

Aparición de la Estimulación Eléctrica Epidural para Facilitar la Funcionalidad de la Red Sensoriomotora Luego de Daño Espinal

Emergence of Epidural Electrical Stimulation to Facilitate Sensorimotor Network Functionality After Spinal Cord Injury

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2019; 22: 244-252

Traducción: Juan Carlos Andreani

Jonathan S. Calvert, BS*; Peter J. Grahn, PhD†‡; Kristin D. Zhao, PhD‡§; Kendall H. Lee, MD, PhD†‡§

Antecedentes: El daño espinal traumático (DET) destruye los caminos de las señales entre el cerebro y las redes espinales por debajo del nivel lesionado. En casos de DET severo, puede ocurrir pérdida permanente de las funciones sensoriomotoras y autonómicas. El estándar de cuidado para DET grave utiliza estrategias de compensación para maximizar la independencia durante las actividades de la vida diaria mientras se vive con esas disfunciones crónicas relacionadas con DET. En los últimos años, el campo de investigación de la neuromodulación espinal ha generado resultados prometedores que tienen potencial para permitir la recuperación de funciones a través de la estimulación eléctrica epidural (EEE).

Métodos: Esta revisión proporciona una descripción histórica de los esfuerzos de investigación traslacional que llevaron a la aparición de EEE en la médula espinal para permitir el control intencional de las funciones motoras que se perdieron después de un DET. También destacamos las principales limitaciones asociado con EEE después de DET y proponemos direcciones futuras de investigación de la neuromodulación espinal.

Resultados: Múltiples estudios independientes han demostrado el retorno de la función motora a través de EES en individuos con LME crónica. Estas funciones motoras rehabilitadas incluyen movimiento intencional y controlado de extremidades previamente paralizadas, posición de pie y pasos independientes, mayor fuerza de agarre podal, además, mejoras en la salud cardiovascular, la función respiratoria y asimismo se han informado mejoras de la bioquímica corporal y en la función urológica.

Conclusiones: la EEE promete habilitar funciones que se suponían perdidas permanentemente debido a DET, pero la EEE está actualmente restringida sólo a la investigación científica en humanos con DET y requiere una mayor validación de su seguridad y eficacia antes de su empleo clínico.

Palabras clave: Daño Medular Espinal - Estimulación de la Médula Espinal - Estimulación Eléctrica epidural - Neuromodulación - Respuestas Motoras Evocadas.

Background: Traumatic spinal cord injury (SCI) disrupts signaling pathways between the brain and spinal networks below the level of injury. In cases of severe SCI, permanent loss of sensorimotor and autonomic function can occur. The standard of care for severe SCI uses compensation strategies to maximize independence during activities of daily living while living with chronic SCI-related dysfunctions. Over the past several years, the research field of spinal neuromodulation has generated promising results that hold potential to enable recovery of functions via epidural electrical stimulation (EES).

Methods: This review provides a historical account of the translational research efforts that led to the emergence of EES of the spinal cord to enable intentional control of motor functions that were lost after SCI. We also highlight the major limitations associated with EES after SCI and propose future directions of spinal neuromodulation research.

Results: Multiple, independent studies have demonstrated return of motor function via EES in individuals with chronic SCI. These enabled motor functions include intentional, controlled movement of previously paralyzed extremities, independent standing and stepping, and increased grip strength. In addition, improvements in cardiovascular health, respiratory function, body composition, and urologic function have been reported.

Conclusions: EES holds promise to enable functions thought to be permanently lost due to SCI. However, EES is currently restricted to scientific investigation in humans with SCI and requires further validation of factors such as safety and efficacy before clinical translation.

Keywords: epidural electrical stimulation, motor-evoked responses, neuromodulation, spinal cord injury, spinal cord stimulation

Autor para correspondencia: Kendall H. Lee, MD, PhD, Department of Neurologic Surgery, Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA. Email: lee.kendall@mayo.edu

* Mayo Clinic Graduate School of Biomedical Sciences, Rochester, MN, USA;

† Department of Neurologic Surgery, Rochester, MN, USA;

‡ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Rehabilitation Medicine Research Center, Rochester, MN, USA; and

§ Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Introducción

Aproximadamente 750,000 casos nuevos de lesión espinal traumática ocurren anualmente en todo el mundo.¹ El trauma severo de la médula espinal produce desde pérdida permanente de las funciones sensoriomotoras y autonómicas hasta cambios drásticos en el desempeño de las actividades de la vida diaria, el estado psicosocial, la bioquímica corporal, aptitud cardiometabólica y la calidad de vida autopercibida.²⁻¹⁰ Una vez que los signos vitales y la columna vertebral se estabilizan después de una lesión de la médula espinal (LME), las prácticas estándar de atención consisten en estrategias de compensación aplicadas durante la rehabilitación física para maximizar la independencia durante actividades diarias como el traslado hacia y desde una silla de ruedas, como así también bañarse, vestirse y comer.¹¹ Estas estrategias de compensación se basan en evaluaciones clínicas de la gravedad de la lesión, como el deterioro motor y sensorial,¹² que generalmente se clasifica a través de la Escala de deterioro (AIS, de la nomenclatura anglosajona) de la Asociación Estadounidense de Lesiones Espinales (ASIA, de la nomenclatura anglosajona).¹³ Las pruebas AIS incluyen el examen motor de cinco músculos específicos de las extremidades superiores e inferiores para determinar la presencia de la función intacta junto con el examen sensorial de 28 dermatomas bilaterales.¹⁴ La pérdida completa de la función motora y sensorial por debajo del nivel del LME se define como grado "A". El grado "B" se define como la pérdida completa de la función motora con diversos grados de sensación preservada.

Los grados "C" y "D" están asociados con una mayor preservación de función motora. Las lesiones de grado "E" indican completa recuperación después de un diagnóstico inicial de LME. Evidencia sustancial indica que las lesiones de grados C y D son capaces de mejorar la función al realizar rehabilitación física, como actividades de entrenamiento locomotor,^{15,16} por el contrario, el retorno de la función motora después de un grado A o B es raro a pesar del empleo del entrenamiento locomotor de rehabilitación.^{17,18}

Aparición de EEE para facilitar la actividad funcional espinal remanente de la red sensorio-motora

En los últimos 50 años, el suministro de electricidad a la superficie de la duramadre en la cara dorsal de la médula espinal, denominada estimulación eléctrica epidural (EEE) se ha convertido en un enfoque terapéutico para tratar los síndromes de dolor crónico^{19,20} tales como el síndrome de cirugía de espalda fallida,²¹ neuropatía diabética²² y la isquemia crítica de las extremidades,²³ paralelamente a estos desarrollos, las investigaciones clínicas terapéuticas han generado evidencia para demostrar que la EEE activa el circuito sensorio-motor espinal para generar nuevamente actividad tónica y motora rítmica en humanos con paraplejía debida a LME grave.

Investigaciones iniciales que utilizaron EES de la médula espinal después de LME se centraron en estudiar la función del generador de patrones centrales espinales (GPC), ahora conocida por estar compuesta de un circuito neural que es capaz de generar salidas rítmicas en respuesta a señales de entrada no rítmicas.^{24,25} Una serie de experimentos en gatos demostraron que luego de la separación anatómica del cerebro y la médula espinal, ésta retuvo la función locomotora cuando se colocaron los animales en una cinta rodante en movimiento,^{24,26,27} lo que indica la importancia de los circuitos espinales en una tarea motora compleja como caminar. Siguiendo con estos estudios, se demostró por primera vez que EES provocaba la locomoción a través del GPC en gatos después de una transección aguda de la médula

espinal con un patrón locomotor general y coordinación entre grupos musculares conservados.²⁸ Aunque las investigaciones en animales condujeron a un concepto bien establecido de la funcionalidad de la GPC espinal en mamíferos, la evidencia de las GPC espinales en humanos siguió siendo un tema de debate hasta los años noventa.²⁹ Dimitrijevic y sus colegas informaron la presencia de un GPC humano utilizando EEE para estimular las redes sensoriomotoras lumbosacras en individuos con lesiones medulares completas.³⁰ Dicha estimulación fue realizada entre los niveles vertebrales T11 y L1 que se corresponden con los segmentos de la médula espinal L1-S1. Los sujetos fueron instruidos para relajarse mientras estaban acostados en decúbito supino, durante el período en que la EEE se aplicó cerca del segmento espinal L2, a frecuencias entre 25-60 Hz e intensidades entre 5-9 V. El resultado de la administración exógena de estímulos no rítmicos fue la aparición de movimientos involuntarios rítmicos de las extremidades inferiores y variaciones modeladas de la actividad muscular, las cuales se objetivaron usando electromiografía (EMG) y cinemática de piernas en seis sujetos con paraplejía.

Estos resultados demostraron que en la médula espinal humana, el cable podría generar actividad similar a locomotora con poco o ninguna aferencia desde el cerebro, y ese circuito espinal involucrado en la creación de función motora rítmica, salida a las extremidades inferiores, podría estar localizada completamente dentro de los segmentos de la médula espinal lumbosacra. Siguiendo el lineamiento de este estudio, se realizaron las caracterizaciones básicas de los circuitos sensoriomotores espinales, variando la frecuencia EEE, mientras se registraba la actividad motora. En 10 sujetos con LME motora completa, la EEE de baja frecuencia (2.2 Hz) de la médula espinal lumbosacra, resultó en la activación de vías monosinápticas asociadas con neuronas sensoriales que se proyectan a través del asta dorsal y la sinapsis con neuronas motoras reflejas para producir respuestas reflejas distales en los músculos.³¹ Este paradigma de estimulación resultó en una contracción muscular de latencia corta en las extremidades

inferiores, y un aumento de la estimulación a frecuencias de 5-50 Hz activó componentes espinales centrales polisinápticos para generar actividades musculares tónicas y rítmicas de las extremidades inferiores.

La EEE a frecuencias entre 5 y 15 Hz indujo la extensión del miembro inferior en cinco sujetos con lesión crónica motora completa por LME, puestos en posición supina y en reposo.³²

Cuando se aplicaron frecuencias intermedias (5-26 Hz) de EEE a ocho pacientes con lesión motora total, se produjeron modulaciones periódicas en los músculos que generaron respuestas reflejas irregulares en amplitud, cuando previamente sólo se obtenían reflejos constantes y básicos, señalando este hecho una reorganización local espinal como producto de dichos estímulos eléctricos.³³

La relación entre la ubicación del electrodo en una dirección rostrocaudal y los patrones de activación muscular se investigaron variando la amplitud de estimulación en 15 pacientes con LME motora completa.³⁴ Se descubrió que el orden de reclutamiento muscular dependía de segmento de la médula espinal, muy probablemente debido a la estimulación de las raíces posteriores que entran en la médula espinal para hacer sinapsis con neuronas motoras que producen respuestas reflejas de latencia corta en los músculos esqueléticos. Sin embargo, como se muestra en un estudio posterior, los resultados generados por EEE no son obtenidos de una manera simple y directa.

Específicamente, cuando la EEE se aplicó a 10 sujetos con LME crónica motora completa, a través de una gama de intensidades de estimulación, se descubrieron patrones EMG que se parecían a la coactivación, la sinergia mixta y la actividad muscular similar a locomotora, aunque se descubrió la colocación en decúbito supino.³⁵

Se caracterizaron tres patrones de actividad motora rítmica utilizando EMG para mostrar que estaba presente un estado flexible de excitabilidad espinal para lograr una amplia gama de salidas temporales que se generaban a partir de estímulos constantes y repetitivos.³⁵ Además, las respuestas EMG registradas en decúbito supino y durante el paso de la cinta de correr pasiva asistida diferían en siete

sujetos motores completos, lo que indica que las acciones reflejas rítmicas y la generación de patrones centrales pueden surgir de diferentes mecanismos.³⁶ Estos estudios proporcionaron evidencia adicional de la capacidad de la médula espinal para lograr una producción motora compleja con poca o ninguna entrada supraespinal, y demostraron la posibilidad de modular estos patrones flexibles para mejorar el control motor, incluso luego de daño severo del sistema nervioso central.

Evidencia de control intencional sobre las funciones motoras generadas por EEES

La primera demostración de EEE como un posible dispositivo terapéutico y de rehabilitación se realizó en un sujeto que había sufrido una LME incompleta en C5-C6, 3.5 años antes de la inscripción al estudio.

La rehabilitación locomotora sola no fue suficiente para restaurar deambulación, pero cuando se combinó con EEE; el sujeto pudo pasar de un entorno locomotor asistido, a una cinta para deambulación sobre suelo.³⁷

Además, el sujeto informó una reducción en el esfuerzo necesario durante la deambulación sobre el suelo y un aumento al doble en la velocidad de la marcha, lo que demuestra la eficacia de combinar neuromodulación con rehabilitación física para tener un efecto sinérgico combinado.³⁸ Se informó de la aplicación innovadora de esta tecnología en 2011 por Harkema y colegas que usaron una combinación de estimulación de segmento espinal lumbosacro L1-S1 EES y rehabilitación física intensa para restaurar la posición de carga completa ("Full load position"), en un paciente con paraplejia motora completa y sensorial incompleta.³⁹ La rehabilitación física implicó un régimen inicial de 37 semanas de facilitación de pasos y entrenamiento de pie (antes de EEE) y un régimen similar de 79 semanas combinado con EEE. En este estudio no se observó mejoría funcional durante la etapa inicial de rehabilitación. Sin embargo, la combinación del entrenamiento, EEE y locomotor permitió al sujeto iniciar y mantener una posición de carga completa.

Las señales EMG mostraron un aumento significativo en la activación muscular en la posición de pie durante la EEE, en comparación con el período de no estimulación.

Esta investigación indicó que las redes neuronales remanentes dentro de la médula espinal, podrían reactivarse en un estado funcional, de modo que la información sensorial entrante desde las extremidades inferiores y cualquier influencia supraespinal residual, puedan reconocerse y utilizar para crear salida motora.

Un estudio de seguimiento, que incluyó al sujeto original y tres participantes adicionales, demostró que las vías sensoriales supraespinales clínicamente detectables no son críticas para la recuperación de la función.⁴⁰ Los resultados de esta cohorte de cuatro pacientes, dos con LME sensorial y motora completa y dos con función sensorial intacta y LME motora completa, mostraron que todos los sujetos pudieron realizar movimientos voluntarios con EEE. Además, se observó un mejor equilibrio de pie y estabilidad del tronco sentado durante el EEE en comparación con el pre-EEE, en los cuatro sujetos.

Los sujetos pudieron procesar señales auditivas y visuales y demostrar una salida motora adecuada en las extremidades inferiores en respuesta a estas señales. Esta investigación estableció la EEE, fundamentalmente, como una nueva intervención para permitir la actividad motora en personas diagnosticadas con LME crónica completa. Una investigación adicional sobre la recuperación de la función en estos cuatro individuos reveló que, aunque la preservación sensorial supraespinal no fue perceptible, el aporte sensorial cutáneo al cerebro para el soporte de peso y los receptores articulares de las piernas sí lo fueron; la EEE sólo tuvo éxito en generar una activación muscular significativa relacionada con la posición de pie en los sujetos, pero no mientras ellos estaban sentados.⁴¹

Esto sugiere que las señales aferentes de las extremidades inferiores durante la carga de peso de pie con EEE, modulan sinérgicamente los circuitos motores espinales, para permitir el control volitivo de la actividad muscular. Otro hallazgo interesante

fue que los parámetros de estimulación debían adaptarse al individuo y a la actividad. Por ejemplo, los parámetros de estimulación que eran óptimos para un sujeto eran mucho menos eficaces cuando se aplicaban a otro. Además, el entrenamiento en tareas específicas parece crítico para permitir una función motora deseada a través de la EEE.

El entrenamiento en posición de pie con EEE mejoró esta capacidad en los cuatro individuos tratados. Sin embargo, entrenamiento para la marcha paso a paso con EEE, sin entrenar la posición de pie, disminuyó esta última.⁴² Además, un sujeto recuperó la capacidad de pararse con rodilla independiente y extensión de cadera sin EEE, luego de 3.7 años de actividad entrenamiento con EEE.⁴³

Estos hallazgos sugieren que los circuitos de la médula espinal tienen la capacidad de reorganizarse cuando se les dan entradas apropiadas, como la EEE y rehabilitación, para lograr resultados funcionales considerables incluso años después de una LME crónica y grave en humanos.

Un esfuerzo paralelo de investigadores de la Clínica Mayo se propuso replicar los resultados informados por Harkema y colaboradores.

Informaron que un sujeto con una LME motora completa, pudo controlar intencionalmente la actividad muscular específica para una tarea, mientras estaba en decúbito lateral, pararse independientemente sin la ayuda de los fisiatras y controlar intencionalmente los movimientos rítmicos de las piernas mientras estaba posicionado de costado, y también en posición vertical utilizando arneses de soporte, todo dentro de las primeras dos semanas de EEE.⁴⁴ Además, este sujeto pudo efectuar pasos independientes mientras caminaba en una cinta, y con soporte mínimo al caminar sobre el suelo después de un año de rehabilitación multimodal y optimización de parámetros la EEE.⁴⁵

En un estudio de seguimiento, dos sujetos pudieron realizar intencionalmente movimientos coordinados de las piernas mientras estaban en decúbito lateral, dentro de las primeras cinco sesiones de prueba con EEE.⁴⁶ Estos estudios proporcionaron evidencia adicional de que el EEE

con rehabilitación tiene el potencial de restaurar el control intencional de la función motora después de un daño severo al sistema nervioso central.⁴⁷

Aunque las funciones rehabilitadas por la EEE que se han informado son notables, se necesitan investigaciones adicionales para mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes que permiten que los sujetos seleccionados logren ponerse de pie y caminar, mientras que otros podrían solo lograr estar de pie.⁴⁸ Además del trabajo para habilitar la función motora de las extremidades inferiores en individuos con paraplejia, ha habido un interés considerable en el uso de la EEE para permitir la función de las extremidades superiores en individuos con tetraplejia, ya que el retorno de la función de la mano podría tener gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.⁴⁹

Para este fin, un estudio de dos individuos con tetraplejia que tuvieron lesiones aproximadamente en el segmento de la médula espinal C5, se implantó con conjuntos de electrodos de EEE, abarcando los segmentos de la médula espinal C4-T1.⁵⁰ Ambos sujetos demostraron aumentos de aproximadamente el triple, en la fuerza de la mano, y control intencional de su función en la mano durante la aplicación de EEE. Estos resultados se alinean con informes anteriores de modelos animales de la LME que demostraron que la estimulación de la médula espinal permitía la actividad motora en la extremidad anterior.⁵¹⁻⁵³

En resumen, es evidente que las redes espinales poseen un estado flexible de excitabilidad y funcionalidad que puede ser facilitado por la EEE, para permitir la función motora en las extremidades superiores en individuos con tetraplejia, así como en miembros inferiores en pacientes con paraplejia.

Mecanismos terapéuticos subyacentes de acción de la EEE para la recuperación funcional

Dado la potencialidad significativa de la EEE para permitir la recuperación después de LME, ha aumentado el interés en comprender los mecanismos fisiológicos por los cuales se consigue

rehabilitación de la actividad motora por este método de tratamiento.

Un interés particular radica en comprender el papel que las aferencias supraespinales pueden jugar en la regulación del movimiento. Esto ha traído un enfoque renovado a una serie de informes que diagnosticaron sujetos que demostraron actividad motora a través de EMG en tareas específicas de refuerzo, a pesar de estar clínicamente clasificados previamente en la escala ASIA como portadores de una LME completa, modificándose como "incompleta".⁵⁴ Se ha informado que el 84% de las personas con una LME completa fueron diagnosticadas como incompletas mediante maniobras de refuerzo como la maniobra de Jendrassik⁵⁵ y que el 89% de los músculos debajo de la LME se activaron en una cohorte de 12 sujetos con daño motor considerado completo, cuando se les indicó que movieran sus extremidades inferiores.⁵⁶ Además, algunos informes han demostrado que hay una cantidad significativa de tejido que atraviesa la lesión en los exámenes post mortem de individuos con LME motora completa.⁵⁷ Courtine y sus colegas han demostrado la importancia de los tractos corticoespinal,⁵⁸⁻⁶⁰ propioespinal^{61,62} y cortico-retículo-espinal⁶³ en la recuperación motora después de LME; sin embargo, los tractos de la médula espinal que pueden estar presentes en humanos con LME incompleta y pueden contribuir al control intencional de funciones rehabilitadas por EEE, no han sido identificados.

Evidencia preclínica obtenida de modelos animales, combinada con observaciones de ensayos clínicos, indican que es probable que haya alguna combinación de señales descendentes no identificadas que tienen una influencia supraespinal sobre la excitabilidad de los circuitos espinales por debajo de la lesión, en humanos diagnosticados con parálisis motora y sensorial funcional completa, que están presentes en aquellos implantados con un dispositivo para EEE y pueden desempeñar un papel en la capacidad motora rehabilitada por este medio (Fig. 1). Los efectos rehabilitadores de la

estimulación de la médula espinal han sido bien documentados en estudios animales.

Gatos^{28,64-67} y ratas^{68,72} descerebrados y transeccionados a nivel de la médula espinal, demostraron capacidad locomotora cuando se les aplicó EEE mientras caminaban en una cinta rodante, a pesar de la pérdida completa de la función sin EEE. La activación de vías sinápticas específicas puede identificarse mediante el examen de las respuestas evocadas registradas a través de EMG.

Basado en la latencia de las respuestas evocadas durante la EEE, se pueden caracterizar: respuestas tempranas (RT) que se correlacionan con activación motora directa, respuestas medias (RM) que indican una respuesta monosináptica y respuestas tardías (RTa) que indican la activación polisináptica.^{73,74}

Curiosamente, la recuperación de RTa durante la ambulación en la cinta de correr, rehabilitadas por la EEE, se correlacionó con el grado de restablecimiento de la locomoción bípeda que soporta peso corporal en ratas, lo que indica que la presencia de actividad en la red espinal interneuronal puede estar asociada con un mejor rendimiento de las funciones motoras.^{75,76}

Además, el efecto de la entrada sensorial en la modulación de los circuitos dentro de la médula espinal durante la EEE se ha demostrado que es esencial, ya que las respuestas provocadas por esta estimulación fueron mayores cuando la estimulación se aplicó a las raíces dorsales, las cuales transportan información sensorial.⁷⁷ En un modelo de rata, cuando se desaferenta un lado de la columna vertebral por medio de una rizotomía, de modo de suprimir esta información que llega por esta vía a la médula espinal, sólo el lado no desaferentado demuestra actividad locomotriz luego de una sección de la médula espinal seguida de tratamiento con EEE. Además, los modelos de ratas de LME han demostrado que la propiocepción y las entradas sensoriales cutáneas pueden sinérgicamente integrarse con la EEE para promover cambios posturales.⁷⁹

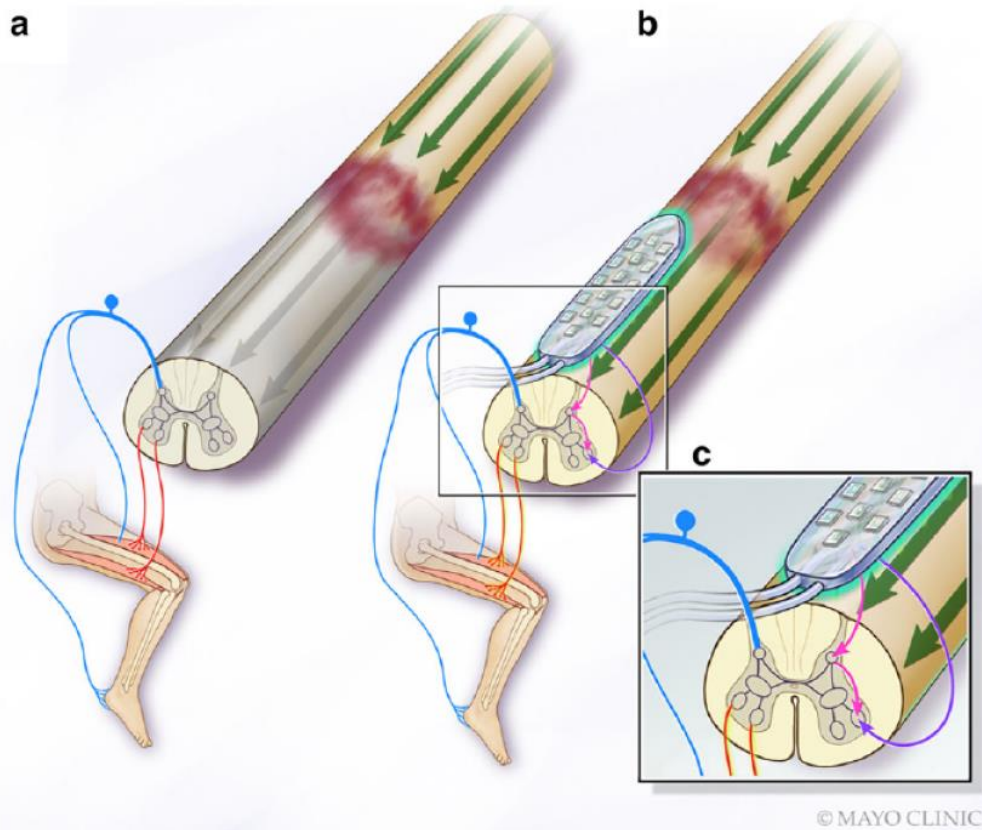


Figura 1. La modulación de los circuitos neurales a través de la estimulación epidural lumbosacra permite la actividad motora después de una lesión de la médula espinal (LME). (A) En una médula espinal lesionada, la actividad neural residual (flechas verdes) es incapaz de alcanzar niveles umbral para la actividad muscular voluntaria después de LME (área de lesión roja), a pesar de los nervios sensoriales aferentes intactos (azul) y los nervios motores eferentes (rojo). (B) Después de la estimulación eléctrica epidural (EEE) aplicada a la superficie dorsal de la médula espinal, aumenta la actividad neural basal, mejorando así la eficacia de las señales descendentes residuales (flechas verdes) de las regiones motoras supraespinales para permitir la actividad muscular voluntaria (C). La acción de la EEE tiene la hipótesis de activar dos vías: (1) estimulación de las raíces dorsales de los nervios sensoriales aferentes (trazas azules) que hacen sinapsis con neuronas motoras (flechas rosadas) y (2) activación directa (flecha púrpura) de las neuronas motoras a través de la estimulación de los nervios motores eferentes (rojo, amarillo) que se producen a mayores intensidades de estimulación.

Estos datos se sostienen en los resultados de modelado computacional que sugieren que la EEE activa primero fibras de la raíz dorsal aferente de medianas a grandes,^{74,80} que pueden activar transinápticamente los circuitos motores, permitiendo la adaptación motora a las señales sensoriales entrantes que responden a actividades tales como soportar peso de pie o dar pasos.

Estos resultados indican que las eferencias motoras, rehabilitadas por la EEE, requieren una combinación de entrada sensorial y procesamiento

interneuronal para generar funciones locomotoras, y esto respalda datos previos que indican que la información sensorial asociada con la carga y la posición del miembro juega un papel crítico en las funciones rehabilitadas por la EEE después de LME, en humanos.⁸¹ La reorganización del sistema nervioso puede desempeñar un papel en la recuperación de la función motora con EEE.

En experiencias en ratas a las cuales se les hizo una hemisección en el nivel del segmento de la médula espinal T7, simultáneamente con una hemisección

del lado contralateral de la médula espinal en el segmento T12, los animales no pudieron producir movimientos locomotores cuando se colocaron en una cinta de correr,⁶¹ y se produjo una significativa remodelación medular después de la lesión.⁸² Sin embargo, cuando las dos hemisecciones fueron hechas con 10 semanas de separación entre ellas, las ratas pudieron recuperar su capacidad locomotora, lo que indica la capacidad del sistema nervioso central de tener cambios funcionales pronunciados en breves períodos⁶¹ y respaldan realizar estudios de EEE en humanos, pues demuestran que se pueden generar mejoras en la capacidad motora con entrena-miento motor.^{43,45,48}

Enfoques y estrategias alternativas

Además del desarrollo de la estimulación epidural como método para permitir la actividad motora en individuos con paraplejía crónica, la estimulación transcutánea ha surgido como una posible alternativa a la estimulación epidural.⁸³ La principal ventaja de la estimulación transcutánea es que no es invasiva y no requiere cirugía permanente y costosa. En contraste con EEE que necesita un sistema implantado permanentemente en la médula espinal, y que requiere una laminectomía, seguida de una conexión a un generador de pulsos implantado, los sistemas de estimulación transcutánea portátiles podrían ser puestos y quitados por los pacientes y/o sus cuidadores. Los primeros informes han mostrado resultados prometedores, ya que la estimulación transcutánea ha demostrado eficacia para permitir el control voluntario del movimiento de las extremidades inferiores, en decúbito lateral, en cinco sujetos con paraplejía crónica,⁸⁴ y una mayor estabilidad del tronco en ocho individuos con LME.⁸⁵

Además, la estimulación transcutánea aumentó la fuerza de prehensión manual en un 325% en ocho sujetos con lesiones a nivel cervical después de solo ocho sesiones.⁸⁶

La Estimulación transcutánea aumentó la activación muscular rítmica durante la marcha robótica en cuatro individuos con paraplejía motora completa⁸⁷ y durante la locomoción voluntaria en tres individuos con lesiones incompletas.⁸⁸

Sayenko y col. han demostrado que tanto la estimulación epidural⁸⁹ como la transcutánea⁹⁰ generan patrones específicos de activación sensoriomotora en pacientes con LME.

Modelos computacionales⁹¹ y sujetos con LME⁹² que han sido tratados con ambas estimulaciones, epidural y transcutánea, proporcionan evidencia que ambas reclutan circuitos espinales similares. Sin embargo, se necesita más trabajo para entender si existen diferencias funcionales o diferentes beneficios entre estas dos técnicas. Además de los impresionantes hallazgos sobre el retorno del funcionamiento motor a través de la EEE, en individuos con LME crónica motora completa, informes recientes han demostrado mejoras en muchas otras áreas de su salud, por ejemplo, la hipotensión ortostática.⁹³

La EEE dirigida a mejorar la función cardiovascular en individuos con LME, demostró elevación y mantenimiento de la presión arterial media, en comparación con las cifras habituales en esos sujetos.⁹⁴⁻⁹⁶

Además, el uso de la EEE con rehabilitación mostró mejoras en la composición corporal, como masa corporal magra con disminuciones en el porcentaje de grasa corporal, particularmente grasa corporal androide y relaciones androides / ginoides en comparación con los valores de referencia.⁹⁷

Dimarco y sus colegas han publicado una serie de documentos que describen mejoras en la función respiratoria en individuos con LME usando EEE, incluyendo aumento de la respuesta tusígena⁹⁸⁻¹⁰⁰ y en la función inspiratoria.¹⁰¹⁻¹⁰² Sin embargo, la recuperación de la función del intestino y la vejiga se considera la principal prioridad del consumidor en los afectados por LME¹⁰³ y en las comunidades de investigación.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

Publicaciones que utilizaron EEE en modelos de LME en roedores¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ y el uso de estimulación transcutánea en simios sanos¹⁰⁸ han demostrado eficacia para facilitar la función urinaria. Los informes iniciales que utilizan EEE en personas con LME han demostrado un aumento de la función miccional;¹⁰⁹ sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para comprender sus

efectos sobre la función urinaria, junto, además, con estudios sobre la función intestinal y sexual.

Limitaciones de la EEE

Aunque se ha demostrado que EES rehabilita la función en individuos con SCI crónica, existen aún limitaciones que deberán ser abordadas antes de que la traducción exitosa al uso clínico pueda ser lograda. El procedimiento quirúrgico necesario para colocar el dispositivo para realizar la EEE requiere una laminectomía o laminotomía,⁴⁶ que resulta en la extirpación permanente de la porción de la lámina del hueso vertebral.

Este procedimiento tiene riesgos inherentes asociados con la extracción de una porción de la columna, incluyendo deformidad espinal¹¹⁰ e inestabilidad.¹¹¹ Sin embargo, la mayoría de las laminectomías realizadas en individuos con LME, con el objetivo de rehabilitar la función motora, se han realizado en los niveles vertebrales T10-L1, que es una región espinal que tiene cantidades sustanciales de estructuras de soporte musculoesqueléticas circundantes.

Además, la cirugía de columna tiene riesgos inherentes de infecciones del sitio quirúrgico¹¹² y tiempos prolongados de recuperación posquirúrgica.¹¹³

Los resultados hasta ahora sugieren que las configuraciones del estimulador y de los parámetros dependen del sujeto, y los informes de trabajos que utilizaron EEE para recuperación motora, han demostrado configuraciones dramáticamente diferentes, que se han definido como óptimos para sujetos individuales y tareas específicas.^{39-41,44} Aunque el orden de reclutamiento muscular depende del nivel segmentario de estimulación,^{34,89} las configuraciones activas de los electrodos y parámetros de estimulación necesarios para evocar actividad motora parecerían depender de la anatomía de la médula espinal, de la gravedad de la lesión y de la posición de los electrodos.

Las estrategias que se utilizan actualmente para optimizar la EEE para cada tema requieren mucho tiempo y son laboriosas.

Con este fin, se deben desarrollar métodos para optimizar de manera eficiente las configuraciones de los electrodos activos y la estimulación.

Actualmente, la tecnología utilizada para los estudios con EEE en LEM es la misma tecnología utilizada para la estimulación de la médula espinal en individuos con dolor crónico, por lo tanto, no está optimizado para facilitar la actividad de la red espinal en personas con LME. Los avances tecnológicos podrían resultar más eficaces que los métodos actuales. Por ejemplo, una duramadre electrónica desarrollada recientemente, construida a partir de materiales blandos que son capaces de proporcionar simultáneamente estimulación eléctrica y neuroquímica a la médula espinal, ha sido desarrollada y validada utilizando modelos animales¹¹⁴ e informáticos;¹¹⁵ sin embargo, esta tecnología aún no se ha trasladado al uso humano.

Además, las formas de onda EEE convencionales suelen estar compuestas por pulsos continuos, sin patrón, que alguna evidencia reciente sugiere, que podrían interferir con la señalización propioceptiva, lo que resultaría en una disminución de la conciencia de la posición de las extremidades durante la activación de las funciones motoras por medio de la EEE.¹¹⁶ Por lo tanto, el desarrollo de la estimulación espinal medular espacial y temporalmente dirigidas, podría mitigar la interferencia propioceptiva, y sólo activar selectivamente las redes sensoriomotoras necesarias para lograr el refuerzo de las funciones motoras tales como la marcha en humanos con LME.

Los sistemas de EEE actualmente disponibles son dispositivos de circuito abierto que proporcionan estimulación continua a la médula espinal.¹¹⁸ Sin embargo, los dispositivos de circuito cerrado, que interpretan biomarcadores y optimizan así los parámetros de estimulación en respuesta a cambios en la entrada de señales, podrían aumentar la funcionalidad después de LME.

La estimulación de la médula espinal en circuito cerrado se ha demostrado en modelos animales;¹¹⁹⁻¹²¹ sin embargo, esto aún debe ser implementado en estudios humanos. Además de la tecnología desarrollada para apuntar a la estimulación de la médula espinal, se están desarrollando interfaces robóticas

Tabla 1. Relación histórica de las funciones rehabilitada por EEE después de una lesión grave de la médula espinal

Fecha de publicación (PMID)	Muestra Tamaño	Puntaje Asia	Estimulador Vertebral Localización	EES-funciones facilitadas
Dimitrijevic, 1998 (9928325)	6	A	T10-T12	Actividad motora rítmica
Herman, 2002 (11926417)	1	C	T10-T12	Capacidad locomotriz facilitada
Jilge, 2004 (14586532)	5	A, B	T12-L1	Extensión involuntaria y actividad motriz rítmica involuntaria
Carhart, 2004 (15068185)	1	C	T10-T12	Capacidad locomotriz facilitada
Minassian, 2004 (15124000)	10	A, B	T10-L1	Actividad tónica muscular involuntaria, actividad rítmica muscular involuntaria
Harkema, 2011 (21601270)	1	B	T11-L1	Flexión voluntaria/extensión, posición de pie independiente
Minassian, 2013 (24042620)	7	A,B	T10-L1	Actividad rítmica involuntaria en posición supina
Angeli, 2014 (247213270)	4	A, B	T11-L1	Flexión voluntaria/extensión, posición de pie independiente
Danner, 2015 (25582580)	10	A, B	T11-L1	Locomoción del tipo involuntaria
Hofstoetter, 2015 (25904708)	8	A,B	T11-L1	Modulación de reflejos espinales
Rejc, 2015 (26207623)	4	A, B	T11-L1	Posición de pie independiente
Rejc 2017a (27566051)	4	A, B	T11-L1	Posición de pie independiente
Grahn, 2017 (28385196)	1	A	T11-L1	Flexión y extensión voluntarias, control voluntario de la actividad motora rítmica, posición de pie independiente
Rejc, 2017b (29074997)	1	A, B	T11-L1	Posición de pie independiente con EEE apagada
Terson de Paleville (29537940)	4	A, B	T11-L1	Mejoría en la composición corporal
Harkema, 2018 (29568266)	4	A, B	T11-L1	Aumento de la presión arterial
Aslan, 2018 (29867586)	7	A, B	T11-L1	Aumento de la presión arterial
Herrity, 2018 (29875362)	1	B	T11-L1	Mejoría de la función de vaciado de vejiga
Angeli 2018 (30247091)	4	A,B	T11-L1	Marcha independiente sobre el piso
Gill 2018 (30250140)	1	A	T11-L1	Marcha independiente sobre el piso. Marcha independiente sobre una cinta, posición de pie independiente
Wagner 2018 (30382197)	3	C,D	T11-L1	Control voluntario durante la marcha o pedaleo
Calvert 2018 (30430902)	2	A	T11-L1	Control voluntario durante la marcha o pedaleo

PMID, Identificador PubMed; EES, Estimulación Eléctrica Epidural; SIC, (Spinal Cord Injury) Lesión de la médula espinal

que controlan la rehabilitación física realizada al sujeto. Por ejemplo, Courtine y colaboradores desarrollaron una interfaz robótica para evaluar el comportamiento de la marcha después de una lesión del sistema nervioso central en ratas¹²² y un algoritmo multidireccional de asistencia por gravedad que permitió caminar de forma natural en humanos no ambulatorios.¹²² El desarrollo continuo de estas tecnologías puede mejorar los resultados funcionales más allá de los resultados que se han demostrado hasta ahora a través de EEE en humanos.

La importancia de la rehabilitación para recuperar la capacidad de caminar después de LME, se ha demostrado que es fundamental en ambos modelos animales¹²⁴⁻¹²⁷ y humanos.^{15,17,18,45,48,128,129} Hasta la fecha, todos los resultados, informados en pacientes que utilizan EEE para la recuperación motora después de una paraplejía, han logrado efectos positivos, habiendo antes pasado meses de

entrenamiento motor sin progreso, todo esto sin implante de dispositivo alguno.

Esto se hizo con el objetivo de demostrar la falta de recuperación con dicho entrenamiento motor solo, sin EEE. Más tarde, se les programó y realizó la EEE, continuando con el entrenamiento motor en combinación.^{39,40,42,44,45,48} Por tanto, es difícil separar las variables de cuánto el entrenamiento motor y la estimulación, respectivamente, están contribuyendo a la restauración de la función.

La cantidad de fisioterapia que recibieron estos sujetos excede la cantidad que normalmente reciben los pacientes con LME rutinariamente.¹³⁰ Para ello, la cantidad y el tipo óptimos de entrenamiento motor, que rendirá el mayor beneficio a las necesidades individuales, debe aún ser determinado.

Futuro de la EEE

La EEE ha demostrado eficacia para restaurar la

función en la literatura científica relacionada con la LMEI (consulte la Tabla 1 para obtener una lista completa de trabajos que describen mejoría en diferentes funciones).

Esto ha conllevado a percibir en la comunidad científica una sensación de necesidad urgente de transformar estos hallazgos en herramientas de tratamiento para la LME.

Sin embargo, los excesivamente severos requerimientos regulatorios de la FDA han hecho que estos objetivos no se hayan logrado hasta hoy. La EEE debe seguir la vía tradicional de los esfuerzos de manufactura para obtener la aprobación de la FDA a través de pruebas clínicas standard, tales como aquéllas que se utilizaron para la estimulación sacra y la incontinencia fecal.¹³¹

De manera alternativa, sus futuras aplicaciones clínicas podrían obtenerse usando estrategias como aquéllas empleadas para la Estimulación Cerebral Profunda (ECP).

Por ejemplo, la DBS fue aprobada por la FDA para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson en 2002 a través de exenciones para uso humanitario de dispositivos (Humanitary Device Exemption"), obtenidas posteriormente para tratar la distonía en 2003 y el trastorno obsesivo compulsivo en 2009.¹³² Independientemente de la ruta reglamentaria, se debe tener la precaución de garantizar las normas de seguridad y la integridad científica.³³ Los emocionantes resultados demostrados en un entorno de investigación pueden generar expectativas poco realistas de lo que se puede lograr a través de la EEE y se debe ser cauto. Sin embargo, se demostraron mejoras en la estabilidad del tronco, la salud cardiovascular y la composición corporal, podrían proporcionar mejoras en la calidad de vida y aumentar la independencia durante actividades de la vida diaria. Dados los resultados positivos de las funciones rehabilitadas por la EEE observados hasta la fecha, es fundamental ampliar esta área de investigación para comprender mejor los mecanismos subyacentes de las funciones rehabilitadas y para desarrollar mejoras técnicas en la EEE en las tecnologías de rehabilitación.

Reconocimientos

Este trabajo fue apoyado por Jack Jablonski Bell3ve en Miracles Foundation, Craig H. Neilsen Foundation, Centro Clínica Mayo para Medicina Regenerativa, Escuela de Posgrado en Ciencias Biomedicas de la Clínica Mayo, Mayo Clinic Transform the Practice, Gobierno de Minnesota, Oficina de Educación Superior - Premio de Investigación SCI/TBI, Medicina Regenerativa Minnesota, The Grainger Foundation y el Centro de Investigación en Medicina de la Rehabilitación de la Clínica Mayo.

Declaración de autoría

Todos los autores iniciaron el proyecto. Jonathan S. Calvert y Kendall H. Lee iniciaron la redacción del manuscrito. Todos los autores proporcionaron adiciones y revisiones posteriores al manuscrito. Jonathan S. Calvert y Peter J. Grahn crearon las figuras. Kristin D. Zhao y Kendall H. Lee proporcionaron supervisión y aseguraron fondos para la creación del manuscrito. Todos los autores aprueban la presentación.

Cómo citar este artículo:

Calvert JS, Grahn PJ, Zhao KD, Lee KH. Emergence of Epidural Electrical Stimulation to Facilitate Sensorimotor Network Functionality After Spinal Cord Injury. *Neuromodulation* 2019; 22: 244-252

Bibliografía

1. Kumar R, Lim J, Mekary RA et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurg.* 2018; 113: e345–e363.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.033>.
2. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JTC, Wolfe DL, Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Scire Research Team. The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma.* 2012; 29: 1548-1555.
<https://doi.org/10.1089/neu.2011.2226>.
3. Castro MJ, Apple DF, Rogers S, Dudley GA.

- Influence of complete spinal cord injury on skeletal muscle mechanics within the first 6 months of injury. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 2000; 81:128–131.
<https://doi.org/10.1007/PL00013785>.
4. Flank P, Wahman K, Levi R, Fahlström M. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases stratified by body mass index categories in patients with wheelchair-dependent paraplegia after spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2012;44:440-443.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0964>.
 5. Sisto SA, Lorenz DJ, Hutchinson K, Wenzel L, Harkema SJ, Krassioukov A. Cardiovascular status of individuals with incomplete spinal cord injury from 7 neurorecovery network rehabilitation centers. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:1578-1587.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.04.033>.
 6. Theisen D. Cardiovascular determinants of exercise capacity in the Paralympic athlete with spinal cord injury. *Exp Physiol*. 2012; 97:319-324.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.063016>.
 7. Moore CD, Craven BC, Thabane L et al. Lower-extremity muscle atrophy and fat infiltration after chronic spinal cord injury. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15:32-41.
<https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2016.02.012>.
 8. Bauman WA, Spungen AM. Coronary heart disease in individuals with spinal cord injury: assessment of risk factors. *Spinal Cord*. 2008; 46:466–476.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102161>.
 9. Groah SL, Nash MS, Ward EA, et al. Cardiometabolic risk in community-dwelling persons with chronic spinal cord injury. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:73-80.
<https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181f68aba>.
 10. Craig A, Tran Y, Guest R et al. Psychological impact of injuries sustained in motor vehicle crashes: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6: e011993.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011993>.
 11. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine J* 2017;7:84S–94S.
<https://doi.org/10.1177/2192568217703387>.
 12. Behrman AL, Harkema SJ. Physical rehabilitation as an agent for recovery after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18:183–202.
<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.02.002>.
 13. Kirshblum S, Waring W. Updates for the international standards for neurological classification of spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014; 25:505–517.
<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.04.001>.
 14. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications in brief: American spinal injury association (ASIA) impairment scale. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:1499–1504.
<https://doi.org/10.1007/s11999-016-5133-4>.
 15. Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2011;91:48–60.
<https://doi.org/10.2522/ptj.20090359>.
 16. Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor trainingbased rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1508–1517.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.024>.
 17. Forrest GF, Sisto SA, Barbeau H, et al. Neuromotor and musculoskeletal responses to locomotor training for an individual with chronic motor complete AIS-B spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31:509–521.
 18. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology* 2006;66:484–492.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000202600.72018.39>.

19. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491. <https://doi.org/10.1111/j.14698749.2009.03293.x>.
20. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, Mehanny DS, Agrawal P, Foorsov V. Spinal cord stimulation 50 years later: clinical outcomes of spinal cord stimulation based on randomized clinical trials - a systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43: 391–406. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000744>.
21. Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract* 2014;14:64–78. <https://doi.org/10.1111/papr.12035>.
22. Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathies. *Semin Neurol* 2015;35:424-430. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558972>.
23. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:91-95. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.04.001>.
24. Brown TG. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1911;84:308-319. <https://doi.org/10.1098/rspb.1911.0077>.
25. Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A. The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol Scand* 1967;70:369–388. <https://doi.org/10.1111/j.17481716.1967.tb03636.x>.
26. Grillner S, Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res* 1975;88:367–371. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90401-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90401-1).
27. Grillner S, Rossignol S. On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res* 1978;146:269–277. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90973-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90973-3).
28. Iwahara T, Atsuta Y, Garcia-Rill E, Skinner RD. Spinal cord stimulation-induced locomotion in the adult cat. *Brain Res Bull* 1992;28:99-105. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(92\)90235-P](https://doi.org/10.1016/0361-9230(92)90235-P).
29. Bussel B, Roby-Brami A, N ris OR, Yakovleff A. Evidence for a spinal stepping generator in man. Electrophysiological study. *Acta Neurobiol Exp.* 1996;56:465-468. <https://doi.org/10.1038/sc.1996.15>.
30. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1998;860:360–376. <https://doi.org/10.1111/j.17496632.1998.tb09062.x>.
31. Minassian K, Gilge B, Rattay F et al. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord* 2004;42:401–416. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101615>.
32. Gilge B, Minassian K, Rattay F, Dimitrijevic MR. Frequency-dependent selection of alternative spinal pathways with common periodic sensory input. *Biol Cybern* 2004;91:359–376. <https://doi.org/10.1007/s00422-004-0511-5>.
33. Hofstoetter US, Danner SM, Freundl B et al. Periodic modulation of repetitively elicited monosynaptic reflexes of the human lumbosacral spinal cord. *J Neurophysiol* 2015; 114:400–410. <https://doi.org/10.1152/jn.00136.2015>.
34. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci* 2007;26:275–295. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.01.005>.
35. Danner SM, Hofstoetter US, Freundl B et al. Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain* 2015;138:577-588.

- <https://doi.org/10.1093/brain/awu372>.
36. Minassian K, Hofstoetter US, Danner SM et al. Mechanisms of rhythm generation of the human lumbar spinal cord in response to tonic stimulation without and with step-related sensory feedback. *Biomed Tech* 2013;58:9–10. <https://doi.org/10.1515/bmt-2013-4013>.
 37. Herman R, He J, D’Luzansky S, Willis W, Dilli S. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord* 2002;40:65–68. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101263>.
 38. Carhart MR, He J, Herman R, D’Luzansky S, Willis WT. Epidural spinal-cord stimulation facilitates recovery of functional walking following incomplete spinal cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2004;12:32–42. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2003.822763>.
 39. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 2011;377: 1938–1947. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)60547-3).
 40. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Harkema SJ. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain* 2014;137:1394–1409. <https://doi.org/10.1093/brain/awu038>.
 41. Rejc E, Angeli C, Harkema S. Effects of lumbosacral spinal cord epidural stimulation for standing after chronic complete paralysis in humans. *PLoS One* 2015;10:1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133998>.
 42. Rejc E, Angeli CA, Bryant N, Harkema SJ. Effects of stand and step training with epidural stimulation on motor function for standing in chronic complete paraplegics. *J Neurotrauma* 2017;34:1787–1802. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4516>.
 43. Rejc E, Angeli CA, Atkinson D, Harkema SJ. Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic. *Sci Rep* 2017; 7:13476. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14003-w>.
 44. Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92:544–554. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.014>.
 45. Gill ML, Grahn PJ, Calvert JS et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nat Med.* 2018; 24:1677–1682. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0175-7>.
 46. Calvert JS, Grahn P, Strommen J, et al. Electrophysiological guidance of epidural electrode array implantation over the human lumbosacral spinal cord to enable motor function after chronic paralysis. *J Neurotrauma* 2018;310:1–30. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5921>.
 47. Taccola G, Sayenko D, Gad P, Gerasimenko Y, Edgerton VR. And yet it moves: recovery of volitional control after spinal cord injury. *Prog Neurobiol* 2018;160: 64–81. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.004>.
 48. Angeli CA, Boakye M, Morton RA et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N Engl J Med* 2018;379:1244–1250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803588>.
 49. Snoek GJ, IJzerman MJ, Hermens HJ, Maxwell D, Biering-Sorensen F. Survey of the needs of patients with spinal cord injury: impact and priority for improvement in hand function in tetraplegics. *Spinal Cord.* 2004; 42:526–532. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101638>.
 50. Lu DC, Edgerton VR, Modaber M, et al. Engaging cervical spinal cord networks to reenact volitional control of hand function in tetraplegic patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30:951–962. <https://doi.org/10.1177/1545968316644344>.

51. Sunshine MD, Cho FS, Lockwood DR, Fechko AS, Kasten MR, Moritz CT. Cervical intraspinal microstimulation evokes robust forelimb movements before and after injury. *J Neural Eng.* 2013; 10:036001. <https://doi.org/10.1088/17412560/10/3/036001>.
52. Alam M, Garcia-Alias G, Shah PK et al. Evaluation of optimal electrode configurations for epidural spinal cord stimulation in cervical spinal cord injured rats. *J Neurosci Methods.* 2015; 247:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.012>.
53. Alam M, Garcia-Alias G, Jin B et al. Electrical neuromodulation of the cervical spinal cord facilitates forelimb skilled function recovery in spinal cord injured www.neuromodulationjournal.com © 2019 International Neuromodulation Society *Neuromodulation* 2019; 22: 244–252 CALVERT ET AL. rats. *Exp Neurol* 2017;291:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.02.006>.
54. Dimitrijevic MR, Dimitrijevic MM, Faganel J, Sherwood AM. Suprasegmentally induced motor unit activity in paralyzed muscles of patients with established spinal cord injury. *Ann Neurol.* 1984;16:216–221. <https://doi.org/10.1002/ana.410160208>.
55. Sherwood AM, Dimitrijevic MR, Barry MKW. Evidence of subclinical brain influence in clinically complete spinal cord injury: discomplete SCI. *J Neurol Sci.* 1992; 110:90–98. [https://doi.org/10.1016/0022510X\(92\)90014-C](https://doi.org/10.1016/0022510X(92)90014-C).
56. Moss CW, Kilgore KL, Peckham PH. A novel command signal for motor neuroprosthetic control. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011; 25:847–854. <https://doi.org/10.1177/1545968311410067>.
57. Kakulas BA. Pathology of spinal injuries. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1984; 1:117–129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6545680>.
58. Courtine G, Roy RR, Raven J, et al. Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain* 2005;128:2338–2358. <https://doi.org/10.1093/brain/awh604>.
59. Rosenzweig ES, Courtine G, Jindrich DL et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury. *Nat Neurosci* 2010; 13:1505–1512. <https://doi.org/10.1038/nn.2691>.
60. Friedli L, Rosenzweig ES, Barraud Q et al. Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. *Sci Transl Med* 2015;7:302ra134. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5811>.
61. Courtine G, Song B, Roy RR et al. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nat Med* 2008;14:69–74. <https://doi.org/10.1038/nm1682>.
62. Gerasimenko Y, Musienko P, Bogacheva I et al. Propriospinal bypass of the serotonergic system that can facilitate stepping. *J Neurosci* 2009;29:5681–5689. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6058-08.2009>.
63. Asboth L, Friedli L, Beuparlant J et al. Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion. *Nat Neurosci.* 2018; 21:576–588. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0093-5>.
64. Gerasimenko YP, Avelev VD, Nikitin OA, Lavrov IA. Initiation of locomotor activity in spinal cats by epidural stimulation of the spinal cord. *Neurosci Behav Physiol.* 2003; 33:247–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12762591>.
65. Gerasimenko YP, Lavrov IA, Bogacheva IN, Shcherbakova NA, Kucher VI, Musienko PE. Formation of locomotor patterns in decerebrate

- cats in conditions of epidural stimulation of the spinal cord. *Neurosci Behav Physiol* 2005;35: 291–298.
<https://doi.org/10.1007/s11055-005-0059-4>.
66. Martinez M, Delivet-Mongrain H, Leblond H, Rossignol S. Effect of locomotor training in completely spinalized cats previously submitted to a spinal hemisection. *J Neurosci* 2012;32:10961–10970.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.157812.2012>.
67. Merkulyeva N, Veshchitskii A, Gorsky O et al. Distribution of spinal neuronal networks controlling forward and backward locomotion. *J Neurosci* 2018;38:2951–2917.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2951-17.2018>.
68. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.049>.
69. Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Lavrov IA et al. Epidural spinal cord stimulation plus quipazine administration enable stepping in complete spinal adult rats. *J Neurophysiol* 2007;98:2525–2536.
<https://doi.org/10.1152/jn.00836.2007>.
70. Ichiyama RM, Gerasimenko Y, Jindrich DL, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR. Dose dependence of the 5-HT agonist quipazine in facilitating spinal stepping in the rat with epidural stimulation. *Neurosci Lett* 2008;438:281–285.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.080>.
71. Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R et al. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci* 2009;12:1333–1342.
<https://doi.org/10.1038/nn.2401>.
72. Musienko P, van den Brand R, Marzendorfer O et al. Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J Neurosci* 2011; 31:9264–9278.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5796-10.2011>.
73. Gerasimenko YP, Lavrov IA, Courtine G et al. Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats. *J Neurosci Methods*. 2006; 157:253–263.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.05.004>.
74. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci*. 2013; 33:19326–19340.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.168813.2013>.
75. Lavrov I, Dy CJ, Fong AJ, et al. Epidural stimulation induced modulation of spinal locomotor networks in adult spinal rats. *J Neurosci*. 2008; 28:6022–6029. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0080-08.2008>.
76. Gad P, Lavrov I, Shah P et al. Neuromodulation of motor-evoked potentials during stepping in spinal rats. *J Neurophysiol* 2013;110:1311–1322. <https://doi.org/10.1152/jn.00169.2013>.
77. Cuellar CA, Mendez AA, Islam R, et al. The role of functional neuroanatomy of the lumbar spinal cord in effect of epidural stimulation. *Front Neuroanat*. 2017; 11:82.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00082>.
78. Lavrov I, Courtine G, Dy CJ, et al. Facilitation of stepping with epidural stimulation in spinal rats: role of sensory input. *J Neurosci*. 2008; 28:7774–7780.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-08.2008>.
79. Lavrov I, Gerasimenko Y, Burdick J, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR. Integrating multiple sensory systems to modulate neural networks controlling posture. *J Neurophysiol*. 2015; 114: 3306–3314.
<https://doi.org/10.1152/jn.00583.2015>.
80. Rattay F, Minassian K, Dimitrijevic MR. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. quantitative analysis by computer modeling. *Spinal Cord* 2000;38:473–489.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101040>.

81. Harkema SJ, Hurley SL, Patel UK, Requejo PS, Dobkin BH, Edgerton VR. Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol* 1997;77:797–811. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.2.797>.
82. Beauparlant J, Van Den Brand R, Barraud Q et al. Undirected compensatory plasticity contributes to neuronal dysfunction after severe spinal cord injury. *Brain* 2013; 136:3347–3361. <https://doi.org/10.1093/brain/awt204>.
83. Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Moshonkina T, Sayenko D, Gad P, Reggie EV. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58:225–231. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.003>.
84. Gerasimenko YP, Lu DC, Modaber M et al. Noninvasive reactivation of motor descending control after paralysis. *J Neurotrauma* 2015;32:1968–1980. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4008>.
85. Rath M, Vette AH, Ramasubramaniam S, et al. Trunk stability enabled by noninvasive spinal electrical stimulation after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2018; 35:2540–2553. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5584>.
86. Gad P, Lee S, Terrafranca N et al. Noninvasive activation of cervical spinal networks after severe paralysis. *J Neurotrauma*. 2018; 949: neu.2017.5461. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5461>.
87. Minassian K, Hofstoetter US, Danner SM et al. Spinal rhythm generation by step-induced feedback and transcutaneous posterior root stimulation in complete spinal cord-injured individuals. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016; 30:233–243. <https://doi.org/10.1177/1545968315591706>.
88. Hofstoetter US, Krenn M, Danner SM, et al. Augmentation of voluntary locomotor activity by transcutaneous spinal cord stimulation in motor-incomplete spinal cord-injured individuals. *Artif Organs* 2015;39:E176–E186. <https://doi.org/10.1111/aor.12615>.
89. Sayenko DG, Angeli C, Harkema SJ, Edgerton VR, Gerasimenko YP. Neuromodulation of evoked muscle potentials induced by epidural spinal-cord stimulation in paralyzed individuals. *J Neurophysiol* 2014;111:1088–1099. <https://doi.org/10.1152/jn.00489.2013>.
90. Sayenko DG, Atkinson DA, Dy CJ et al. Spinal segment-specific transcutaneous stimulation differentially shapes activation pattern among motor pools in humans. *J Appl Physiol* 2015;118:1364–1374. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01128.2014>.
91. Ladenbauer J, Minassian K, Hofstoetter US, Dimitrijevic MR, Rattay F. Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: a computer simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2010;18:637–645. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2010.2054112>.
92. Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Minassian K. Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: elicitation of posterior root-muscle reflexes. *PLoS One* 2018;13:e0192013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192013>.
93. Krassioukov A, Eng JJ, Warburton DE, Teasell R. Spinal cord injury rehabilitation evidence research team. A systematic review of the management of orthostatic hypotension after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:876–885. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.01.009>.
94. Harkema SJ, Wang S, Angeli CA, et al. Normalization of blood pressure with spinal cord epidural stimulation after severe spinal cord injury. *Front Hum Neurosci*. 2018; 12:1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00083>.
95. Aslan SC, Legg Ditterline BE, Park MC, et al. Epidural spinal cord stimulation of lumbosacral networks modulates arterial blood pressure in individuals with spinal cord injury-induced cardiovascular deficits. *Front Physiol*. 2018; 9:1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00565>.

96. Harkema SJ, Legg Ditterline B, Wang S, et al. Epidural spinal cord stimulation training and sustained recovery of cardiovascular function in individuals with chronic cervical spinal cord injury. *JAMA Neurol.* 2018; 89:3–5. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2617>.
97. Terson de Paleville DGL, Harkema SJ, Angeli CA. Epidural stimulation with locomotor training improves body composition in individuals with cervical or upper thoracic motor complete spinal cord injury: a series of case studies. *J Spinal Cord Med* 2018;0(0):1–7. doi:<https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1449373>, 42.
98. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT et al. Lower thoracic spinal cord stimulation to restore cough in patients with spinal cord injury: results of a National Institutes of Health-sponsored clinical trial. Part II: clinical outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90:726–732. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.11.014>.
99. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT, et al. Lower thoracic spinal cord stimulation to restore cough in patients with spinal cord injury: results of a National Institutes of Health-sponsored clinical trial. Part II: clinical outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90:726–732. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.11.014>.
100. Hachmann JT, Calvert JS, Grahn PJ, Drubach DI, Lee KH, Lavrov IA. Review of epidural spinal cord stimulation for augmenting cough after spinal cord injury. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11:144. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00144>.
101. DiMarco AF, Takaoka Y, Kowalski KE. Combined intercostal and diaphragm pacing to provide artificial ventilation in patients with tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86:1200–1207. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.11.027>.
102. Hachmann JT, Grahn PJ, Calvert JS, Drubach DI, Lee KH, Lavrov IA. Electrical neuromodulation of the respiratory system after spinal cord injury. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1401–1414. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.011>.
103. Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma* 2004;21:1371–1383. <https://doi.org/10.1089/neu.2004.21.1371>.
104. Wheeler TL, de Groat W, Eisner K, et al. Translating promising strategies for bowel and bladder management in spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2018;306:169–176. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.05.006>. www.neuromodulationjournal.com © 2019 International Neuromodulation Society Neuromodulation. 2019; 22: 244–252 EPIDURAL STIMULATION ENABLED MOTOR FUNCTION
105. Pettigrew RI, Heetderks WJ, Kelley CA, et al. Epidural spinal stimulation to improve bladder, bowel, and sexual function in individuals with spinal cord injuries: a framework for clinical research. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017; 64:253–262. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2637301>.
106. Gad PN, Roy RR, Zhong H, Lu DC, Gerasimenko YP, Edgerton VR. Initiation of bladder voiding with epidural stimulation in paralyzed, step trained rats. *PLoS One.* 2014; 9:e108184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108184>.
107. Gad PN, Roy RR, Zhong H, Gerasimenko YP, Taccola G, Edgerton VR. Neuromodulation of the neural circuits controlling the lower urinary tract. *Exp Neurol.* 2016; 285:182–189. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.034>.
108. Gad PN, Kokikian N, Christe KL, Edgerton VR, Havton LA. Noninvasive neurophysiological mapping of the lower urinary tract in adult and aging rhesus macaques. *J Neurophysiol.* 2018; 119:1521–1527. <https://doi.org/10.1152/jn.00840>
109. Herrity AN, Williams CS, Angeli CA, Harkema SJ, Hubscher CH. Lumbosacral spinal cord epidural stimulation improves voiding function after human spinal cord injury. *Sci Rep.* 2018; 8:8688.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26602-2>.
110. Sim FH, Svien HJ, Bickel WH, Janes JM. Swan neck deformity following extensive cervical laminectomy. A review of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Ser A*. 1974; 56:564–580. <https://doi.org/10.2106/00004623-197456030-00014>.
 111. Guigui P, Benoist M, Deburge A. Spinal deformity and instability after multilevel cervical laminectomy for spondylotic myelopathy. *Spine*. 1998; 23:440–447. <https://doi.org/10.1097/00007632-199802150-00006>.
 112. Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS. Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med* 2014; 1:7 <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00007>.
 113. Hardman J, Graf O, Kouloumberis PE, Gao W, Chan M, Roitberg BZ. Clinical and functional outcomes of laminoplasty and laminectomy. *Neurol Res*. 2010; 32:416–420. <https://doi.org/10.1179/174313209X459084>.
 114. Minev IR, Musienko P, Hirsch A, et al. Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. *Science* (80-). 2015; 347:159–163. doi:<https://doi.org/10.1126/science.1260318>.
 115. Capogrosso M, Gandar J, Greiner N, et al. Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord. *J Neural Eng*. 2018; 15:026024. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa87a>.
 116. Formento E, Minassian K, Wagner F, et al. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2018; 21:1728–1741. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0262-6>.
 117. Wagner FB, Mignardot J, Le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*. 2018; 563:65–71. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0649-2>.
 118. Moritz CT. Now is the critical time for engineered neuroplasticity. *Neurotherapeutics*. 2018; 15:628–634. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0637-0>.
 119. Wenger N, Moraud EM, Raspopovic S, et al. Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Sci Transl Med*. 2014; 6:255ra133. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008325>.
 120. Moraud EM, Von Zitzewitz J, Miehlsbradt J, et al. Closed-loop control of trunk posture improves locomotion through the regulation of leg proprioceptive feedback after spinal cord injury. *Sci Rep* 2018; 8:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18293-y>.
 121. Grahn PJ, Mallory GW, Michael Berry B, Hachmann JT, Lobel DA, Luis LJ. Restoration of motor function following spinal cord injury via optimal control of intraspinal microstimulation: toward a next generation closed-loop neural prosthesis. *Front Neurosci*. 2014;8:1-12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00296>.
 122. Dominici N, Keller U, Vallery H, et al. Versatile robotic interface to evaluate, enable and train locomotion and balance after neuromotor disorders. *Nat Med*. 2012; 18:1142–1147. <https://doi.org/10.1038/nm.2845>.
 123. Mignardot JB, LeGoff CG, Van Den Brand R, et al. A multidirectional gravity-assist algorithm that enhances locomotor control in patients with stroke or spinal cord injury. *Sci Transl Med*. 2017; 9:eaah3621. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah3621>.
 124. Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR. Weight-bearing hindlimb stepping in treadmill-exercised adult spinal cats. *Brain Res*. 1990; 514:206–218. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91417-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91417-F).
 125. Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR. Effects of training on the recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat. *Exp Neurol* 1986; 92:421–435. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90094-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90094-4).

126. De Leon RD, Hodgson JA, Roy RR, Edgerton VR. Retention of hindlimb stepping ability in adult spinal cats after the cessation of step training. *J Neurophysiol.* 1999; 81:85–94. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.1.85>.
127. Shah PK, Gerasimenko Y, Shyu A, et al. Variability in step training enhances locomotor recovery after a spinal cord injury. *Eur J Neurosci.* 2012; 36: 2054–2062. <https://doi.org/10.1111/j.14609568.2012.08106.x>.
128. Behrman AL, Bowden MG, Nair PM. Neuroplasticity after spinal cord injury and training: an emerging paradigm shift in rehabilitation and walking recovery. *Phys Ther* 2006; 86:1406–1425. <https://doi.org/10.2522/ptj.20050212>.
129. Behrman AL, Harkema SJ. Locomotor training after human spinal cord injury: a series of case studies. *Phys Ther.* 2000; 80:688–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869131>.
130. Taylor-Schroeder S, LaBarbera J, McDowell S, et al. Physical therapy treatment time during inpatient spinal cord injury rehabilitation. *J Spinal Cord Med.* 2011; 34:149–161. <https://doi.org/10.1179/107902611X12971826988057>.
131. Steele SS. Sacral nerve stimulation: 50 years in the making. *Can Urol Assoc J.* 2012; 6:231–232. <https://doi.org/10.5489/cuaj.12194>.
132. Youngerman BE, Chan AK, Mikell CB, McKhann GM, Sheth SA. A decade of emerging indications: deep brain stimulation in the United States. *J Neurosurg.* 2016; 125:461–471. <https://doi.org/10.3171/2015.7.JNS142599>.
133. Fins JJ, Mayberg HS, Nuttin B, et al. Analysis & commentary: misuse of the FDA’s humanitarian device exemption in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Health Aff.* 2011; 30: 302311. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0157>.

COMENTARIO

Esta revisión descriptiva proporciona una instantánea del estado del arte en estimulación de la médula espinal para la restauración sensoriomotora después de la lesión de médula espinal. Es un campo de investigación en rápida evolución, e indudablemente habrá más información disponible en los próximos años. Los puntos importantes que se deben extraer son que hasta ahora solo se han informado resultados, probablemente porque los pacientes han sido muy altamente seleccionados para tener éxito. Se han sometido a una terapia física agresiva y prolongada e individualizada, antes del implante y a prueba de ensayo y error de los parámetros de estimulación para lograr beneficios motores. Ningún paciente usa esta tecnología fuera del entorno del laboratorio de investigación. Si bien la cirugía es relativamente sencilla y muchos lectores de esta revista realizan tales cirugías de forma rutinaria, NO debe ofrecerse fuera de institutos de rehabilitación de investigación altamente especializados en investigación y bajo supervisión de sus comités de ética. Ciertamente no queremos este prometedor enfoque siguiendo el camino de otras tecnologías fallidas, que cuando se aplican demasiado ampliamente, demasiado pronto y sin la comprensión y los conocimientos científicos adecuados, produjeran resultados negativos y destruyesen esta terapia por décadas. Esperamos conocer nuevos desarrollos en el uso de neuromodulación para la restauración en el futuro.

Zelma Kiss, MD, PhD
Calgary, Alberta, Canadá