Nukui S, Akamatu M, Hasegawa Y, Nishikido O, Inoue S. Effectiveness of spinal cord stimulation for painful camptocormia with Pisa syndrome in Parkinson's disease: a case report. *BMC Neurol.* 2017;17:148.
18. Kobayashi R, Kenji S, Taketomi A, Murakami H, Ono K, Otake H. New mode of burst spinal cord stimulation improved mental status as well as motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;57:82–83.
19. Mazzone P, Viselli F, Ferraina S, et al. High cervical spinal cord stimulation: a one year follow-up study on motor and non-motor functions in Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2019;9:78.
20. Furusawa Y, Matsui A, Kobayashi-Noami K, et al. Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson's disease: a case series. *Clin Park Relat Disord.* 2020;3:100043.
21. Chakravarthy KV, Chaturvedi R, Agari T, Iwamuro H, Reddy R, Matsui A. Single arm prospective multicenter case series on the use of burst stimulation to improve pain and motor symptoms in Parkinson's disease. *Bioelectron Med.* 2020;6:18.
22. Thevathasan W, Mazzone P, Jha A, et al. Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74:1325–1327.
23. Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, et al. Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with Deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2017;32:278–282.
24. de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Souza CP, et al. Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Elife.* 2018;7:e37727.
25. Hubsch C, D'Hardemare V, Ben Maacha M, et al. Tonic spinal cord stimulation as therapeutic option in Parkinson disease with axial symptoms: effects on walking and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;63:235–237.
26. Prasad S, Aguirre-Padilla DH, Poon YY, Kalsi-Ryan S, Lozano AM, Fasano A. Spinal cord stimulation for very advanced Parkinson's disease: a 1-year prospective trial. *Mov Disord.* 2020;35:1082–1083.
27. Samotus O, Parrent A, Jog M. Long-term update of the effect of spinal cord stimulation in advanced Parkinson's disease patients. *Brain Stimul.* 2020;13:1196–1197.
28. Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in progressive supranuclear palsy patients. *J Neurol.* 2021;268:989–996.
29. Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in two corticobasal syndrome patients. *Can J Neurol Sci.* 2021;48:278–280.
30. Zhou PB, Bao M. Spinal cord stimulation treatment for freezing of gait in Parkinson's disease: a case report. *Brain Stimul.* 2022;15:76–77.
31. Rohani M, Kalsi-Ryan S, Lozano AM, Fasano A. Spinal cord stimulation in primary progressive freezing of gait. *Mov Disord.* 2017;32:1336–1337.
32. Zhang Y, Song T, Zhuang P, et al. Spinal cord stimulation improves freezing of gait in a patient with multiple system atrophy with predominant parkinsonism. *Brain Stimul.* 2020;13:653–654.
33. Wang L, Zhu R, Pan Y, et al. Effects of high cervical spinal cord stimulation on gait disturbance and Dysarthropneumophonia in Parkinson's disease and Parkinson variant of multiple system atrophy: a case series. *Brain Sci.* 2022;12:1222.
34. Li J, Mei S, Zhang X, et al. Case report: combined therapy of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation and spinal cord stimulation significantly improves motor function in a patient with multiple system atrophy with predominant parkinsonism. *Front Neurosci.* 2022;16:929273.
35. Squair JW, Berney M, Castro Jimenez M, et al. Implanted system for orthostatic hypotension in multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2022;386:1339–1344.
36. Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science.* 2009;323:1578–1582.
37. Santana MB, Halje P, Simplício H, et al. Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of Parkinson disease. *Neuron.* 2014;84:716–722.
38. Brys I, Bobela W, Schneider BL, Aebischer P, Fuentes R. Spinal cord stimulation improves forelimb use in an alpha-synuclein animal model of Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2017;127:28–36.
39. Yadav AP, Fuentes R, Zhang H, et al. Chronic spinal cord electrical stimulation protects against 6-hydroxydopamine lesions. *Sci Rep.* 2014;4:3839.

40. Zhong H, Zhu C, Minegishi Y, et al. Epidural spinal cord stimulation improves motor function in rats with chemically induced parkinsonism. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33:1029–1039.
41. Shinko A, Agari T, Kameda M, et al. Spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects against experimental Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014;9:e101468.
42. Kuwahara K, Sasaki T, Yasuhara T, et al. Long-term continuous cervical spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects in experimental Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:164.
43. Ichiyama RM, Gerasimenko YP, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR. Hindlimb stepping movements in complete spinal rats induced by epidural spinal cord stimulation. *Neurosci Lett*. 2005;383:339–344.
44. Meuwissen KP, de Vries LE, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ. Burst and tonic spinal cord stimulation both activate spinal GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of chronic neuropathic pain. *Pain Pract*. 2020;20:75–87.
45. Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*. 2018;563:65–71. CIOCCA ET AL www.neuromodulationjournal.org © 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Neuromodulation Society. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). *Neuromodulation* 2023; 26: 1339–1361
46. Jara JS, Agger S, Hollis 2nd ER. Functional electrical stimulation and the modulation of the axon regeneration program. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:736.
47. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord*. 2013;28:1483–1491.
48. Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord*. 2017;10:1–17.
49. Grillner S. Neuroscience. Human locomotor circuits conform. *Science*. 2011;334:912–913.
50. Bocci T, De Carolis G, Paroli M, et al. Neurophysiological comparison among tonic, high frequency, and burst spinal cord stimulation: novel insights into spinal and brain mechanisms of action. *Neuromodulation*. 2018;21:480–488.
51. Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2009;164:877–885.
52. Cury RG, Carra RB, Capato TTC, Teixeira MJ, Barbosa ER. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: dynamic habituation as a mechanism of failure? *Mov Disord*. 2020;35:1882–1883.

Comentarios

La EME es una terapia antigua que está encontrando aplicaciones nuevas y emocionantes. Cada vez hay más pruebas de que la EME puede proporcionar beneficios a pacientes que padecen trastornos de la marcha en la EP. El uso de la EME en EP, sin embargo, aún no está lista para su uso clínico. Esta revisión resume los estudios en animales y humanos publicados hasta ahora y será un recurso útil para los investigadores que deseen realizar más investigaciones a este respecto.

Christopher J. Winfree, MD
Nueva York, Nueva York, EE. UU.

Las caídas representan un problema relevante, aún no resuelto, en el manejo de los síndromes parkinsonianos. Se ha dedicado mucho trabajo a abordar la disfunción de la marcha desde su inicio, para prevenir estas caídas. Una vez que la disfunción de la marcha está presente, responde mal a los tratamientos farmacológicos convencionales e indica un pronóstico desfavorable. En esta revisión, los autores abordan, de manera completa y precisa, la situación actual del papel de la estimulación de la médula espinal en el tratamiento del deterioro de la marcha en los parkinsonianos. El campo es nuevo y la evidencia es todavía preliminar. Sin embargo, hay hallazgos prometedores que es necesario aún que se confirmen y existe una gran necesidad de pruebas bien conducidas y controladas.

Cristoforo Comi, MD, PhD
Vervelli, Italia.