

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**NEUROMODULACIÓN ELÉCTRICA NO INVASIVA  
DE LA MÉDULA ESPINAL SOBRE LA FUNCIÓN DE  
LAS EXTREMIDADES SUPERIORES Y  
RESPIRATORIA EN PERSONAS CON LESIÓN  
MEDULAR CERVICAL**

**UAB**  
**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

 Institut  
Guttmann  
HOSPITAL DE NEUROREHABILITACIÓ  
Institut Universitari adscrit a la **UAB**

*Doctorado en Psicología de la Salud y el Deporte  
2019-2024*

Autora: Loreto García Alén

Directores: Dr. Josep Medina Casanovas  
Dr. Jesús Benito Penalva

Tutor: Dr. Andrés Chamarro Lusaar

## **Agradecimientos**

*Después de unos cuantos años, finalizo esta etapa de mi vida. A pesar de haber sido un trayecto duro, llevo conmigo experiencias enriquecedoras, compartidas con una gran cantidad de personas que han influido de manera positiva en mi aprendizaje tanto profesional como personal.*

*En primer lugar, me gustaría destacar y por supuesto agradecer a Hatice Kumru. Gracias por tu completa dedicación a enseñarme absolutamente de todo, desde neurofisiología, estadística y redacción de artículos hasta pequeñas estrategias que te sacan de los pequeños apuros cotidianos. Sin duda, tras todos estos años conociéndote, puedo decir que te has convertido en un referente para mí. Continuo agradeciendo a mis directores Josep Medina y Jesús Benito. Gracias por vuestra paciencia y motivación para poder llegar a la meta final que tan lejana veía. Mark Wright, “my research mate”, mano a mano en primera línea y siempre con una sonrisa. A todos los investigadores que hemos compartido este tema de estudio: Joan Vidal, Yolanda Castillo, Guillermo García, África Flores y María Rodríguez.*

*Mis compañeros de trabajo, tanto de rehabilitación funcional como el área de investigación. No me pongo a nombrar gente porque sino esta lista sería mas larga que mi tesis. Es muy difícil encontrar un entorno formado por personas que destaquen por su compañerismo y gran sentido del humor. Yo tengo el placer de poder compartirlo y trabajar día a día a vuestro lado.*

*Por supuesto, a los que siempre han estado ahí, mis amigos y vuestra capacidad innata de transformar mis inseguridades y miedos en una simple comedia. A mi familia, por vuestra generosidad y apoyo. Desde pequeña he admirado vuestra intención por entregar lo mejor de vosotros a través del conocimiento en el mundo de la salud. Esto ha sido uno de los motores para meterme en este torbellino que ha sido el doctorado.*

*Finalmente, pero no menos importante, quiero dar las gracias a todas las personas que participaron de forma voluntaria en los estudios, sin vosotros esto no sería posible. Gracias por vuestra paciencia ante mi caos, vuestra motivación e implicación, ni os imagináis lo que he aprendido de todos vosotros. GRACIAS.*

# Índice

Resum .....	5
Abstract .....	6
Índice de figuras.....	7
Índice de tablas.....	7
Índice de ilustraciones .....	7
Acrónimos .....	8
1. Introducción.....	10
1.1. Definición de lesión medular .....	10
1.2. Neurofisiología implicada en el control del movimiento .....	12
1.3. Plasticidad después de una lesión medular .....	17
1.3.1. Plasticidad espontánea a nivel cortical .....	18
1.3.2. Plasticidad espontánea a nivel espinal .....	19
1.3.3. Plasticidad inducida por la actividad .....	19
1.4. Enfoques terapéuticos para la recuperación de la función motora y la funcionalidad de las personas con lesión medular.....	20
1.4.1. Rehabilitación basada en la actividad .....	21
1.4.2. Neuromodulación electromagnética del sistema nervioso .....	29
2. Justificación.....	40
3. Objetivos.....	41
4. Material y Métodos.....	42
4.1. Estudio I.....	42
4.1.1. Diseño de estrategia de búsqueda y criterios de selección de artículos .....	42
4.1.2. Descripción de las variables de interés .....	43
4.1.3. Análisis de datos .....	43
4.2. Estudio II.....	43
4.2.1. Diseño y criterios de selección de sujetos .....	44
4.2.2. Descripción y medición de las variables de interés .....	44
4.2.3. Intervenciones .....	51
4.2.4. Análisis de datos .....	53
4.3. Estudio III.....	54
4.3.1. Diseño y criterios de selección de sujetos .....	54
4.3.2. Descripción y medición de las variables de interés .....	55
4.3.3. Intervenciones .....	57
4.3.4. Análisis de datos .....	58
5. Resultados .....	58
5.2. Estudio II.....	85
5.4. Estudio III.....	86
6. Discusión .....	87
6.1. Limitaciones de los estudios.....	90
6.2. Futuros estudios de investigación.....	91
7. Conclusiones .....	92
8. Referencias bibliográficas .....	94

## Resumen

Una de las principales consecuencias de la lesión medular es la pérdida parcial o total de la función motora por debajo del nivel de lesión. Un 50% presenta una afectación a nivel cervical, que conlleva una gran variedad de limitaciones en el día a día, reduciendo su calidad de vida y participación. Refieren que la restauración de las funciones de las extremidades superiores y de la función respiratoria son una de sus principales prioridades. A pesar de los avances en el campo de la rehabilitación, la implementación de protocolos de intervención efectivos sigue siendo un gran desafío. Actualmente, la estimulación transcutánea medular se contempla como una técnica prometedora para la rehabilitación de la lesión medular. Por ello, la presente tesis tiene como objetivo estudiar los efectos de este tipo de técnica sobre la función de las extremidades superiores y función respiratoria en personas con una lesión medular cervical. El fin principal es lograr aportar un mayor conocimiento sobre los beneficios y participar en su traslación al entorno clínico. Para alcanzar dicho fin, se han desarrollado tres estudios con sus artículos correspondientes:

- Estudio I: revisión de la literatura acerca de los protocolos de intervención y efectos de la aplicación de neuromodulación electromagnética no invasiva para mejorar la funcionalidad y función motora de las extremidades superiores en personas con lesión medular cervical.
- Estudio II: estudio de los efectos de combinar estimulación eléctrica transcutánea medular a nivel cervical con exoesqueleto robótico sobre la funcionalidad, fuerza de agarre, función motora/sensitiva y calidad de vida de las personas con lesión medular cervical.
- Estudio III: estudio de los efectos de combinar la estimulación eléctrica transcutánea medular a nivel cervical y torácico con entrenamiento respiratorio sobre la función respiratoria en personas con lesión medular cervical.

Para finalizar, la tesis concluye con una discusión crítica de los resultados, y la exposición de posibles investigación futuras para dar respuestas a las incógnitas que persisten sobre dicho tema.

## **Resum**

Una de les principals conseqüències de la lesió medul·lar és la pèrdua parcial o total de la funció motora per sota del nivell de lesió. Un 50% presenta una afectació a nivell cervical, que comporta una gran varietat de limitacions en el dia a dia, reduint-ne la qualitat de vida i participació. Refereixen que la restauració de les funcions de les extremitats superiors i de la funció respiratòria en són una de les principals prioritats. Tot i els avenços en el camp de la rehabilitació, la implementació de protocols d'intervenció efectius continua sent un gran desafiament. Actualment, l'estimulació transcutània medul·lar es contempla com una tècnica prometedora per a la rehabilitació de la lesió medul·lar. Per això, aquesta tesi té com a objectiu estudiar els efectes d'aquest tipus de tècnica sobre la funció de les extremitats superiors i la funció respiratòria en persones amb una lesió medul·lar cervical. La finalitat principal és aconseguir aportar un coneixement més gran sobre els beneficis i participar en la seva translació a l'entorn clínic. Per assolir aquesta finalitat, s'han desenvolupat tres estudis amb els articles corresponents:

- Estudi I: revisió de la literatura sobre els protocols d'intervenció i els efectes de l'aplicació de neuromodulació electromagnètica no invasiva per millorar la funcionalitat i la funció motora de les extremitats superiors en persones amb lesió medul·lar cervical.
- Estudi II: estudi dels efectes de combinar estimulació elèctrica transcutània medul·lar a nivell cervical amb exoesquelet robòtic sobre la funcionalitat, força de subjecció, funció motora/sensitiva i qualitat de vida de les persones amb lesió medul·lar cervical.
- Estudi III: estudi dels efectes de combinar l'estimulació elèctrica transcutània medul·lar a nivell cervical i toràcic amb entrenament respiratori sobre la funció respiratòria en persones amb lesió medul·lar cervical.

Per acabar, la tesi conclou amb una discussió crítica dels resultats i l'exposició de possibles investigació futures per donar respostes a les incògnites que persisteixen sobre aquest tema.

## **Abstract**

One of the main consequences of spinal cord injury is the partial or total loss of motor function below the level of injury. The 50% have a lesion at cervical level, which leads to a wide variety of daily limitations, reducing their quality of life and participation. They report that restoring upper extremity functions and respiratory function are one of their main priorities. Despite advances in the field of rehabilitation, the implementation of effective intervention protocols remains a major challenge. Currently, transcutaneous spinal cord stimulation is considered a promising technique for the rehabilitation of spinal cord injury. Therefore, the objective of this thesis is to study the effects of this type of technique on the upper extremities and respiratory function in people with a cervical spinal cord injury. The main purpose is to provide greater knowledge about the benefits and participate in their translation to the clinical environment. To achieve this goal, three studies with their corresponding articles have been developed:

- Study I: review of the literature about intervention protocols and effects of the application of non-invasive electromagnetic neuromodulation to improve upper extremities motor function and functionality in people with cervical spinal cord injury.
- Study II: study of the effects of combining transcutaneous electrical spinal cord stimulation at the cervical level with a robotic exoskeleton on functionality, grip strength, motor/sensory function and quality of life of people with cervical spinal cord injury.
- Study III: study of the effects of combining transcutaneous spinal electrical stimulation at the cervical and thoracic level with respiratory training on respiratory function in people with cervical spinal cord injury.

Finally, the thesis concludes with a critical discussion of the results, and the presentation of possible future research to provide answers to the unknowns that persist on this topic.

## Índice de figuras

Figura 1. Organización global de las estructuras neurales implicadas en el control del movimiento	13
Figura 2. Organización transversal de la médula espinal	13
Figura 3. Subtipos de interneuronas espinales	14
Figura 4. Tractos espinales ascendentes y descendentes implicados en el control motor	17
Figura 5. Plasticidad dependiente de la actividad después de una LM	20
Figura 6. Representación esquemática y clasificación de los robots utilizados en rehabilitación de las EESS	22
Figura 7. Organización central para el control neuronal de la respiración	26
Figura 8. Disposición de los centros y nervios respiratorios y motores de la médula espinal	27
Figura 9. Estructuras neuronales activadas durante la tSCS	33
Figura 10. Pulsos rectangulares de 1ms a una frecuencia de 30 Hz con una frecuencia portadora de 10 KHz	34
Figura 11. Tipos de forma de onda	35
Figura 12. Esquema de la colocación de electrodos de ánodo y cátodo utilizado en los estudios en adultos con lesión medular	37

## Índice de tablas

Tabla 1. Principales músculos de la respiración e inervaciones	25
Tabla 2. Cambios en la función respiratoria y mecanismos responsables	28
Tabla 3. Principales técnicas de neuromodulación electromagnética	30
Tabla 4. Clasificación de la función muscular	45
Tabla 5. Escala de deterioro ASIA	46
Tabla 6. Descripción de los 4 dominios que componen la escala WhoQol-Bref	51

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Presa cilíndrica; Pinza lateral; Pinza “tip to tip”	47
Ilustración 2. Material GRASSP y su colocación durante la evaluación	48
Ilustración 3. Material Box & Block y su colocación durante la evaluación	49
Ilustración 4. Rehabilitación asistida con exosqueloto robótico de ES	52
Ilustración 5. Rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico de ES combinada con tSCS	53
Ilustración 6. Medidor de presión respiratoria MicroRPM	56
Ilustración 7. Espirómetro Datospir Micro	56



## **Acrónimos**

**LM:** Lesión Medular

**CV:** Calidad de Vida

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**ISNCSCI:** International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury

**ASIA:** American Spinal Injury Association

**SN:** Sistema Nervioso

**SNP:** Sistema Nervioso Periférico

**PEM:** Potencial Evocado Motor

**EES:** Extremidades Superiores

**EEII:** Extremidades Inferiores

**TR:** Terapia Robótica

**RV:** Realidad Virtual

**AVD's:** Actividades de la Vida Diaria

**SNA:** Sistema Nervioso Autónomo

**EMR:** Entrenamiento de los Músculos Respiratorios

**RM:** Resonancia Magnética

**DBS:** Deep Brain Stimulation

**BMI:** Brain Machine Interface

**TMS:** Transcranial Magnetic Stimulation

**tDSC:** Transcranial Direct Current Stimulation

**eSCS:** Epidural Spinal Cord Stimulation

**tSCS:** Transcutaneous Spinal Cord Stimulation

**FES:** Functional Electrical Stimulation

**TENS:** Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

**NMS:** Neuromuscular Stimulation.

**EM:** Esclerosis Múltiple

**GCP:** Generador Central de Patrones

**ECR:** Extensor Carpo Radialis

**FCR:** Flexor Carpo Radialis

**EMG:** Electromiografía  
**APB:** Abductor Pollicis Brevis  
**UMR:** umbral motor en reposo  
**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis  
**PEDro:** Physiotherapy Evidence Database  
**MeSH:** Medical Subject Headings  
**MAS:** Modified Ashworth Scale  
**RMES:** Puntuación motora máxima para la extremidad superior  
**RMEI:** Puntuación motora máxima para la extremidad inferior  
**NNL:** Nivel Neurológico de la Lesión  
**GRASSP:** Graded and Redefined Assessment of Strength, Sensation and prehension  
**MMT:** Muscle Manual Testing  
**BBT:** Box and Block Test  
**SCIM:** Spinal Cord Independence Measures  
**ROM:** Range Of Movement  
**EMI:** Entrenamiento de Músculos Inspiratorios  
**NRS:** Numerical Rating Scale  
**PIM:** Presión Inspiratoria Máxima  
**PEM:** Presión Espiratoria Máxima  
**CVF:** Capacidad Vital Forzada  
**VEF 1:** Volumen espiratorio forzado en 1 segundo  
**FEM:** Flujo espiratorio máximo  
**FEF:** Flujo Espiratorio Forzado  
**DS:** Desviación estándar

## **1. Introducción**

La lesión medular (LM) es una condición compleja que provoca consecuencias físicas, sociales y psicológicas (1). Cambia la vida de las personas influyendo negativamente en su participación y calidad de vida (CV) (1). Es una afección devastadora que afecta a medio millón de casos cada año en todo el mundo, generando un alto impacto en los sistemas de salud (2–4). En concreto, en España se calcula que entre 250 y 500 personas por cada millón de habitantes, vive con una LM (5). Además, la incidencia es entre 20 y 25 casos nuevos/millón por año (5). Estas cifras conllevan a un gran aumento de los costos de atención médica pública y privada, y lo más importante, el impacto que experimentan las personas en su vida diaria (6,7). A parte de las consecuencias fisiológicas que provoca la lesión, la reintegración a la sociedad se vuelve desafiante y el mantenimiento de relaciones se dificulta (6). Desafortunadamente, una gran proporción no pueden regresar al trabajo a tiempo completo (6). Esta situación, provoca consecuencias psicológicas devastadoras durante meses o años, dependiendo de la persona (6). Debido a ello, los objetivos principales de cualquier programa de rehabilitación se focalizan en minimizar el impacto negativo de las limitaciones, promover la plena participación en los diferentes dominios de la vida y aumentar el bienestar (8).

Actualmente, existe una mejora en el manejo clínico en la fase aguda que alarga la esperanza de vida de las personas con LM de manera considerable (7,9). Existe una mayor reintegración en la sociedad que recae en gran medida del uso estrategias y dispositivos compensatorios (9). Pero escasea la implementación de planes terapéuticos que se centren en lograr una recuperación funcional necesaria para evitar complicaciones graves (9). La comprensión científica de la regeneración del sistema nervioso central (SNC) ha experimentado un gran avance (6). Durante las últimas décadas, se han llevado a cabo estudios de investigación en el contexto preclínico y clínico con la esperanza de encontrar nuevos objetivos terapéuticos (10). A pesar de los grandes progresos a nivel mundial, la recuperación de la función motora sigue considerándose limitada (6,11,12). La recuperación completa de la LM continua siendo una gran incógnita (6,11,12).

### **1.1. Definición de lesión medular**

La LM destruye la conexión entre los circuitos neurales de la médula espinal y la corteza

cerebral, provocando una alteración sensitiva, motora y autonómica por debajo de la lesión (13,14). La consecuencia más obvia es la parálisis, que conlleva complicaciones en las diferentes funciones corporales incluidas: vejiga, intestino, funciones respiratorias, cardiovasculares y sexuales (15). El 70% de las lesiones resultan como consecuencia de traumatismos, mientras que el 30% restante es debido a causas médicas (principalmente tumores, infecciones, trombosis y malformaciones congénitas) (2,5,16). Los mecanismos principales de LM traumática varían según localización geográfica (3). En Europa, las caídas accidentales y los accidentes de tráfico son las principales causas (10). Más del 50% de las lesiones ocurre antes de los 30 años y el ratio de género es alrededor de 3-4 hombre frente a 1 mujer, aunque actualmente el número de casos femeninos está en aumento (3,4,16).

Los resultados clínicos de la LM dependen de la gravedad y nivel de lesión, provocando una pérdida parcial o total de la función sensorial y motora por debajo del nivel de lesión (10,12,17–19). “*International standards for neurological classification of spinal cord injury*” (ISNCSCI) desarrollado por la “*American Spinal Injury Association*” (ASIA) (20) es el sistema más utilizado para la clasificación de la función neurológica residual (10). Teniendo en cuenta dicho sistema, el 50% de las LM diagnosticadas afectan a la región cervical de la médula, un 35% a la región torácica y el 11% a la región lumbar (10,11,21). El grado de extensión del daño del tejido de la médula espinal es el predictor más importante de recuperación neurológica y está relacionado con el mecanismo de lesión (2,13). En una lesión primaria provocada por una contusión o un hematoma en la médula espinal, cierto tejido se preserva, conllevando a un modelo de LM incompleta (2). Por el contrario, una transección a través de la médula espinal da como resultado una interrupción o separación completa entre los segmentos de la columna, desarrollando un modelo de LM completa (2). La ISNCSCI diferencia cinco grados de severidad de la lesión (12,22):

- Grado A (completa): ausencia de función sensorio-motora en los segmentos sacros S4-S5.
- Grado B (incompleta): mantiene sensibilidad en los segmentos sacros pero no preserva la función motora.
- Grado C (incompleta): la función motora se conserva por debajo del nivel de lesión con la presencia de menos de la mitad de los músculos clave con un balance

muscular mayor o igual a 3.

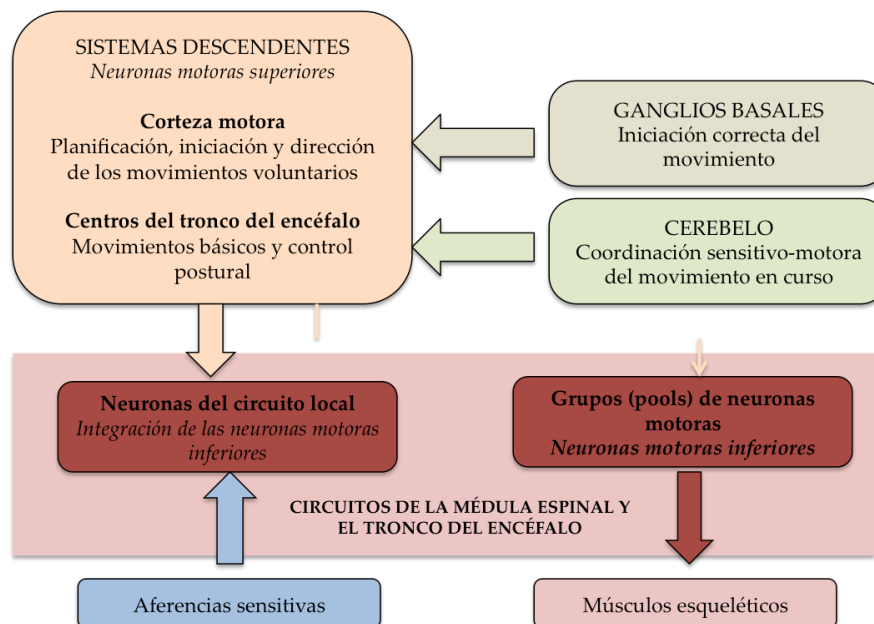
- Grado D (incompleta): presenta función sensorial completa y al menos la mitad de los músculos clave localizados por debajo de la lesión con un balance muscular igual o superior a 3.
- Grado E: presenta las funciones motoras y sensoriales completamente restauradas pero pueden sufrir fenómenos neurológicos como reflejos alterados.

Aproximadamente el 55% de los casos diagnosticados son LM incompletas, mientras que el 45% no presentan actividad sensorial y/o motora en los segmentos sacros S4-5 (10–12,22).

## 1.2. Neurofisiología implicada en el control del movimiento

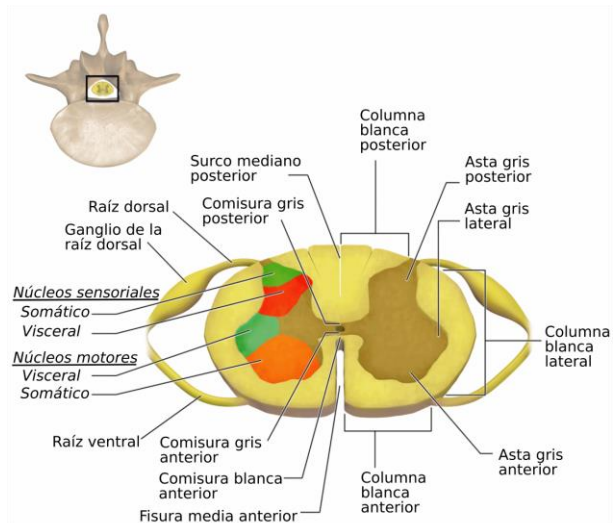
En nuestra vida diaria durante la ejecución de tareas motoras, el sistema nervioso (SN) está en continuamente activo para planificar, ejecutar y modificar nuestro comportamiento motor. Los conjuntos neuronales responsables del control del movimiento pueden dividirse en 4 subsistemas interactivos (23) (Figura 1):

- Circuitos locales de la médula espinal y del tronco encefálico*
- Corteza cerebral y centros del tronco encefálico*
- Cerebelo*
- Ganglio basales*



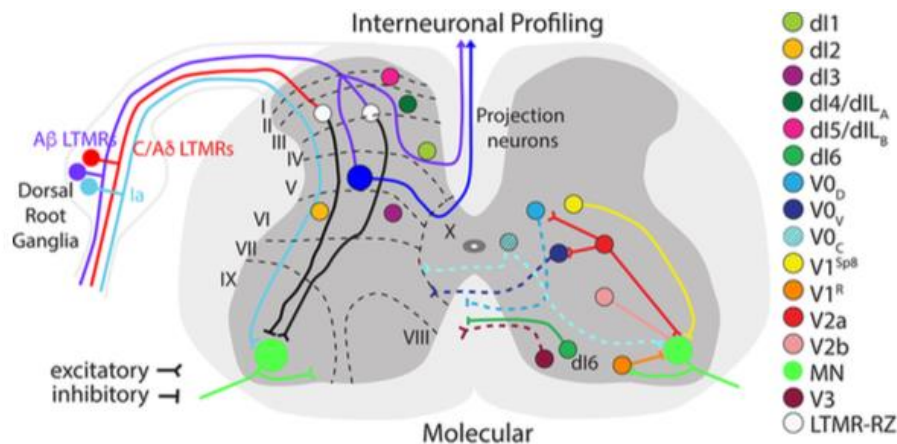
**Figura 1. Organización global de las estructuras neurales implicadas en el control del movimiento (Fuente: Purves D, 2016) (23)**

a) *Circuitos locales de la médula espinal y del tronco encefálico:* localizados en el interior de la sustancia gris de la médula espinal y en el segmento del tronco encefálico, respectivamente (23). Entre las neuronas relevantes se incluyen las neuronas motoras inferiores, interneuronas y neuronas de proyección ascendente (23,24). La sustancia gris se divide en astas dorsales, ventrales y zona intermedia (Figura 2).



**Figura 2. Organización transversal de la médula espinal (Fuente: Perrouin-Verbe B, et al., 2021)(25)**

En el asta posterior se localizan los axones de las neuronas sensoriales, que penetran a través de las raíces dorsales, sinaptando con las interneuronas, motoneuronas o neuronas de proyección ascendente (23). El asta anterior contiene los cuerpos neuronales de las motoneuronas inferiores (23,24). Estas se encargan de integrar inputs motores y sensoriales procedentes de los centros superiores y del sistema nervioso periférico (SNP) (23,24). Convierten estos inputs en un código de frecuencias que se transmite al músculo esquelético para generar una contracción (23,24). En la zona intermedia de la sustancia gris, se localizan las interneuronas espinales (Figura 3).



**Figura 3. Subtipos de interneuronas espinales (Fuente: Zholudeva LV, et al., 2018)(26)**

Reciben información sensoriomotora supraespinal y modulan la actividad de las motoneuronas (26). Bridan gran parte de la coordinación entre los diferentes grupos musculares, esencial para el movimiento organizado (23). Además, se encargan de transmitir información entre segmentos medulares cercanos y distantes a través de las interneuronas propioespinales cortas y largas, respectivamente (26). Un claro ejemplo son los circuitos cervicales y lumbares que se acoplan a través de neuronas propioespinales largas (27–29). Estas activan la excitabilidad de las vías reflejas para facilitar la coordinación general de las 4 extremidades durante movimientos rítmicos (27–29). Por lo tanto, las interneuronas propioespinales descendentes largas son claves para desempeñar funciones en la velocidad, la direccionalidad y la estabilidad postural del movimiento (30). Además de las funciones citadas, las interneuronas espinales presenta la capacidad de generar axones colaterales y/o dendritas y reorganizar su conectividad (26). Esto proporciona nuevas vías o fortalecimiento de aquellas existentes y por ello son un componente clave de la neuroplasticidad tras una lesión (26). Dicho potencial neuroplástico de las interneuronas espinales hace que estas células se conviertan en un objetivo atractivo para intervenciones terapéuticas (26). Es importante destacar que no todas las conexiones recién formadas son beneficiosas, un aumento desadaptativo en la conectividad entre las interneuronas espinales inhibitorias y las redes motoras espinales, puede limitar la recuperación motora potencial (26). Por el contrario, un reclutamiento excesivo de interneuronas espinales excitatorias en las redes sensoriales puede provocar hiperexcitabilidad, daño neuronal, pérdida funcional, aumento de dolor neuropático,

espasticidad o disreflexia (26,30).

*b) Corteza cerebral y centros del tronco encefálico:* formado por las neuronas motoras superiores, cuyos cuerpo celulares se ubican en el tronco del encéfalo o la corteza cerebral (23). Sus axones descienden para hacer sinapsis con interneuronas o directamente con las neuronas motoras inferiores, con el fin de modular su actividad (23). Las neuronas motoras superiores que se originan en el tronco del encéfalo son responsables de regular el tono muscular y orientar los ojos, la cabeza y el cuerpo en relación con la información vestibular, somática, auditiva y visual (23). Las neuronas motoras de la corteza cerebral son esenciales para la iniciación de los movimientos voluntarios y para las secuencias espaciotemporales complejas de los movimientos hábiles (23).

*c) Cerebelo y d) ganglios basales:* son circuitos complejos con vías eferentes que no tienen acceso directo a las neuronas del circuito local. En cambio ejercen control sobre el movimiento mediante la regulación de la actividad de las neuronas motoras superiores (23).

Los axones de las neuronas motoras superiores descienden hacia la médula espinal, a través de diferentes tractos, para transmitir órdenes motoras e influir en los circuitos locales del tronco encefálico y médula espinal (23). Los tractos descendentes son los siguientes (31–33) (Figura 4):

- Tracto corticoespinal: es un componente del sistema motor que rige la locomoción, la postura y el movimiento especializado. Transmite información desde la corteza cerebral a la médula espinal. Sus proyecciones principalmente contralaterales tienen una fuerte influencia en la actividad de grupos de motoneuronas espinales que inervan los músculos distales de las 4 extremidades. La mayoría de proyecciones del tracto corticoespinal (80%) surgen de las cortezas motora primaria, premotora y suplementaria. El resto se origina en las regiones somatosensorial parietal y motora del cíngulo. El 85% de las fibras cruzan la línea media en la decusación de las pirámides en el tronco encefálico y luego descienden por la médula espinal a través del tracto corticoespinal lateral. El 15% restante de las fibras viajan por el tracto corticoespinal medial y cruzan dentro de la médula espinal en el nivel en que



terminan.

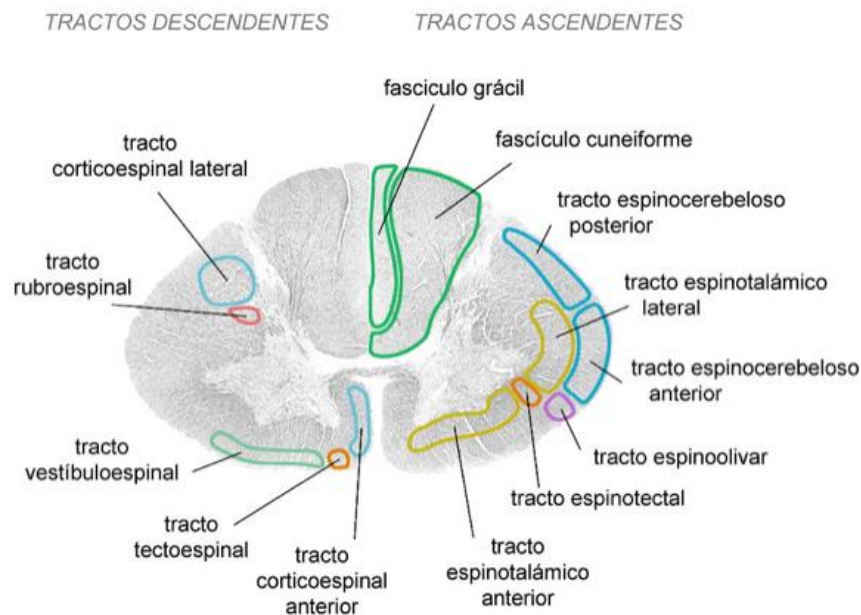
- Tracto reticuloespinal: esta vía comienza en la formación reticular caudal en la protuberancia y el bulbo raquídeo. Las fibras de la porción medular descienden por el funículo dorsolateral de la médula cerca de las fibras corticoespinales. Las fibras de la región pontina viajan en la porción ventromedial de la médula espinal. Estas vías son predominantemente bilaterales y tienen la mayor densidad de proyecciones hacia los músculos axiales y proximales. Proporciona efectos excitables e inhibidores sobre las interneuronas de la médula espinal y, en menor medida, también actúa sobre las neuronas motoras. Su acción principal es controlar los movimientos rítmicos automáticos, incluido el caminar, a través de proyecciones generadoras de patrones centrales.
- Tracto vestibuloespinal: se origina en el núcleo de Deiters en el bulbo raquídeo e inerva los músculos extensores y axiales. Dicho tracto recibe información de los órganos de equilibrio del oído. Sus proyecciones a la médula espinal son en su mayoría bilaterales hacia los músculos proximales y axiales. Interviene en el control del equilibrio y la postura.
- Tracto rubroespinal: se origina en la porción magnocelular del núcleo rojo del cerebro. Se proyecta hacia estructuras comunes con el tracto corticoespinal, particularmente aquellas involucradas con el control motor distal.

A parte de la información que viaja por los tractos descendentes, existe una retroalimentación que se dirige desde la médula espinal a las ubicaciones supraespinales, a través de los siguientes tractos ascendentes sensoriales (32–34) (Figura 4):

- Tracto espinotalámico: la mayoría de las fibras cruzan la línea media en o cerca del nivel en el que ingresan a la médula espinal. El tracto espinotalámico lateral transporta información sobre el dolor y la temperatura. Mientras que el tracto espinotalámico anterior transporta información sobre el tacto grueso.
- Columna dorsal o vía lemniscal medial: es el tracto ascendente más grande. El fascículo grácil y el fascículo cuneiforme, surgen de las células del ganglio espinal y ascienden por el funículo dorsal hasta el bulbo raquídeo. Contienen fibras aferentes que transportan información propioceptivas (Ia, Ib, II), tacto ligero y vibración. Las

fibras se cruzan completamente en el tronco encefálico y forman el lemnisco medial, que a su vez se proyecta hacia el complejo nuclear basal anterior del tálamo.

- Tracto espinocerebeloso: está compuesto por dos tractos, tracto espinocerebeloso anterior y posterior, que transmiten información propioceptiva e influyen en la actividad de las interneuronas de la médula espinal. El tracto espinocerebeloso posterior, transmite la información a través del pedúnculo cerebeloso inferior y el anterior, a través del pedúnculo cerebeloso superior.



**Figura 4. Tractos espinales ascendentes y descendentes implicados en el control motor (Fuente: Gómez-Soriano J, 2023) (35)**

### 1.3. Plasticidad después de una lesión medular

El daño inducido por lesiones requieren que el SNC restante compense la función perdida (34). El SN tiene la capacidad para formar y reorganizar conexiones sinápticas en respuesta al aprendizaje, experiencia o después de una lesión, dicha capacidad se denomina plasticidad (17,33,36). El circuito corticoespinal demuestra un grado sustancial de plasticidad espontánea después de una LM que ocurre a nivel caudal, rostral y alrededor de la lesión, y estructuras suparespinales (2,33,36). Esta plasticidad tiene lugar mediante modificaciones en la fuerza sináptica de las vías preexistentes, formación de brotes colaterales rostral y/o caudal de fibras lesionadas y no lesionadas, alteraciones en los mapas corticales o cambios en las redes espinales asociadas con el patrón espinal generador (2,16,37). Por lo tanto, el SNC adulto puede crear nuevas vías y sustratos para restablecer el

control supraespinal perdido tras una LM (34). Hay que tener en cuenta que el grado de recuperación difiere según la severidad de la LM (32). En lesiones anatómicamente incompletas, las redes propioespinales y reticuloespinales descendentes son más contribuyentes en la recuperación (14). A pesar de ello, la LM presenta desafíos con respecto al potencial de plasticidad, ya que genera inflamación, formación de citatriz glial y entornos celulares hostiles (16,17). Además, la plasticidad puede ser desadaptativa provocando dolor neuropático y espasticidad (33).

Actualmente existe una mayor comprensión de los mecanismos que controlan la plasticidad a nivel axonal y sináptico que brinda nuevas oportunidades para enfoques terapéuticos específicos (16).

### **1.3.1. Plasticidad espontánea a nivel cortical**

Después de una LM el sustrato cortical permanece intacto pero existe una interrupción del flujo de información de las órdenes motoras eferentes de grandes áreas corticales y una retroalimentación aferente inadecuada (38–40). Esta falta de retroalimentación provoca cambios en el reclutamiento y modulación de las unidades motoras que contribuyen a la producción de fuerza voluntaria (41). Varios estudios de imagen demuestran una reorganización de los mapas corticales que ocurre de manera espontánea tras una LM completa e incompleta (36,39). En las imágenes se observa un volumen reducido de la actividad en el área somatosensitiva S1 y patrones anormales de activación del sistema motor durante la ejecución de movimientos imaginarios o intención motora (36,39). La plasticidad espontánea conlleva una desinhibición de las conexiones corticales latentes y el brote axonal en múltiples niveles del neuroeje (36). Se produce una reducción del tamaño o fuerza de las representaciones corticales asociadas a los músculos más afectados; mientras que los músculos inervados por segmentos espinales inmediatamente rostrales a nivel de lesión aumentan (33). Existe una mayor actividad en áreas nuevas y existentes hacia las regiones motoras sin eferencias, las áreas motoras secundarias y la corteza somatosensorial y parietal (38). Así como en el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo durante la ejecución del movimiento (38). Además, múltiples estudios han informado un aumento en latencia y umbral del potencial evocado motor (PEM) en diferentes momentos después de una lesión (40,42–49).

### **1.3.2. Plasticidad espontánea a nivel espinal**

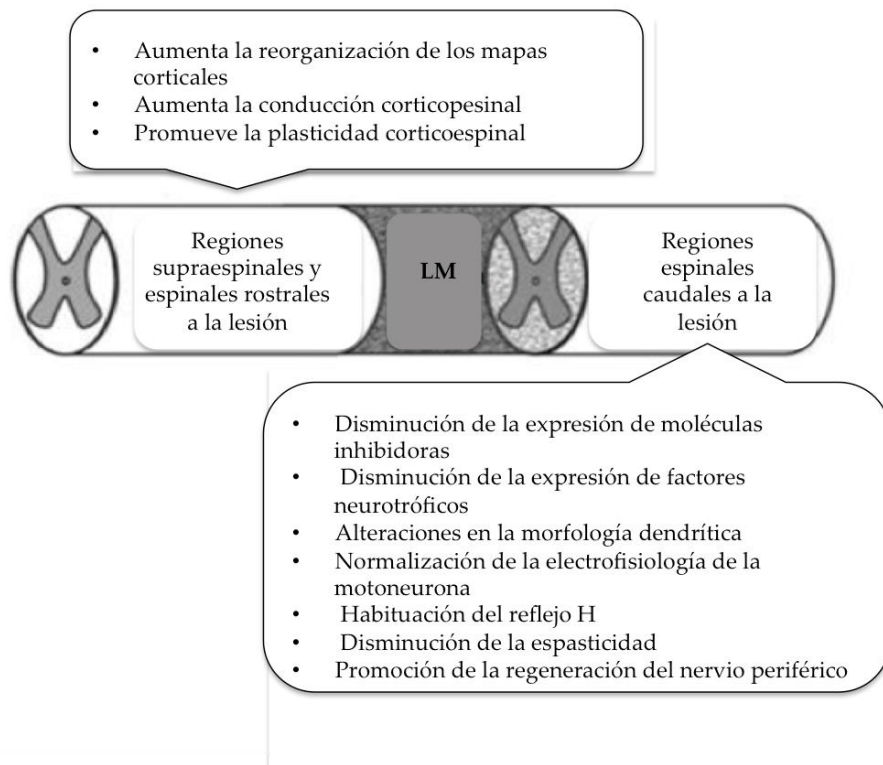
La médula espinal también demuestra automatismo y plasticidad espontánea tras una LM (33). Se producen alteraciones en la morfología dendrítica y pérdida de ramificación dentro de circuito local de la medula espinal (33,36). Estos cambios estructurales afectan la integración sináptica y conducen a alteraciones en las propiedades electrofisiológicas en los segmentos espinales (33). El circuito de la médula espinal se vuelve más excitable por la estimulación periférica explicando la respuesta refleja exagerada, la hipertonicidad y las alteraciones autonómicas que ocurren después de la LM (42). Por otro lado, la probabilidad de exceder el umbral de excitación de las motoneuronas se reduce (50). Esto conlleva a una pérdida de la conexión tanto en la red multisegmentaria como en las proyecciones ascendentes (51).

### **1.3.3. Plasticidad inducida por la actividad**

A pesar de que ocurra una recuperación espontánea, esto por sí solo no conducirá a una recuperación funcional sustancial y se precisa de intervenciones adicionales (2). La reorganización a nivel cortical y medular puede ser potenciado por la actividad (37). Como se ha descrito anteriormente tras una LM, el control supraespinal se ve afectado dejando el impulso del circuito neural espinal a cargo principalmente de la entrada sensorial periférica (36). Debido a ello, la plasticidad dependiente de la actividad puede ser impulsada por la activación neuromuscular por debajo de la lesión (36,52). Dicha activación puede ser de manera intrínseca, usando señales sensoriales específicas de la tarea, o extrínseca, utilizando estimulación de los aferentes sensoriales somáticos (36,52). La actividad contribuye a la mediación del brote de fibras lesionadas y preservadas conduciendo a una reorganización y formación de conexiones apropiadas (14,33,53). El objetivo principal de la aplicación de las estrategias de rehabilitación es mejorar la plasticidad adaptativa promoviendo la recuperación y/o mitigar la plasticidad desadaptativa para evitar el deterioro de la función (36). Dichas estrategias influyen en la plasticidad en varios niveles (33,36,52,54) (Figura 5):

- Conductual: recuperación de la función sensorial, motora o autonómica.
- Fisiológico: normalización de reflejos y fortalecimientos de potenciales evocados.
- Estructural: promueve la brotación axonal de las redes espinales locales y los axones descendentes residuales, brotación dendrítica y neurogénesis.

- Celular: sinaptogénesis y fortalecimiento sináptico.
- Molecular: regulación al alza de neurotransmisores y factores neurotróficos; y alteraciones en la expresión génica. En particular aquellos relacionados con factores de crecimiento, marcadores de sinaptogénesis y moléculas de adhesión y guía.



**Figura 5. Plasticidad dependiente de la actividad después de una LM (Fuente: Lynskey JV, et al., 2008) (55)**

#### **1.4. Enfoques terapéuticos para la recuperación de la función motora y la funcionalidad de las personas con lesión medular**

La rehabilitación específica de la LM debe iniciarse lo más pronto posible brindando un manejo integral e interdisciplinario, incluyendo de manera activa al paciente y a su familia (3). Hasta hace poco, la rehabilitación convencional ha sido el estándar de atención en el campo de la neurorehabilitación (56). El objetivo de este enfoque es la reducción de complicaciones secundarias y aumento de la función y la independencia a través de entrenamiento de estrategias compensatorias y uso de productos de apoyo para las AVD's (56). Sin embargo, durante las últimas décadas, el incremento de investigaciones

relacionadas con la neuroplasticidad y recuperación neurológica de la médula espinal, contribuyó a un mayor entendimiento de dicho concepto (57,58). Esto provocó un cambio en el paradigma en la rehabilitación a través de la implementación de enfoques restaurativos frente al uso rutinario de intervenciones compensatorias (57,58). Los enfoques restaurativos más utilizados hasta la actualidad incluyen: neuromodulación, rehabilitación basada en la actividad, células madre y farmacoterapias neuroprotectoras y neuroregenerativas (33). A continuación, se describirán con detalle los enfoques utilizados para el desarrollo de los estudios que constituyen la presente tesis:

#### **1.4.1. Rehabilitación basada en la actividad**

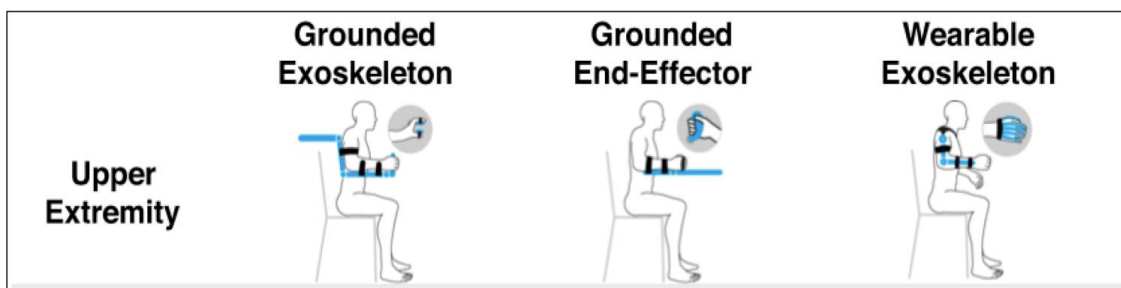
La rehabilitación basada en la actividad es actualmente uno de los enfoques más utilizados en la clínica para promover la recuperación funcional en personas con LM (21,33,54). Se caracteriza por ser un entrenamiento repetitivo, de alta intensidad y volumen, de tareas específicas (3,21,53,59). El número de repeticiones y el tiempo de la actividad son cruciales para iniciar resultados positivos en la médula espinal, estimulando la remielinización o desarrollando nuevas conexiones neuronales, además del desarrollo de un patrón motor específico (17,37).

La revisión de la literatura realizada por Kaiser et al. confirma que los tres tipos más comunes de ejercicios basados en la actividad son: entrenamiento en cinta, fortalecimiento muscular y entrenamiento de la marcha sobre el suelo (56). Los programas pueden estar compuestos de intervenciones multimodales que oscilan entre 3 y 11 tipos diferentes de ejercicios según su nivel de función y progresión (56). La mayoría de estudios (un 71,1%) describen intervenciones dirigidas a todo el cuerpo, mientras que solo el 13,3% se enfoca en las EESS (56). Esto es debido a la complejidad a la hora de elaborar un protocolo ya que las EESS ofrecen múltiples grados de libertad y una gran variedad de tareas (56). Actualmente los protocolos pueden incluir la práctica intensiva de actividades rutinarias, entrenamiento de tareas bimanuales, entrenamiento específico de la tarea o sus componentes con entornos virtuales y/o asistidas por robots (59). A pesar de que existe una investigación limitada para respaldar la programación, se ha demostrado que la práctica masiva aumenta a largo plazo el uso de las extremidades superiores (EESS) e induce la expansión del área cortical que controla el movimiento de las extremidades y el reclutamiento de nuevas áreas ipsilaterales (37). A pesar de la evidencia, existen amplias

variaciones en las especificaciones del tratamiento (nº de repeticiones-descansos y frecuencia y duración de las sesiones) (56).

#### **1.4.1.1 Terapia robótica**

Como ya se ha descrito anteriormente, el ejercicio repetitivo basado en la actividad induce plasticidad cerebral y espinal favoreciendo la recuperación funcional después de una LM (21,60–62). La ejecución de movimientos repetitivos durante la terapia puede provocar monotonía y pérdida de motivación en la persona (21,61). Como solución a este problema, surge la idea del uso de dispositivo robóticos y la posibilidad de ofrecer asistencia técnica a las extremidades afectadas (21,61). La terapia robótica (TR) es una forma alternativa de terapia que ofrece una alta repetición de tareas específicas de alta intensidad durante largos periodos de tiempo de manera uniforme y precisa (57,60–65). El aspecto de realidad virtual (RV) favorece la motivación de los pacientes a soportar un mayor número de repeticiones durante el entrenamiento (57,61–63,63,65). La TR es un campo relativamente joven pero de crecimiento rápido con una penetración cada vez mayor en el entorno clínico (66). Los primeros exoesqueletos robóticos para aplicaciones terapéuticas en pacientes con LM se introdujeron en el año 1989 con el desarrollo del dispositivo MIT-MANUS (65,66). Las décadas posteriores a los desarrollos pioneros se caracterizan por una gran cantidad de nuevos diseños de robots enfocados tanto para la rehabilitación de EESS como EEII (66). Dichos dispositivos robóticos se pueden clasificar en dos grupos según su diseño mecánico y estrategia de control (62,63,65–67) (Figura 6):



**Figura 6. Representación esquemática y clasificación de los robots utilizados en rehabilitación de las EESS (Fuente: Gassert R & Dietz V, 2018) (66)**

- Efectores finales: ofrecen un control sobre articulaciones seleccionadas o segmentos de las extremidades, adhiriéndose a la parte más distal de la misma. Precisan de poco tiempo para su configuración y se caracterizan por proporcionar una dinámica

de movimiento alta con una gama amplia de impedancias. Ejemplos: MIT-MANUS, Bi-Manu-Track y MIME. Aunque estos tipos de dispositivos son menos costosos, a menudo se limitan a impulsar la rehabilitación específica de las articulaciones (7).

- Exoesqueletos: ofrecen un control sobre articulaciones individuales, un rango amplio de movimientos y una alta inercia y fricción en la salida. Los ejes articulares del exoesqueleto coinciden con los ejes articulares anatómicos humanos, proporcionando movimientos de articulación aislada o en sinergia a través de patrones de movimiento funcional. Ejemplos: Armi, Armeo Power, IntelliArm, EXO-UL743, MAHI, T-WREX, RiceWrist (7).

Actualmente no se han establecido protocolos estandarizados ya que no existe consenso sobre los programas de terapia óptimos para promover la recuperación de la función motora después de una LM (57). A pesar de ello, la evidencia sugiere que la recuperación requiere la participación física activa de los pacientes durante la terapia, ya que el simple movimiento de las extremidades no conduce a una actividad muscular significativa (62,68). Por ello, la TR debe ser individualizada y adaptarse a las necesidades del paciente para desafiar su propia contribución al rendimiento del movimiento. Este objetivo puede alcanzarse a través de los siguientes aspectos (21,62,66):

- Apoyo robótico mínimo para desafiar el propio esfuerzo del paciente para el desempeño del movimiento.
- Adaptar la dificultad de las tareas automatizadas y la retroalimentación motivadora para lograr una mayor eficacia en la recuperación.
- Graduar la intensidad y la dosis de la terapia para lograr un efecto positivo sobre los resultados .
- Entrenar tareas que sean funcionalmente relevantes para las actividades de la vida diaria (AVD's) con dinámicas virtuales fomentando la interacción de la función somatosensorial

Debido a la complejidad biomecánica y neuronal de los movimientos de manos y dedos, la mayoría de las investigaciones dirigidas a la población de LM se han centrado en el entrenamiento de las EEII, siendo pocos los estudios enfocados en las EESS (57,62,63,63,68–70). Los artículos publicados que se centran en las EESS son estudios de un caso (67,71) serie de casos (72–74) y algún ensayo clínico controlado (60,61,63,64,69).



El número de sesiones totales varía de 11 a 30, con una frecuencia semanal de 3-5 sesiones y una duración que oscila de 30 min hasta 3h. Los resultados observados demuestran aumento en fuerza de EESS (61,63,63,74) de pinza y agarre (71,74) mejora de la funcionalidad (61,63,71,74) y aumento de la independencia en AVD's (61,63,63). Los estudios que compararon la terapia robótica con la terapia convencional no observaron diferencias significativas, confirmando que ambas terapia obtienen beneficios comparables (60,63).

#### **1.4.1.2 Entrenamiento de la función respiratoria**

El control respiratorio es fundamental para mantener una ventilación adecuada cuando se enfrentan a desafíos fisiológicos cotidianos (75). La LM cervical provoca interrupción entre los centros respiratorios y las neuronas motoras respiratorias de las regiones cervical y torácica (malondre, 4,5). La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte después de una LM (75). Casi el 84% de las personas con una LM cervical presentan complicaciones respiratorias, el 20% recibe traqueotomía y ventilación mecánica, y el 4-5% necesita soporte de ventilación de por vida.

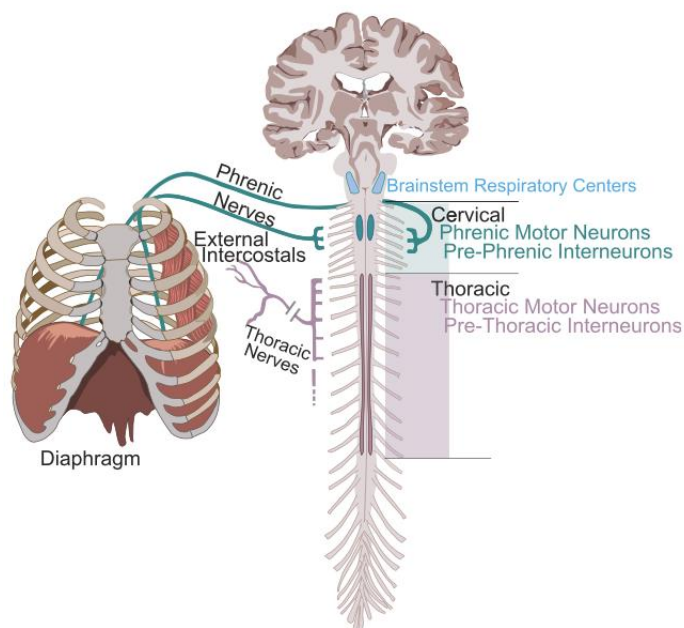
Los músculos respiratorios comprenden los músculos inspiratorios, espiratorios y accesorios (Tabla 1).

<b>Principales músculos de la respiración e inervaciones</b>		
	<i>Músculos</i>	<i>Inervación</i>
<b>Inspiratorio principal</b>	Diafragma	C3-C5
<b>Inspiratorios accesorios</b>	Intercostales externos	T1-T11
	Esternocleidomastoideo	C2-C4 y nervio accesorio (XI PC)
	Escalenos	C4-C6
<b>Espiratorios</b>	Recto abdominal	T6-T11
	Transverso abdominal	T2-L1

	Oblicuo interno y externo	T6-L1
<b>Espiratorios accesorios</b>	Intercostales internos	T1-T11
	Pectoral mayor	C5-T11

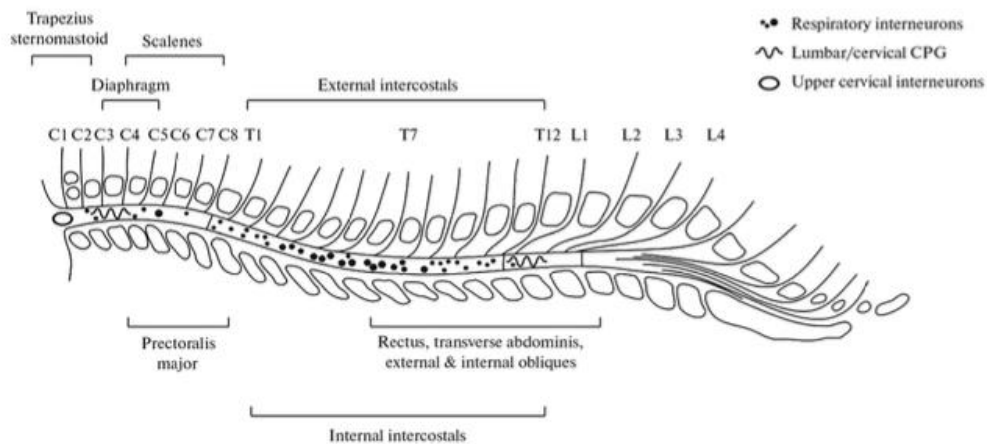
**Tabla 1. Principales músculos de la respiración e inervaciones. C: cervical, T: torácica, L: lumbar, PC: par craneal (Fuente: Gómez-Soriano J, 2023; Hachmann J, et al., 2017; Chang J, et al., 2020) (35,76,77)**

El centro de control de la respiración automático se localiza en el tronco del encéfalo (malondre) (Figura 7). Las aferencia bulboespinales hacen sinapsis con las neuronas motoras y premotoras frénicas en los niveles espinales C3-C5 que inervan el diafragma (76–78) (Figura 8). Dicho músculo proporciona la principal fuerza impulsora para la inspiración, aproximadamente el 65% de la capacidad vital de una persona (76,77). Se encarga de expandir la cavidad torácica y aumentar el volumen pulmonar para el intercambio mecánico de gases inspirados (78). Las aferencias bulboespinales también hacen sinapsis con las neuronas motoras torácicas en los niveles espinales T1-T11 que inervan los músculos intercostales externos (76–78) (Figura 8). Estos forman parte de los músculos inspiratorios accesorios junto con el esternocleidomastoideo y escalenos (76–78). Dichos músculos producen el 35%-40% de la capacidad vital, suelen ser reclutados en altos niveles de la actividad de ventilación para ayudar en el proceso (76,77).



**Figura 7. Organización central para el control neuronal de la respiración (Fuente: Malone et al., 2021)**

Mientras que la inspiración es considerada un proceso activo, la espiración es pasiva. Para la espiración forzada y la tos, los principales músculos involucrados son los intercostales internos y los músculos abdominales (79). Los músculos intercostales internos están inervados por los nervios intercostales que surgen segmentariamente de sus respectivas raíces nerviosas torácicas (76) (Figura 8). De manera similar, los músculos abdominales superiores están inervados de forma segmentaria a través de los nervios intercostales inferiores (76) (Figura 8). Finalmente, los músculos abdominales inferiores están inervados a través de ramas regionales que se originan en el plexo lumbar (nervio ilioinguinal e iliohipogástrico) (76) (Figura 8). Finalmente, el pectoral mayor reciben inervación regional del plexo braquial (niveles espinales C5-T1) a través de los nervios pectorales medial y lateral (76) (Figura 8).



**Figura 8. Disposición de los centros y nervios respiratorios y motores de la médula espinal (Fuente: Shandybina et al., 2022)**

La alteración de la musculatura respiratoria conlleva varios cambios en la función (Tabla 2). La parálisis de la musculatura inspiratoria provoca una deformación de la caja torácica, disminuyendo la complianza pulmonar, dificultando el proceso de insuflación de los pulmones. Esto provoca una reducción de la capacidad vital, aumento de la rigidez de las articulaciones costovertebrales y condroesternales y aumento del tono de la musculatura intercostal (35). Por otro lado, el deterioro de la musculatura espiratoria provoca un aumento del volumen residual (80). A mayores, conlleva a un deterioro en la capacidad para producir una tos eficaz, provocando un aumento de la producción de secreciones (81). Además de la afectación motora, en la fase aguda de una LM cervical, se produce una alteración del sistema nervioso autónomo (SNA), con pérdida de inervación simpática de los pulmones e hiperactividad vagal. Esta última provoca aumento de la cantidad y la calidad de las secreciones bronquiales, siendo más abundantes y espesas, induciendo broncoespasmos y aumento de la actividad bronquial (75). Tanto el aumento de la producción de secreciones como la rigidez pulmonar, facilitan la aparición de atelectasias (81).

<b>Cambios en la función respiratoria y mecanismos responsables</b>	
<i>Cambios fisiológicos</i>	<i>Mecanismo</i>
<b>Disminución de la capacidad vital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis de la musculatura inspiratoria</li> <li>• Deformación de la caja torácica durante la inspiración</li> <li>• Disminución de la complianza pulmonar</li> </ul>
<b>Disminución de la complianza torácica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del tono de la musculatura intercostal</li> <li>• Alteración de las articulaciones condroesternales y costovertebrales</li> </ul>
<b>Disminución de la complianza pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja capacidad residual funcional</li> <li>• Infecciones respiratorias recurrentes</li> <li>• Alteración del surfactante pulmonar</li> </ul>
<b>Tos ineficaz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis de la musculatura espiratoria</li> <li>• Disminución de la capacidad vital</li> </ul>
<b>Aumento de secreciones y broncoespasmo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acción disminuida del sistema nervioso simpático</li> </ul>

**Tabla 2. Cambios en la función respiratoria y mecanismos responsables (Fuente: Gómez-Soriano J, 2023) (35)**

Cuanto más alta sea el nivel de lesión, más severa y aguda, mayor repercusión a nivel respiratorio (77): en una lesión a nivel C1-C2, los músculos respiratorios están paralizados, precisando de ventilación mecánica de por vida. En niveles C3-C4, a menudo logran el destete diurno, requiriendo ventilación nocturna. En niveles C5-C8, presentan una innervación del diafragma intacta y pueden respirar de forma independiente. Sin embargo, experimentan un deterioro significativo de la función de los músculos espiratorios. Son incapaces de generar una espiración forzada y una tos eficaz, siendo vulnerables a la insuficiencia respiratoria en caso de neumonía o retención de secreciones (77).

En personas con una LM cervical, los músculos que normalmente son responsables del soporte del tronco se vuelven más importantes para mantener un nivel crítico de ventilación (81). Esto deja al individuo en una situación en la que el nivel de trabajo que puede soportar para la rehabilitación y otras tareas diarias es limitado (81). Por ello, la mejora de función respiratoria puede tener efectos posteriores al reducir las demandas metabólicas de los

músculos respiratorios accesorios y permitir una mayor capacidad de rehabilitación. La rehabilitación basada en la actividad utiliza estímulos físicos para provocar un aumento del impulso respiratorio y la estimulación neuronal a través de estrategias como el entrenamiento de fuerza o resistencia (82). Los músculos respiratorios se pueden entrenar de forma similar a los músculos esqueléticos, experimentando adaptaciones en su estructura y función (82). Dicho entrenamiento puede estar enfocado a los músculos inspiratorios, espiratorios o ambos (80). Una sesión de entrenamiento generalmente consiste en una cierta cantidad de repeticiones de ejercicio o un período de tiempo particular dedicado al ejercicio (80). La intensidad del entrenamiento se establece individualmente en un porcentaje de la fuerza respiratoria, la presión respiratoria o la capacidad ventilatoria máximas medidas, dependiendo de la técnica elegida (80). El entrenamiento de resistencia implica respirar a través de un orificio de pequeño diámetro que limita el flujo disponible y, por tanto, aumenta la carga ventilatoria (80). El entrenamiento de umbral implica respirar con fuerza suficiente para superar una válvula accionada por resorte y permitir el flujo de aire . Los resultados obtenidos de la literatura indican que el entrenamiento de los músculos respiratorios (EMR) puede aumentar la capacidad vital y las presiones respiratorias máximas en personas con LM cervical. A pesar de dichos resultados positivos, los hallazgos hasta la actualidad son limitados debido a la falta de estudios y tamaños de muestra pequeños (80).

#### **1.4.2. Neuromodulación electromagnética del sistema nervioso**

Debido al desarrollo de la biomedicina y la bioingeniería, la neuromodulación electromagnética ha sido una disciplina de crecimiento rápido en el campo de las ciencias médicas en las últimas dos décadas (12). Es un método para generar efectos terapéuticos que se basa en la alteración de la función o estado del SN a través de dispositivos eléctricos o magnéticos (12,14,36,53). Estudios anatómicos y electrofisiológicos han demostrado que un 90% de los sujetos diagnosticados de una LM, preservaban determinadas neuronas funcionales en la zona de la lesión (83,84). Además, estudios de histopatología e imágenes por resonancia magnética (RM) indicaron que aproximadamente el 65 % de los casos de LM traumática neurológicamente completa muestran cierta cantidad de tejido y preservación axonal a lo largo de la lesión (84). Esto quiere decir que existe un bajo porcentaje de LM que se consideren anatómicamente completas (12). La neuromodulación

electromagnética se basa en esta premisa y estimula aquellos circuitos neuronales residuales que se encuentran aislados de los comandos supraespinales para restablecer los niveles de excitabilidad (14,33,36,53,85). El objetivo principal es lograr una mejora en la función a través de potenciar la formación de nuevas interconexiones entre neuronas para reemplazar las redes dañadas (33,53,85). Se cree que a partir de una estimulación repetida y con ayuda de la plasticidad espontánea adaptativa tras una LM, se puede producir una reorganización funcional (33,53). A pesar del rápido desarrollo de la neuromodulación como tratamiento para la LM, el conocimiento sobre los mecanismos subyacentes para mejorar la función sensoriomotora sigue siendo incompleta (14). A continuación se exponen las principales técnicas de neuromodulación electromagnética, tanto invasivas como no invasivas, clasificadas según la estructura anatómica en la que se aplica (12,14,33,83) (Tabla 3):

Sistema Nervioso	Estructura anatómica	Modo de aplicación	Tipo de estimulación
SNC	Cerebro	Invasivo	DBS
			BMI
		No invasivo	TMS
			tDCS
	Médula espinal	Invasivo	eSCS
		No invasivo	tSCS
SNP	Nervio periférico o músculo	Invasivo	FES
			FES
		No invasivo	TENS
			NMS

**Tabla 3. Principales técnicas de neuromodulación electromagnética. DBS: Deep Brain Stimulation, BMI: Brain Machine Interface, TMS: Transcranial Magnetic Stimulation, tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation, eSCS: Epidural Spinal Cord Stimulation, tSCS: Transcutaneous Spinal Cord Stimulation, FES: Functional Electrical Stimulation, TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, NMS: Neuromuscular Stimulation.**

#### ***1.4.2.1. Estimulación eléctrica de la médula espinal***

La estimulación de la médula espinal es actualmente el tipo de neuromodulación eléctrica más investigada y compromete la estimulación intraespinal, transcutánea y epidural (83). “*Epidural Spinal Cord Stimulation*” (eSCS) se aplica a través de una serie de electrodos

implantados sobre la duramadre, a unos pocos milímetros de distancia de la cara dorsal de la médula espinal (86). Los electrodos están conectados, a través de cables conductores a un generador de ritmo programado, cuya activación puede modularse usando un programador sobre la superficie de la piel (87). En 1967, Shealy fue el primero en probar este tipo de estimulación tras implantar, de manera translaminar, un electrodo monopolar intratecal para el alivio del dolor intratable (88). El mecanismo de fisiología por el cual, la eSCS alivia el dolor, es explicada en 1965 por la “teoría de puerta”, desarrollada por Melzack y Wall (89). Dicha teoría postula que la actividad de las fibras aferentes A $\beta$  de gran diámetro atenúa la transmisión del dolor ascendente espinal (90). Esto es debido a la activación de las interneuronas inhibitoras en el asta dorsal de la médula espinal (90). Esta fue la base científica para el desarrollo del primer dispositivo de estimulación medular en 1968 por Shealy y Mortimer. Desde el desarrollo de esta teoría, la eSCS se ha utilizado durante más de 50 años para controlar las condiciones de dolor patológico, especialmente aquellas con un origen neurogénico (91). Además de su aplicación en el campo del dolor, la eSCS también se utiliza actualmente en trastornos motores desde las observaciones realizadas en 1973 por Cook y Weinstein (92). Dichos investigadores, demostraron, a parte de un control efectivo del dolor, una mejora de la función motora voluntaria en sujetos con esclerosis múltiple (EM) (92).

Herman et al. establecieron que los estimuladores epidurales que se usaban para el manejo del dolor también podrían usarse en personas con LME para aumentar la recuperación motora y la deambulaci3n (Barolat, 1986). Las investigaciones iniciales que usaron eSCS después de una LM se centraron en estudiar la funci3n del generador central de patrones (GCP) (93,94). Los estudios se iniciaron con Dimitrijevic (1998) que demostr3 que la eSCS, a una intensidad por debajo del umbral motor, puede excitar el GCP en humanos con LM (95). A principios de la d3cada de 2000 surgieron varios estudios adicionales con el mismo objetivo, la estimulaci3n el GCP locomotor a trav3s de eSCS (93,96–100). Ensayos cl3nicos de eSCS lumbar tambi3n revelaron mejoras inesperadas en el control volitivo de las EEII, incluso en personas con lesiones clasificadas cl3nicamente como completas (101,102). Estudios demostraron que con la combinaci3n de una rehabilitaci3n extensiva, las redes neuronales pueden fortalecerse para apoyar a3n m3s la restauraci3n de la funci3n (103–106). Ejemplos son el equipo de Harkema que combinaron eSCS con fisioterapia para



lograr la bipedestación independiente en un sujeto diagnosticado de LM ASIA A (107).

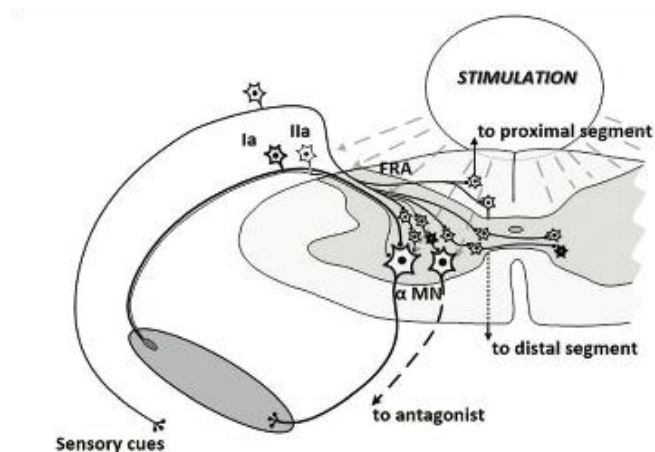
El uso de ESCS para la recuperación motora de las EESS se considera aún más desafiante en comparación con el de las EEII. Lu et al. demostraron una mejora en la función motora y en la fuerza de agarre, en dos sujetos con LM cervical ASIA B, después de repetidas sesiones de eSCS (108). Finalmente, la aplicación de eSCS a nivel torácico-lumbar (T9-L1 y T9-T11) ha demostrado un aumento de la presión y flujo respiratorio, provocando una restauración efectiva de la tos y mayor capacidad para controlar secreciones (109,109–112). Además, se observó una reducción de la asistencia del cuidador (109,110,112,112), mejora de la calidad de vida y reducción de incidencias de infecciones agudas del tracto respiratorio (109,112).

El número de estudios ha aumentado constantemente a lo largo de la última década, promoviendo la eSCS como una terapia neurorestaurativa prometedora para la LM crónica (86,113–115). Los estudios publicados sobre eSCS en LM crónica obtuvieron efectos que incluyeron mejoras en los movimientos voluntarios de las EESS (108) y EEII (96,100,102,107,113,114,116–118) mejoras en la función cardiovascular (119), vesical e intestinal (120–122) y respiratoria (109–112,123).

Desafortunadamente, la eSCS es una técnica invasiva que conlleva altos riesgos, como infección, requiere un alto coste y su acceso es limitado (124). Recientemente, se han obtenido resultados funcionales similares mediante la colocación de electrodos sobre la piel que recubre la columna vertebral (36). Este tipo de estimulación se denomina “*transcutaneous spinal cord stimulation*” (tSCS) (36). Al contrario que la eSCS, es una terapia no invasiva, con accesibilidad económica y uso de dispositivos de estimulación convencionales disponibles comercialmente (36).

El objetivo de la tSCS, es activar las redes neuronales residuales de la médula espinal que se encuentran inaccesible tras una LM (124). El mecanismo principal es la activación tónica de las fibras aferentes de las raíces posteriores de la médula (29,125–128) (Figura 9). La activación espaciotemporal de las fibras aferentes sensoriales, durante tSCS cervical, se demostró recientemente en estudios experimentales y computacionales (50,129). Se observó que a bajas intensidades de estimulación se activan las fibras aferentes

propioceptivas del huso muscular del grupo Ia debido a su bajo umbral. A medida que la intensidad aumenta, se puede lograr una activación de las fibras aferentes propioceptivas del grupo Ib e II, además de las fibras cutáneas de mayor diámetro (128,130). Esto provoca que las interneuronas y motoneuronas se acerquen a su umbral de activación. Debido a ello, las motoneuronas se vuelven más propensas a responder al impulso de las vías descendientes residuales, inactivas tras la LM, y a la entrada propioceptiva de los aferentes periféricos que se proyectan a las redes espinales (130–135).



**Figura 9. Estructuras neuronales activadas durante la tSCS. FRA: flexor reflex afferent neurons; MN: motor neurons (Fuente: Singh G. et al., 2023)**

Este trayecto de propagación de la estimulación ha sido demostrada en estudios en los cuales la aplicación de pulsos pareados de tSCS provoca la supresión de la segunda respuesta evocada en músculos de la EESS y EEII (126,131,136).

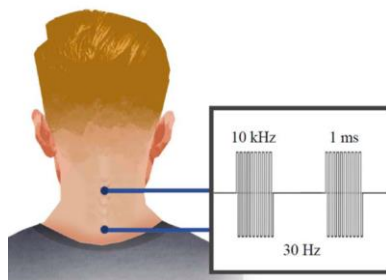
La activación de las interneuronas propioespinales a través de la tSCS genera efectos en múltiples segmentos de la médula espinal (29). Esta hipótesis se confirma en varios estudios: Bars et al., observaron la supresión de la amplitud del reflejo H del músculo sóleo tras la aplicación de tSCS en la región cervical (29). Benavides et al. obtuvieron respuestas en músculos inervados por segmentos distales al punto de estimulación (137). Einhorn et al.

descubrieron que la latencia de los potenciales evocados transespinales de los músculos “*extensor carpo radialis*” (ECR) y “*flexor carpo radialis*” (FCR) era mayor en comparación con la latencia del músculo FCR del reflejo H (138).

En conclusión, la tSCS se cree que puede modular la función de estado de la red espinal por debajo de la lesión, aumentando su excitabilidad mediada por los aferentes sensoriales y mejorando así la interacción con la corteza cerebral.

Se estima que solo el 8% del flujo de corriente generado por la tSCS penetra en el fluido de la médula frente al 80-90% cuando se aplica a través de la eSCS (124). Esto es debido a que la tSCS se transmite a través de electrodos de superficie y por ello los tejidos corporales (piel, grasa, músculo y hueso) actúan como límites de la conductividad (124). Los electrodos se colocan sobre la piel recubriendo los segmentos vertebrales de la médula espinal (124,139). A continuación, se describen los hallazgos hasta la fecha sobre los parámetros de la tSCS que debemos tener en cuenta a la hora de aplicar esta técnica.

a) *Tipo onda*: Existen dos tipos de onda, el tSCS no modulado que se caracteriza por pulsos de 0,4 a 2 ms de duración, monofásicos o bifásicos de onda rectangular. Habitualmente se administran en un rango de frecuencia de 1 a 90 Hz y a una intensidad hasta 170 mA (124). Por otro lado, el tSCS modulado se caracteriza por pulsos de 0,3 a 1 ms de duración, monofásicos o bifásicos de onda rectangular. Dichos pulsos se repiten a una frecuencia de 5 a 40 Hz (124). Su principal característica es que en cada uno de los pulsos abarca una frecuencia portadora de hasta 10 KHz, es decir, cada pulso de 1 ms está compuesto por 10 pulsos rectangulares bifásicos de 0,1 ms (124) (Figura 10).

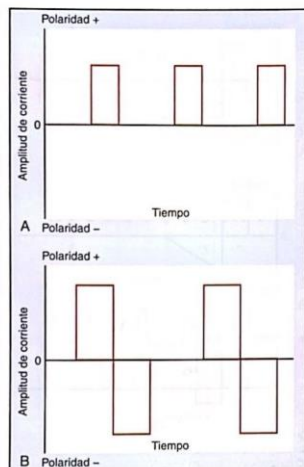


**Figura 10. Pulsos rectangulares de 1ms a una frecuencia de 30 Hz con una frecuencia portadora de 10 KHz (Fuente: Inanici F, et al., 2018).**

Esta frecuencia portadora tiene como objetivo suprimir el dolor percibido por el usuario, y

por lo tanto, permitir el empleo de mayores amplitudes de corriente sin causar discomfort (140,141). Esto es debido a que este tipo de estimulación activa las fibras mecanorreceptoras  $A\beta$  que hacen sinapsis con neuronas dentro del asta dorsal. Dichas neuronas liberan neurotransmisores que suprimen la transmisión ascendente de nociceptores (142–145). Benavides y Pharpazi han comparado los efectos de tSCS cervical sin y con frecuencia portadora (5KHz y 10 KHz). Ambos observaron que la aplicación de tSCS con frecuencia portadora provoca un efecto excitatorio en las redes espinales y efecto inhibitorio a nivel cortical (137,146). Estos efectos contribuyeron a una mayor recuperación funcional de las EESS en comparación con la aplicación de tSCS cervical sin frecuencia portadora, tanto en sujetos con LM cervical (137) como sujetos intactos neurológicamente (146).

b) *Forma de onda*: se diferencia entre corriente bifásica y corriente monofásica (36,135,139) (Figura 11). La corriente bifásica presenta un efecto de polarización electroquímica que reduce el riesgo de daño tisular y permite una mayor tolerancia de niveles más altos de intensidad que la monofásica (135,147). Estudios como Hofstoetter et al. (2018) observaron que las respuestas evocadas de determinados músculos de las EEII fueron iniciadas por el cambio de polaridad de los pulsos de estimulación bifásica (131).



**Figura 11. Tipos de forma de onda.**

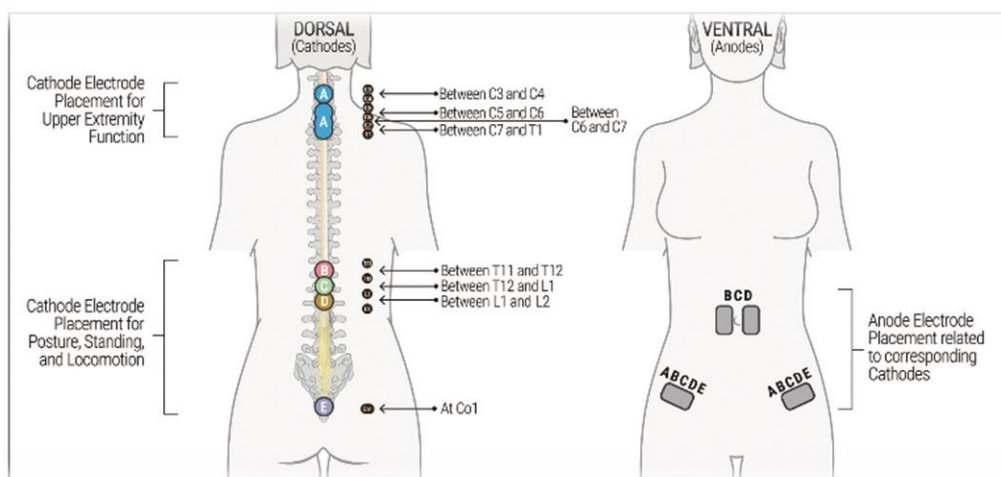
c) *Intensidad*: El criterio de ajuste de intensidad varía bastante entre los estudios publicados: inducir movimientos de pasos, sub-umbral motor, según tolerancia del sujeto, facilitar la ejecución de la tarea, lograr una contracción máxima de fuerza de agarre, respuestas de actividad muscular a través de electromiografía (EMG), umbral motor, alcanzar movimiento funcional óptimo en una articulación por debajo del nivel de lesión (139).. Estudios como el realizado por el equipo Wu et al. sugiere que el aumento de intensidad provoca una reducción en la repuesta de latencia en el músculo “*abductor pollicis brevis*” (APB) y en la velocidad de conducción periférica (148). A mayores, el equipo de Kumru et al. compararon tres condiciones diferentes de ajuste de intensidad: 80%, 90% y 110% del umbral motor de reposo (UMR) del músculo APB (149). Los resultados obtenidos confirmaron que la aplicación de tSCS a una intensidad al 90% combinada con entrenamiento de fuerza máxima de agarre, induce una mejora en la destreza manual y fuerza muscular (149). Además, los datos neurofisiológicos reflejaron mayores cambios plásticos en las vías espinales y corticales con un ajuste de 90% en comparación con las otras dos condiciones (149). A pesar de estos hallazgos, sigue sin existir unos criterios claros para establecer la intensidad óptima.

d) *Frecuencia*: el criterio más común utilizado por las investigaciones terapéuticas es la aplicación de trenes de pulsos continuos, con una frecuencia de ráfaga de 5 a 30 Hz y una frecuencia portadora intrapulso de 2,5 a 10 kHz (125,133,150–152).

e) *Duración*: Benavides et al. (2020) observó un cambio de la excitabilidad de las redes neuronales corticales y espinales en personas con LM en tan solo una sesión de 20 min (137). Por el contrario, Sasayaki et al. (2021) demostró que la aplicación de tSCS cervical durante 10 min en 10 sujetos sin patología neurológica no afecta de manera significativa las excitabilidad refleja corticoespinal y espinal (153). A pesar de estos resultados, la duración necesaria de la tSCS para lograr efectos positivos no está del todo claro.

f) *Localización de electrodos*: teniendo en cuenta los estudios publicados en LM, la localización de los puntos de estimulación depende del objetivo de la intervención. Si el objetivo se enfoca en las EEII, la ubicación más común del cátodo son, un punto o dos de estimulación, sobre las apófisis espinosas T11-T12 (99,131,154–159) y/o L1-L2 (160) y/o cocix (130,161) (Figura 12). Mientras el ánodo suele colocarse sobre la parte inferior del

abdomen o crestas iliacas (Figura 12). Cuando el objetivo es las EESS la ubicación varía bastante entre los estudios: Inanici et al., Gad. et al. y Tefertiller et al., estimulan los puntos entre los segmentos vertebrales C3-C4 y C6-C7 (133,150) (Figura 12). Zhang et al. en C3-C4 y C7-T1 (162) y en el estudio publicado en año 2021 por Inanci et al. coloca un electrodo por encima de la lesión y otro por debajo (134). Chandrasekaran et al. utiliza un conjunto de 40 electrodos dispuestos en un patrón de 8 x 5 (163). En cambio el ánodo suele posicionarse sobre las crestas iliacas (Figura 12), excepto Chandrasekaran et al. que lo posiciona sobre la zona lumbar (163). Finalmente solo existe un estudio dirigido a la mejora de la función respiratoria, aplicando la tSCS a través de un punto de estimulación sobre C3-C4 o C5-C6 o T1-T2 y dos electrodos como ánodos sobre los hombros (81). Últimamente se ha demostrado que la posición del ánodo influye en el reflejo espinal,



**Figura 12. Esquema de la colocación de electrodos de ánodo y cátodo utilizado en los estudios en adultos con lesión medular (Fuente: Singh G. et al., 2023)**

Esta tipo de técnica ofrece la posibilidad de obtener mejoras adicionales utilizando múltiples sitios de estimulación. Ya existen estudios como Gad et al. (150) que demuestran una mayor efectividad, a la hora de generar un agarre voluntario máximo, con la aplicación en dos puntos simultáneos vs un punto (150). Estos resultados fueron consistentes con estudios previos de la función de EEII que demuestran que una estimulación en varios puntos de la zona lumbosacra de la médula espinal es más efectiva para inducir movimientos involuntarios de pasos (130).

La tSCS es una adición reciente a la literatura de la estimulación medular (164). Según la

revisión sistemática realizada por el equipo de Taylor et al., los estudios publicados hasta este momento, se enfocan en investigar las propiedades y mecanismos de tSCS mediante evaluaciones neurofisiológicas o los efectos terapéuticos para la rehabilitación en pacientes con LM (139). Los resultados obtenidos han demostrado que la tSCS es una técnica prometedora para mejorar la actividad motora voluntaria de las EESS (133,134,137,150,162,163,165–167) y EEII (99,130,131,152,154–158,160,161,168,169), el control postural (125,151,170), reducir la espasticidad (156,171,172), mejorar el tracto urinario inferior (173,174), función cardiovascular (175,176) y respiratoria (81). El diseño de estudio más prevalente es serie de casos o de un caso (164). Otros diseños de estudio comunes incluyen cuasi-experimental, cruzado y prospectivo/retrospectivo (164).

Debido a la importancia de caminar en humanos, las aplicaciones de tSCS lumbar para la modulación de los circuitos locomotores espinales ha sido el foco principal de muchos estudios previos (153). Por ello, hasta hace poco no se había explorado los efectos neuromoduladores de la tSCS cervical. Actualmente existen 5 estudios publicados que analicen los efectos terapéuticos de la tSCS cervical combinada con entrenamiento de las EESS en personas con LM cervical (133,134,150,163,177)(126,127,141,156, , chamandraska). Las muestras se componen de sujetos con más de un año de lesión (rango 1-21 años), con rangos de edad entre 20-62 años. De los 5 estudios, 2 son estudios de un caso, 2 serie de casos y 1 ensayo clínico con diseño tipo crossover. En dichos estudios la tSCS es aplicada mediante pulsos rectangulares de 1ms o 0,5 ms de duración, con una forma de onda de estimulación bifásica o monofásica, a una frecuencia de 30 Hz o 50 Hz y con una frecuencia portadora de 10 KHz. El tipo de intervención aplicado se constituye de estiramientos, ejercicios activo-asistidos, ejercicios de fuerza de tríceps, fuerza máxima de agarre con dinamómetro, alcances con agarres, actividades bimanuales, motricidad fina y guresa, y movimientos aislados de los dedos. La duración de la intervención varía de 4 semanas a 16 semanas, con un total de 8-45 sesiones de 1h-4h de duración, distribuidas en una frecuencia de 1-5 sesiones/semana. Los resultados demuestran que la combinación de ambos enfoques genera un aumento de fuerza de EESS (133,134,163), fuerza de agarre y pinza con una disminución en la compensación durante su ejecución (150,162). Mayor capacidad para generar contracciones voluntarias rítmicas, cambios en la sensibilidad (150,163), mejora en la independencia del autocuidado, de la CV y de la funcionalidad de las

EESS (133,134,162). A nivel neurofisiológico se observó un incremento de la excitabilidad de la red espinal confirmado por un aumento del nivel de PEM cervical, logrando un mayor reclutamiento de unidades motoras (162). Incluso sujetos con LM completa sin movilidad activa en los dedos iniciaron movimiento por primera vez durante el entrenamiento combinado con tSCS, siendo capaces de realizar fuerza de pinza (134). Varios sujetos refirieron cambios subjetivos positivos que influyeron en la manipulación de las AVD's, mejoras en el control de tronco (134,150) y capacidad de marcha (133,150). Además de las mejoras sensoriomotoras se observaron cambios a nivel autonómico: función intestinal, aumento de la duración de erecciones reflejas (150), regulación de la frecuencia cardíaca (FC) (134) y termorregulación (133,134).

Ningún estudio fue diseñado y realizado para examinar específicamente el riesgo y la seguridad de tSCS (164). Sin embargo, los estudios realizados hasta la actualidad, han informado sensación inusual en el sitio del electrodo (133), irritación de la piel (125,134), intolerancia inicial a la intervención, aumento de espasticidad, activación involuntaria del reflejo de la micción (125), molestias durante la estimulación a altas intensidades y variaciones asintomáticas de la frecuencia cardíaca y presión arterial (148).



## 2. Justificación

Aproximadamente el 50% de los sujetos afectados por una LM presentan una lesión en la región cervical (21). El 84% de estos presenta complicaciones respiratorias, siendo ésta la primera causa de hospitalización, y causa importante de morbilidad y mortalidad (76,82,93). Además un alto porcentaje presentan limitaciones severas en la ejecución de las actividades de la vida diaria, afectando de manera negativa en su calidad de vida e integración en la sociedad. Por estos motivos, la restauración de las funciones de las EESS y mejora de la función respiratoria son una prioridad (6,76). A pesar de ser objetivos de los programas de rehabilitación, los enfoques utilizados en la práctica clínica son escasos y los resultados inadecuados (11,80).

Actualmente, la tSCS es una técnica novedosa y prometedora cuyo objetivo es la neuromodulación no invasiva de la red espinal para facilitar la recuperación funcional. En el campo de la investigación sobre la LM se ha observado que la sinergia de esta técnica con rehabilitación parece generar cambios con mayor rapidez y grado en comparación con la aplicación de ambas técnicas aisladas (134,178). Un número creciente de estudios respalda esta opinión pero la mayor parte presenta un bajo nivel de calidad de evidencia. En relación a la mejora de la funcionalidad de las EESS, solo existe un estudio que realice una comparación de los efectos obtenidos con un grupo control, pero el tamaño de la muestra es bastante pequeño (134). Por otro lado, en cuanto a la mejora de la función respiratoria, solo existe un artículo que demuestre los efectos de la combinación de tSCS con entrenamiento respiratorio (81). A pesar de los resultados positivos obtenidos, este enfoque se encuentra en etapas relativamente tempranas en el campo de la investigación. Por ello, cómo la tSCS cervical afecta a la restauración de la funcionalidad de las EESS y respiratoria, continúa siendo desconocido.

La razón de la presente tesis es poder aportar datos clínicos para lograr un mayor conocimiento sobre los beneficios terapéuticos que ofrece dicha técnica y aumentar el nivel de evidencia científica. El objetivo final es lograr resultados que ayuden a dar un paso más a la traslación de esta técnica como opción terapéutica efectiva en el entorno clínico.

### 3. Objetivos

El **objetivo principal** de la presente tesis doctoral se enfoca en el estudio de los efectos que genera la estimulación eléctrica transcutánea de la medula espinal combinada con rehabilitación sobre la función de las EESS y función respiratoria en personas con LM cervical. Para ello, se han desarrollado tres estudios con sus objetivos respectivos.

**Estudio I:** Revisar la literatura sobre las técnicas de neuromodulación electromagnética no invasiva dirigidas a mejorar la funcionalidad y función motora de la EESS en personas con LM cervical.

**Estudio II:** Investigar los efectos de la estimulación eléctrica transcutánea medular a nivel cervical combinada con rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico sobre los siguientes aspectos: funcionalidad, fuerza de prensión, estado neurológico y calidad de vida

**Estudio III:** Investigar los efectos de la estimulación eléctrica transcutánea medular combinado con entrenamiento respiratorio sobre la función respiratoria.

## 4. Material y Métodos

### 4.1. Estudio I

La tSCS se engloba en un conjunto de técnicas de estimulación electromagnética. Su naturaleza no invasiva, proporciona una opción atractiva de tratamiento de rehabilitación para personas después de una LM. Con el fin de obtener información actualizada, se ha realizado una revisión sistemática. La búsqueda se enfocó en las principales técnicas de neuromodulación electromagnética no invasiva, dirigidas a mejorar la funcionalidad y función motora de la EESS en personas con LM cervical: TMS, tDCS, tSCS, FES, TENS y NMS.

#### 4.1.1. Diseño de estrategia de búsqueda y criterios de selección de artículos

El protocolo de búsqueda se estructuró en base a las pautas establecidas en la guía *“Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis” (PRISMA) (179)*. La búsqueda se llevó a cabo por 4 personas, entre el septiembre y diciembre de 2023, a través de las siguientes bases de datos electrónicas: Cochrane Library, PubMed y Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (180). Para obtener la información requerida, se utilizó los siguientes *“medical subject headings” (MeSH)*: *“spinal cord injuries”, “upper extremity”, “transcranial magnetic stimulation”, “transcranial direct current stimulation”, “spinal cord stimulation”, y “transcutaneous electrical nerve stimulation”*. Así como los términos libres *“functional electrical stimulation”, “transcutaneous spinal cord stimulation” y “neuromuscular electrical stimulation”*. Dichas palabras clave se combinaron con los operadores booleanos *“AND” y/o “OR”*. La búsqueda se limitó a estudios en humanos y en lengua inglesa y/o española.

La estructura PICOS se utilizó para establecer los criterios de selección de los artículos. Como criterios de inclusión se establecieron: (i) sujetos mayores de 18 años con LM cervical; (ii) intervención de neuromodulación eléctrica o magnética no invasiva del SNC y/o SNP; (iii) evaluación de la función motora y/o funcionalidad de las EESS; y (iv) ensayos clínicos controlados aleatorizados o con diseño cruzado. Por el contrario, se excluyeron los artículos con los siguientes criterios: (i) intervenciones que combinaran dos o más tipos de estimulación electromagnética; e (ii) intervención tras una transposición de tendón y/o nervio.

#### **4.1.2. Descripción de las variables de interés**

De cada artículo incluido se extrajeron los siguientes datos descriptivos: autores, año de publicación, diseño del estudio, número de sujetos en cada grupo experimental, características clínicas y demográficas de los sujetos, características de la intervención (tipo frecuencia y duración de las sesiones, parámetros de estimulación y duración total de la intervención), medidas y resultados obtenidos relacionados con la funcionalidad y la función motora de las EESS.

#### **4.1.3. Análisis de datos**

Se realizó una evaluación de la calidad de la metodología de los estudios incluidos a través de la escala PEDro. Dicha escala se compone de un total de 11 ítems que se responden con un “sí” (puntuación=1) o “no” (puntuación=0). El ítem 1 se refiere a la validez externa del estudio, los ítems 2-9 a la validez interna y los ítems 10 y 11 valora si la información estadística permite una adecuada interpretación de los resultados. La puntuación total oscila entre cero y diez puntos; ya que el ítem 1 no se utiliza para calcular la puntuación. Una puntuación igual o superior a 7, se considera de “alta calidad”, estudios con puntuaciones de 5 o 6 de “calidad moderada” y aquellos con puntuaciones de 4 o menos de “mala calidad”.

Por otro lado, se realizó un metaanálisis de los resultados de función motora y funcionalidad obtenidos para cada técnica, con el objetivo de conocer su eficacia como tratamiento terapéutico. Los cálculos del metanálisis se realizaron utilizando el software Review Manager (versión 5.4). Los resultados se extrajeron de cada estudio para determinar la media y la desviación estándar del cambio en las puntuaciones posteriores a la intervención, ajustadas a la puntuación inicial de cada grupo (intervalo de confianza del 95%). Los datos extraídos se expresaron como la diferencia de medias.

#### **4.2. Estudio II**

El estudio principal de la presente tesis es la valoración de los efectos de la tSCS combinada con rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico sobre la restauración de la EESS en personas con LM cervical. El estudio se inició en agosto del 2020 y finalizó en marzo del 2022. Se llevó a cabo en las instalaciones del hospital de neurorehabilitación

Institut Guttmann. Se reclutaron uno o dos sujetos por mes, logrando una participación total de 21 sujetos.

#### **4.2.1 Diseño y criterios de selección de sujetos**

El estudio presenta un diseño experimental de ensayo clínico aleatorizado y controlado, compuesto por dos grupos: (i) grupo de intervención: tSCS combinado con rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico de EESS (Armeo®Power); y (ii) grupo control: rehabilitación asistida con Armeo®Power. Al finalizar la intervención asignada se ofreció la oportunidad de participar en el otro grupo experimental.

Los sujetos reclutados formaron parte del programa de rehabilitación funcional del Institut Guttmann (Badalona, España). Los criterios de inclusión que se establecieron fueron los siguientes: (i) hombre o mujer mayor de 18 años; (ii) LM cervical traumática o no traumática estable; (iii) tiempo desde la lesión de 3-12 meses; (iv) grado de severidad de la lesión ASIA A, B, C, D con al menos  $\geq 2$  músculos afectados en las EESS, y una suma de APB y extensores de muñeca de más de 2 puntos en al menos una de las extremidades. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (i) condición médica inestable (cáncer, infecciones agudas, etc.); (ii) dependiente de ventilación mecánica; (iii) espasticidad severa (puntuación  $\geq 3$  en la escala de Ashworth Modificada (MAS)), (iv) lesión del nervio periférico; (v) intolerancia a tSCS; (vi) participación en otro estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Institut Guttmann y se llevó a cabo de acuerdo con los estándares de la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos fueron informados de los procedimientos del estudio y firmaron el cuestionario y consentimiento informado correspondiente.

#### **4.2.2. Descripción y medición de las variables de interés**

Todos los sujetos de ambos grupos fueron evaluados en la condición basal (la primera semana antes de iniciar la intervención), después de finalizar la última sesión y tras un seguimiento de 2 semanas. Las pruebas de valoración se realizaron en diferentes días a lo largo de una semana para evitar la fatiga de los sujetos. La duración total de las valoraciones clínicas y neurofisiológicas fue de unas 4-5 h.

Las variables a valorar que han sido consideradas determinantes para conocer los efectos de la tSCS en sujetos con LM cervical, se muestran a continuación:

a) *Variables neurológicas:*

- **Nivel sensorial, nivel motor, nivel neurológico y grado de severidad de la lesión:** dichas variables se valoraron mediante ISNCSCI, comúnmente conocido como examen ASIA. Es una herramienta de clasificación para la LM que se basa en una evaluación sensorial y motora estandarizada (20):
  - **Nivel sensorial:** se determina mediante un examen de los puntos sensoriales claves dentro de cada uno de los 28 dermatomas en cada hemicuerpo. El nivel sensorial es el dermatoma intacto más caudal tanto para la sensación de tacto ligero como pinchazo. La función sensorial se clasifica en intacta (puntuación 2), alterada (puntuación 1) o ausente (puntuación 0). La puntuación sensorial máxima total es 112 para la sensación de tacto ligero (TF total) y 112 para sensación de pinchazo (PP total).
  - **Nivel motor:** se determina mediante un examen de la función muscular clave dentro de cada uno de los 10 miotomas en cada hemicuerpo. El nivel motor es el músculo clave más caudal que presenta un grado muscular de al menos 3, mientras las funciones musculares clave de los segmentos rostrales a ese nivel se consideren intactas (grado muscular de 5). La puntuación motora máxima total para la ES (RMES total) y EI (RMEI total) es 50. A continuación se describen los diferentes grados de la función motora.

Grados	Descripción
0	Parálisis total
1	Contracción visible o palpable
2	ROM completo con eliminación de gravedad
3	ROM completo contra gravedad
4	ROM completo contra resistencia moderada
5	ROM completo contra resistencia total

Tabla 4. Clasificación de la función muscular (Fuente: International Standards for neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI) (20).

- **Nivel neurológico de la lesión (NNL):** se establece como el segmento más caudal de la médula espinal que presenta una sensibilidad intacta y una fuerza muscular determinada por un balance muscular  $\geq 3$ , en ambos cuerpos, siempre que los segmentos rostrales presenten una función sensorio-motora intacta.
- **Grado de severidad de la lesión:** la LM se clasifican, desde el punto de vista neurológico, en completas o incompletas, según la conservación de funciones sensoriales o motoras en los segmentos

Grado	Tipo de lesión	Descripción de la lesión
A	Completa	No presenta función sensorial ni motora en S4-S5
B	Incompleta sensorial	Presenta función sensorial conservada en S3-S4, no se observa ninguna función motora más de 3 niveles por debajo del nivel motor, en cualquier hemisferio
C	Incompleta motora	Función sensoriomotora conservada en S3-S4, más de la mitad de las funciones musculares clave por debajo del NNL presentan un grado muscular inferior a 3
D	Incompleta motora	Función sensoriomotora conservada en S3-S4, al menos la mitad de las funciones musculares clave por debajo del NNL presentan un grado muscular $\geq 3$
E	Normal	Función sensorial y motora normal en todos los segmentos

Tabla 5. Escala de deterioro ASIA. (Fuente: International Standards for neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI)(20).

***b) Variables de función motora:***

- **Fuerza de prensión:** se valoró para ambas manos a través de tres patrones diferentes de agarre: presa cilíndrica, pinza lateral y pinza “tip to tip” Para ello se utilizó un dinamómetro y pinzómetro inalámbrico (Biometrics Ltd versión 16 software, Newport, UK). Los participantes realizaron 3 intentos consecutivos de 4 segundos, para cada agarre, con al menos 30 segundos de descanso entre cada intento. El participante comenzó en respuesta a la orden verbal del evaluador "ya" ejecutando el patrón de agarre correspondiente con una fuerza máxima. Se registró el promedio de los tres intentos y el coeficiente de variación para evaluar la consistencia, siendo 15% o menos indicativo de un agarre consistente. Para estandarizar la medición, el paciente inició el test en postura erguida con la espalda contra el respaldo de la silla de ruedas, hombro flexionado 30° y en aducción en posición neutral, codo flexionado 90°, antebrazo en posición neutra, muñeca 0-30° en dorsiflexión y 0-15° de desviación cubital. El evaluador sostuvo el dinamómetro y pinzómetro y se encargó del cambiar los dispositivos a la otra mano para asegurar una colocación correcta de mismo durante la prueba. A continuación se detalla la colocación de la mano del sujeto durante la ejecución de las diferentes presas a evaluar (ilustración 1):

- **Presa cilíndrica:** la mano rodea con todas las falanges el dinamómetro en forma de “C”.
- **Pinza lateral:** mano en posición de puño y pinzómetro colocado entre la articulación interfalángica proximal de la 2° falange y la 1° falange (posicionada en el botón del dispositivo).
- **Pinza de “tip to tip”:** posición de la 2° falange en la parte posterior del pinzometro y la 1ª falange en el botón. El resto de falanges se posicionan en flexión.



**Ilustración 1. Presa cilíndrica**



**Pinza lateral**



**Pinza “tip to tip”**



**b) Variables de funcionalidad:**

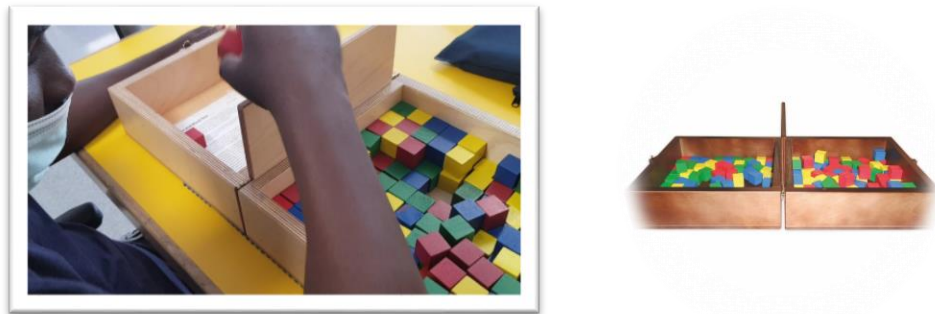
- **Funcionalidad de la ES:** valorada a través de “*Graded and Redefined Assessment of Strength, Sensation and prehension (GRASSP)*” (181) (ilustración 2). Valora tres dominios vitales para la función de la ES: fuerza, sensación y prensión, a través de 4 subtests. El primer subtest valora la fuerza de 10 músculos por medio de la prueba “muscle manual testing” (MMT). El segundo subtest valora la sensación por medio de la aplicación de filamentos de diferentes grosores en 3 puntos (1°, 3° y 5° falange) en ambas manos. Durante la prueba el antebrazo y mano del paciente se colocaron en posición de supinación sobre una mesa ajustable en altura. El tercer subtest valora la configuración de tres patrones de prensión con cada mano por separado: presa cilíndrica, pinza lateral y pinza “tip to tip”. El propósito de esta prueba es establecer qué componentes del dedo, la mano y el antebrazo pueden posicionarse y dirigirse activa o pasivamente para permitir una función de agarre. El cuarto subtest valora el desempeño de 4 tareas manuales. El participante se coloca sentado simétricamente frente a una mesa. La puntuación está relacionada con un tiempo asociado y forma de agarre utilizado, siendo máxima de 5 puntos con un total máximo de 20 puntos para cada mano. La duración máxima para completar cada tarea es 1min y 15 segundos. El tablero de prueba se colocó en paralelo al borde de la mesa sobre un antideslizante, frente al participante.



**Ilustración 2. Material GRASSP y su colocación durante la evaluación**

- **Destreza manual gruesa unilateral:** valorada a través del “*Box and Block Test (BBT)*” (182). El test está compuesto por una caja de madera, con 150 bloques

en su interior, divida en dos compartimentos del mismo tamaño, por medio de una partición (ilustración 3). Para su aplicación el sujeto debe desplazar, uno por uno, el número máximo posible de bloques de un compartimiento a otro de la caja, en 60 segundos. Para estandarizar los resultados, el paciente se colocó en posición erguida en la silla de ruedas o en una silla con respaldo, manos orientadas a cada lado de los compartimentos respectivos en una posición de 30° de flexión de hombro, 90° de flexión de codo y antebrazo en posición neutra. La caja se orientó longitudinalmente a lo largo del borde de la mesa a unos 8 cm de distancia y en la línea media al sujeto (ilustración 3). Cada sujeto tuvo 15 segundos de entrenamiento por cada lado antes de comenzar el test. Las puntuaciones altas en este test indica una mejor destreza manual.



**Ilustración 3. Material Box & Block y su colocación durante la evaluación**

**Independencia en AVD's:** valorada a través de la escala “*Spinal Cord Independence Measures (SCIM-III)*”(183). Se examina, a través de una entrevista, tres áreas específicas de función en sujetos con LM. Autocuidado (alimentarse, arreglarse, bañarse y vestirse), el manejo de la respiración y control de esfínteres y la capacidad de movilidad (en cama y traslados en espacios interiores y exteriores). La puntuación total oscila entre 0-100, donde una puntuación 0 define una dependencia total y una puntuación 100 indica una independencia total. La puntuación de cada sub-escala se evalúa dentro de una escala de 100 puntos (cuidado personal: 0-20; respiración y control de esfínteres:0-40; movilidad: 0-40).

**c) Variables de calidad de vida:**

- **Calidad de vida:** valorada a través de la escala “WhoQol-bref”(184). Es una

herramienta de evaluación subjetiva y autoadministrada, para medir los efectos de las intervenciones de la salud en la calidad de vida de los sujetos con LM. Está compuesta por un total de 26 preguntas estructuradas en dos elementos que se examina por separado: pregunta 1, indaga sobre la percepción general de la calidad de vida de la persona y pregunta 2, sobre la percepción general de la salud de la persona. El resto de preguntas se agrupan en 4 dominios: salud física, psicológico, relaciones sociales y entorno. Las puntuaciones de los dominios se escalan en una dirección positiva, la puntuación media de los elementos dentro de cada dominio se utiliza para calcular la puntuación del dominio. Las puntuaciones medias de los cuatro dominios denotan la percepción de la calidad de vida de un individuo en cada dominio en particular. La puntuación media de cada dominio, se transforma a una escala de 0 a 100.

<b>Dominios</b>	<b>Facetas incorporadas en dominios</b>
<b>Salud física</b>	AVD'S, dependencia de sustancias médicas, energía y fatiga, movilidad, dolor y discomfort, sueño y descanso, capacidad de trabajo
<b>Psicológico</b>	Imagen corporal y apariencia, sentimientos negativos y positivos, autoestima, espiritualidad/religión/creencias personales, pensamientos, aprendizaje, memoria y concentración
<b>Relaciones sociales</b>	Relaciones personas, soporte social, actividad sexual

<b>Entorno</b>	Recursos financieros, libertad, seguridad física, cuidado de salud y social, entorno domiciliario, oportunidad es de adquirir nueva información y habilidades, participación para actividades de ocio, entorno físico (contaminación/ruido/tráfico/clima), transporte.
----------------	--

**Tabla 6. Descripción de los 4 dominios que componen la escala WhoQol-Bref (Fuente: Salvador-De La Barrera S. et al., 2018) (184).**

### **4.2.3. Intervenciones**

El grupo de intervención realizó tSCS combinado con entrenamiento de la EESS con exoesqueleto robótico, mientras el grupo control realizó solamente el entrenamiento. Todos los sujetos de cada grupo completaron un total de 8 sesiones durante 2 semanas, con una frecuencia de 4 sesiones por semana. Cada sesión tuvo una duración de 60 min (30 min para cada extremidad), con 15 min adicionales de configuración y preparación del dispositivo y el sujeto.

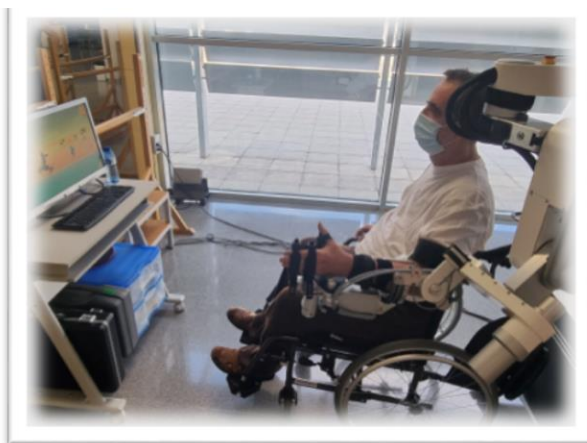
#### **a) Protocolo de rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico de ES**

Armeo®Power es un exoesqueleto robótico para las EESS que permite 6 ejes de movimientos accionados: flexión/extensión del hombro, aducción/abducción del hombro, rotación interna/externa del hombro, flexión/extensión del codo, pronación/supinación del antebrazo, flexión/extensión de la muñeca y un módulo de agarre. Ofrece diferentes modos de asistencia, facilitando el inicio de los movimientos o el cumplimiento del mismo. Incluye 21 juegos, los cuales se pueden ajustar el nivel de dificultad (3 niveles), tiempo, grado de soporte de peso (0%-130%) y rango de movimiento (ROM) activo. Los juegos en 1, 2 o 3 dimensiones, se focalizan en el entrenamiento de movimientos funcionales. El terapeuta es el encargado de calibrar el espacio de trabajo del sujeto en función de la capacidad funcional.

El protocolo consistió en un entrenamiento de 30 min constituido por 6 ejercicios para cada extremidad superior (ES) enfocados en patrones de movimientos de alcances y agarres (4 min por cada ejercicio y 15 s de descanso entre ellos). El ROM activo se ajustó todos los días para cada juego con el fin de potenciar el movimiento voluntario. En la evaluación basal se ajustó el grado de soporte del brazo, siendo un 50% para pacientes con ROM

activo de hombro completo y un 80% si el paciente no podía completarlo. También se configuró la cantidad de asistencia requerida para la ejecución de actividades, brindando resistencia cuando el sujeto era capaz de moverse activamente durante la tarea dada y bajo grado de asistencia cuando no tenía capacidad para completarla. La dificultad de los ejercicios se ajustó gradualmente dependiendo de la evolución del sujeto.

Durante las sesiones los sujetos realizaron el entrenamiento en su propia silla o en una silla con respaldo, manteniendo una posición con rodillas flexionadas, tronco apoyado contra el respaldo, hombros ligeramente abducidos y codo flexionado a 90° (en las actividades de agarre) (ilustración 4)



**Ilustración 4. Rehabilitación asistida con exosqueloto robótico de ES**

#### **b) Protocolo de estimulación eléctrica transcutánea medular**

La tSCS se aplicó utilizando el dispositivo BioStim-5 (Cosyma Inc., Moscú, Rusia) de 5 canales (ilustración 5). Se administró, de manera simultánea, a través de dos cátodos mediante electrodos adhesivos de hidrogel (2 cm de diámetro; axion GmbH, Hamburgo, Alemania) sobre la línea media entre las apófisis espinosas C3-C4 y C6-C7 y dos ánodos por medio de electrodos rectangulares (5x12 cm; axion GmbH, Hamburgo, Alemania) sobre las crestas ilíacas. La tSCS se administró de pulsos rectangulares bifásicos de 1 ms, cada uno lleno con una frecuencia portadora de 10 kHz, a una frecuencia de 30 Hz. La intensidad de la estimulación en cada segmento medular se fijó a un 90% de la UMR inducida por tSCS de pulso único en el músculo APB de la mano con mayor balance

muscular. En caso de que ambas manos presentara mismo nivel de afectación, se seleccionó la mano dominante (rango: 39-86 mA). tSCS se administró durante el entrenamiento en Armeo®Power, con patrones de tiempo de 30 s de estimulación seguidos de 60 s de descanso durante 1 h (ilustración 5). Antes de cada sesión, la intensidad de la estimulación se aumentó gradualmente durante un período de varios minutos para la adaptación del paciente a tSCS. Por seguridad, se controló la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante todas las sesiones.



**Ilustración 5. Rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico de ES combinada con tSCS**

#### **4.2.4. Análisis de datos**

Las variables de interés se midieron y analizaron de manera separada para la ESD y ESI, además de los totales. El análisis estadístico se llevó a cabo a través del paquete de software comercial IBM SPSS (versión 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Ocho sujetos recibieron ambas intervenciones pero, dado que realizaron al menos cuatro o más semanas de período de lavado, se consideraron como sujetos diferentes para el siguiente grupo experimental. Por este motivo, la forma más directa fue comparar los dos grupos (tSCS+ARMEO vs. ARMEO).

Los datos obtenidos se presentaron como promedio y desviación estándar. Las puntuaciones de cambio para cada resultado (GRASSP, BBT, SCIM III, fuerza de prensión, RMES, puntuación motora total de ASIA, puntuación sensitiva total de ASIA y WhoQol-

BREF) se calcularon restando los datos de la condición basal con los obtenidos después de la última sesión y en el durante el seguimiento, en cada grupo (tSCS + Armeo®Power vs. Armeo®Power). Se utilizó el test Kolmogorov Smirnov para examinar la normalidad en la distribución. Los datos que presentaron una distribución normal (BBT, SCIM III, RMES, ASIA total motor, ASIA total sensitivo) se utilizó la prueba one-way ANOVA para comparar múltiples datos (inicial, post-intervención y seguimiento). La prueba t se utilizó para contrastar las diferencias entre medias en las variables con una distribución normal para comparar los datos de condición basal con los datos post-intervención y durante el seguimiento. Por otro lado, para los datos con una distribución no era normal (GRASSP, fuerza de prensión, WhoQol-BREF) se utilizó la prueba de Friedman para comprar múltiples datos y para el análisis post-hoc, se utilizó la prueba t de Wilcoxon. Los cambios en la puntuación de cada prueba (GRASSP, BBT, SCIM III, fuerza de prensión, RMES, ASIA motor total, ASIA total sensitivo, WhoQol-BREF), se calcularon realizando la diferencia entre los datos iniciales y los datos obtenidos al finalizar la última sesión de intervención y después de 2 semanas de seguimiento para cada grupo: grupo intervención (tSCS+Armeo®Power) y grupo control (Armeo®Power). Se utilizó la prueba de Mann Whitney-U para comparar el cambio en las puntuaciones entre el grupo de intervención y el grupo de control. El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ .

### **4.3. Estudio III**

Durante la realización del estudio II se observaron cambios positivos en la función respiratoria en aquellos sujetos que llevaron a cabo la intervención con tSCS. En consecuencia, surgió la idea de seguir indagando sobre dicho efecto y desarrollar el estudio III. Se llevó a cabo en las instalaciones del hospital de neurorehabilitación Institut Guttmann. Se reclutaron uno o dos sujetos por semana, logrando una participación total de 16 sujetos.

#### **4.3.1. Diseño y criterios de selección de sujetos**

El estudio presenta un diseño experimental de ensayo clínico aleatorizado y controlado compuesto por dos grupos: (i) grupo de intervención: tSCS combinado con entrenamiento de los músculos inspiratorios (EMI), y (ii) grupo control: EMI aplicado de manera aislada.

La aleatorización se realizó utilizando una lista generada por ordenador. A los participantes que recibieron EMI de manera aislada se les ofreció la opción de recibir tSCS+EMI al finalizar la intervención.

Los sujetos reclutados formaron parte del programa de rehabilitación funcional del Institut Guttmann (Badalona, España). Los criterios de inclusión que se establecieron fueron los siguientes: (i) hombre o mujer de edad entre 18-70 años; (ii) LM a nivel cervical con déficits respiratorios relacionados; (iii) tiempo después de la lesión > 3 meses (iv) disnea con puntuación  $\geq 3$  según la escala de calificación numérica (NRS; 0 = sin cambios, 10 = problema grave) en comparación con antes de la LM; (v) ningún cambio en el tratamiento médico al menos una semana antes y durante el estudio; (vi) firmar consentimiento por escrito para participar en el estudio. Los criterios de exclusión son los siguientes: (i) problemas respiratorios antes de LM; (ii) ventilación mecánica; (iii) LM inestable u otra condición de salud (cáncer, enfermedad pulmonar o cardíaca inestable, etc.); (iv) contraindicación para tSCS (por ejemplo, marcapasos); (v) intolerancia a la estimulación eléctrica; (vi) embarazo.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Guttmann (Badalona, España) y se llevó a cabo de acuerdo con los estándares de la Declaración de Helsinki.

#### **4.3.2. Descripción y medición de las variables de interés**

La gravedad y nivel de la LM y datos sobre la altura y el peso de cada sujeto solo se anotaron al inicio de la intervención. Mientras que la evaluación subjetiva y objetiva de la función respiratoria se realizó en dos momentos, pre y post intervención:

a) Variables de la función respiratoria:

- Variables subjetivas:
  - Grado de disnea e hipofonía: se evaluó mediante una escala de valoración numérica (0=sin cambios, 10=problema grave).
- Variables objetivas: las pruebas se realizaron tres veces antes de iniciar la intervención y tres veces tras finalizar:
  - Presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM): se midieron con el medidor de presión respiratoria MicroRPM (Micro Direct, Inc. Lewiston, EE. UU.) (ilustración 6).





**Ilustración 6. Medidor de presión respiratoria MicroRPM**

- Medidas espirométricas como la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF 1), flujo espiratorio máximo (FEM) y flujo espiratorio forzado (FEF25%, FEF50%, FEF75%). Se realizaron con el DatoSpir Micro (Sibelmed; Barcelona, España) (ilustración 7). CVF es el volumen de aire que se puede expulsar con fuerza después de una inspiración completa. VEF 1 es el volumen de aire que se puede expulsar con fuerza en el primer segundo después de una inspiración completa. FEF es el flujo (o velocidad) de aire que sale del pulmón durante la parte media de una espiración forzada, y los intervalos habituales son 25%, 50% y 75%. FEM es el flujo máximo alcanzado durante la espiración forzada máxima iniciada con la inspiración completa.



**Ilustración 7. Espirómetro DatoSpir Micro**

Los sujetos se sentaron y se aflojaron los pantalones. También se les indicó que

usaran pinzas nasales. Se demostró la maniobra y se instruyó a los sujetos para que inhalaran o exhalaran por completo (PIM/PEM) y exhalar durante 1 segundo (medidas espirométricas) tras una inhalación máxima. Los sujetos tuvieron la oportunidad de practicar antes de que se tomaran las grabaciones finales.

#### **4.3.3. Intervenciones**

Cada grupo se sometió a un total de 5 sesiones, cada una con una duración aproximada de 30 minutos, en el transcurso de una semana. La preparación de los sujetos para cada sesión fue de 15 a 25 min aproximadamente.

##### **a) Protocolo de entrenamiento de músculos inspiratorios**

Los sujetos recibieron EMI utilizando el aparato de respiración de 3 cámaras Lung Trainer. El entrenamiento consistió en 10 inspiraciones consecutivas a una velocidad respiratoria cómoda, seguidas de 60 segundos de tiempo de descanso, con un total de 15 repeticiones. La carga inspiratoria se fijó en el 30% del promedio de los de tres intentos de PIM.

##### **b) Protocolo de estimulación eléctrica transcutánea medular**

tSCS se llevó a cabo con el dispositivo "BioStim-5" (Cosyma Inc., Moscú, Rusia) a través de 2 electrodos adhesivos de hidrogel de 2 cm de diámetro (cátodos) sobre los segmentos C3-C4 y T9-T10. Se aplicaron 2 electrodos rectangulares de 5x12 cm<sup>2</sup> (Axelgaard, ValuTrode\ Cloth) sobre las crestas ilíacas de manera simétricamente (ánodos). El objetivo de aplicar la tSCS sobre los segmento C3-C4 fue la inervación de los músculos respiratorios diafragma e intercostales, y T9-T10 de los músculos abdominales. La corriente eléctrica se aplicó mediante pulsos rectangulares bifásicos de 1 ms a una frecuencia de 30 Hz, con una frecuencia portadora de 10 kHz. La intensidad se ajustó al 90 % de UMR de APB de lado menos afecto. Para el registro de actividad se utilizó EMG Medelec (Synergy, Oxford Instruments; Surrey, Inglaterra). Durante las sesiones, la tSCS se activó mientras el participante realizaba 10 inspiraciones consecutivas, y se desactivó durante los 60 segundos de tiempo de descanso.

#### 4.3.4. Análisis de datos

Los datos se recopilaron para cada sujeto después de cada evaluación y el análisis de datos se realizó después de completar la evaluación del último sujeto. La media de las medidas PIM, PEM y espirométricas se calculó a partir de las tres repeticiones. Los datos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar (DS) para cada grupo. La distribución de los datos se examinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.. Para evaluar la respuesta a la intervención en los dos grupos, realizamos un ANOVA de medidas repetidas sobre las variables de resultado, considerando la variable "tiempo" (pre y post-intervención) como factor intra-sujeto y la variable "Intervención" (EMI y tSCS+EMI) como el factor entre sujetos. Para datos paramétricos, se utilizó la prueba t pareadas para comparar los datos del antes y después de la intervención. Con datos no paramétricos se utilizó la prueba de Wilcoxon. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un paquete de software comercial (IBM SPSS, versión 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ .

## 5. Resultados

*García-Alén L., Ros-Alsina A., Bosch L., Wright M., Kumru H. Noninvasive electromagnetic neuromodulation of the central and peripheral nervous system for upper limb motor function and functionality in individuals with cervical spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis (under review).*

**Introducción:** Restaurar la función del brazo y la mano es una de las prioridades de las personas con una lesión medular (LM) cervical. La neuromodulación electromagnética no invasiva es un enfoque actual cuyo objetivo es mejorar la función de la extremidad superior en personas con una LM.

**Objetivo:** Revisar la información actualizada sobre las diferentes aplicaciones de técnicas de neuromodulación electromagnética no invasiva enfocadas en la restauración de la funcionalidad y la función motora de las extremidades superiores (EESS) en personas con una LM cervical.

**Material y métodos:** Las pautas PRISMA se utilizaron para estructurar el protocolo de búsqueda. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en tres bases de datos:

Cochrane Library, PubMed y Physiotherapy Evidence Database (Pedro).

**Resultados:** Veinticinco estudios, 4 estudios de estimulación magnética transcraneal (TMS), 4 de estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), 2 de estimulación transcutánea de la médula espinal (tSCS), 10 de estimulación eléctrica funcional (FES) y 4 de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) y 1 de estimulación neuromuscular (NMS), fueron incluidos en la revisión. El meta-análisis no se pudo completar debido a la falta de estandarización en las evaluaciones sobre la función motora o de funcionalidad de las EESS. La revisión narrativa de los resultados reveló una mejora significativa en la funcionalidad y función motora de las EESS al combinar las neuromodulación electromagnética no invasiva con rehabilitación. Los resultados fueron significativos en comparación con el grupo control al aplicar las técnicas tSCS, FES, TENS y NMS.

**Conclusiones:** Es necesario un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados y controlados y una estandarización en las medidas de resultados de las EESS en sujetos con LM cervical para realizar revisiones sistemáticas con meta-análisis y contribuir a una mayor evidencia.

## **Noninvasive electromagnetic neuromodulation of the central and peripheral nervous system for upper limb motor function and functionality in individuals with cervical spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis.**

Loreto García-Alén <sup>1,2\*</sup>, Aina Ros-Alsina<sup>1</sup>, Laura Bosch<sup>1</sup>, Mark Wright<sup>1</sup> and Hatice Kumru <sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Fundació Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació Adscrit a la UAB, 08916 Badalona, Spain

<sup>2</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain<sup>†††</sup>

<sup>3</sup> Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain

\* Correspondence: hkumru@guttmann.com and loretogarcia@guttmann.com

**Abstract:** (1) Background: Restoring arm and hand function is one of the priorities of people with cervical spinal cord injury (cSCI). Noninvasive electromagnetic neuromodulation is a current approach that aims to improve upper limb function in individuals with SCI. The aim of this study is to review updated information on the different applications of noninvasive electromagnetic neuromodulation techniques that focus on restoring upper limb functionality and motor function in people with cSCI; (2) Methods: The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines were used to structure the

search protocol. A systematic review of the literature was performed in three databases the Cochrane Library, PubMed, and Physiotherapy Evidence Database (PEDro). (3) Results: Twenty-five studies were included: 4 were on transcranial magnetic stimulation (TMS) , 4 on transcranial direct current stimulation (tDCS), 2 on transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS), 10 on functional electrical stimulation (FES) , 4 on transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) , and 1 on neuromuscular stimulation (NMS) . The meta-analysis could not be completed due to a lack of common motor or functional evaluations. Finally, we realized a narrative review of the results, which reported that noninvasive electromagnetic neuromodulation combined with rehabilitation at cerebral or spinal cord level improved significantly upper limb functionality and motor function in cSCI subjects. Results were significant compared with control group when tSCS, FES, TENS and NMS was applied; (4) Conclusions: To perform a meta-analysis and contribute to more evidence, randomized controlled trials with standardized outcome measures for the upper extremities in cSCI are needed, even though significant improvement was reported in each non-invasive electromagnetic neuromodulation study.

**Keywords:** electromagnetic stimulation; noninvasive neuromodulation; functionality; motor function; upper limb, cervical spinal cord injury.

## 1. Introduction

Loss of arm and hand function is one of the most devastating consequences in people affected by a cervical spinal cord injury (cSCI), and it has been shown to be the priority of recovery for this population (6,8,185,186). The degree of impairment depends on the level and severity of injury (185) and typically results in reduced independence in the performance of activities of daily living and limited participation (37). Spinal cord injury (SCI) disrupts communication between the brain and body and induces an interruption of the neural pathway that controls movement (41). Additionally, signal transduction, axonal growth and myelination are disrupted, inhibiting the recovery of spinal cord function (41). Therefore, one of the goals for restoring function after SCI is neural circuit reconstruction to achieve recanalization of the neural pathway (187). Over the last few decades, various interventions, such as functional training, tendon transfer surgery, implanted neuroprostheses and neuromodulation, have evolved in an attempt to improve upper limb function in individuals with SCI (185). Neuromodulation has been the fastest-growing discipline in the field of medical sciences (187). This intervention achieves therapeutic effects by altering the function or state of the nervous system via invasive or noninvasive electromagnetic stimulation (187). This review focused on noninvasive techniques due to greater accessibility to the clinical environment. Noninvasive electromagnetic neuromodulation can be achieved through different types of stimulation that can be classified depending on which part of the nervous system acts. Central nervous system stimulation includes repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) (33,83,177,187). On the other hand, functional electrical stimulation (FES), transcutaneous nerve stimulation (TENS) and neuromuscular stimulation (NMES) are the three main forms of peripheral nervous system stimulation (33,83,177,187).

rTMS is a cortical stimulation technique that uses a magnetic coil to deliver a series of magnetic pulses to the brain, which can modulate the activity of neurons (33,36,177). Depending on the parameters of the stimulation, rTMS can either enhance or inhibit the activity of the targeted brain area. rTMS is typically applied to the scalp over the target area, and the stimulation can be delivered in a single session or over a series of sessions. The most common rTMS protocols involve high-frequency stimulation (5-20 Hz) for facilitation and low-frequency stimulation (1 Hz) for inhibition (33,36,177).

tDCS involves applying a weak electrical current (usually 1-2 milliamps) to the scalp to stimulate or inhibit specific areas of the brain (33,36,83,177). Current flows from an anode (positive electrode) to a cathode (negative electrode) and is typically applied for 20-30 minutes. The exact mechanism of action of tDCS is not completely understood, but it is thought to modify the excitability of neurons

in the targeted area of the brain. Motor training usually promotes activity-dependent plasticity (33,36,83,177).

tSCS is a method for potentially activating spinal cord circuitry through electrodes placed on the skin over the vertebral column (36,39,177). Its objective is to activate residual neural networks in the spinal cord that are inaccessible after SCI through the tonic activation of afferent fibres from the posterior roots of the spinal cord (29,125–128).

FES is a technique that uses bursts of short electric pulses (pulse width 0–250 msec and amplitude 10–150 mA) to generate muscle contraction by stimulating muscles with the aim of restoring or improving specific functional abilities in individuals with neurological or musculoskeletal impairments (188,189). Simultaneously, a number of muscle groups are stimulated to coordinate the movement of functional activities such as grasping, releasing, and walking (188,190,191). The key element for achieving synergistic activity in muscles is the appropriate sequencing of bursts of electrical pulses (189). The most common current application uses surface electrodes in the vicinity of the motor point of the muscles involved in functional movement of the upper limb to restore hand functionality (188,190).

TENS is applied through surface electrodes on the skin, which activate nerves through low frequencies (<10 Hz) to produce muscle contraction or high frequencies (>50 Hz) to produce paraesthesia without muscle contraction (191). TENS is a treatment that is traditionally used for pain management, but recent studies have shown that it can improve hand motor function and performance (191).

NMES is a technique that generates muscle contraction by creating an electrical field near motor axons of peripheral nerves, which depolarizes the axonal membranes and stimulates action potentials, leading to muscle contractions (191). This technique can be applied transcutaneously with surface electrodes positioned over the target muscles, percutaneously with intramuscular electrodes that are connected to an external simulator, or subcutaneously with an implanted simulator (191). NMES can restore motor function in individuals who have muscle weakness or paralysis. When combined with functional task practice, it is thought to improve recovery by promoting adaptive neuroplasticity (191).

The noninvasive nature, affordability, and clinical accessibility of these techniques make them attractive treatment options for promoting motor and functional recovery of the upper extremities in individuals following cSCI. Although neuromodulation techniques have been found to be useful for preventing neuronal dysfunction following SCI, the mechanisms of neural circuit reconstruction remain unknown, and there are a wide variety of intervention protocols. The aim of this systematic review is to provide updated information on the different application protocols, measurement of results, adverse effects and therapeutic effects of noninvasive electromagnetic neuromodulation techniques for restoring upper limb functionality and motor function in people with cSCI.

## **2. Materials and Methods**

### *2.1. Search Strategy*

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines were used to structure the search protocol. Four authors reviewed the titles and abstracts, excluding studies that did not meet the established exclusion criteria, before reading the full texts of the selected articles. The search was conducted between September and December 2023 using the Cochrane Library, PubMed, and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) electronic databases. To obtain the required information, we used the medical subject headings (MeSH) terms "spinal cord injuries", "upper limb", "transcranial magnetic stimulation", "transcranial direct current stimulation", "spinal cord stimulation", and "transcutaneous electrical nerve stimulation", as well as the free terms "functional electrical stimulation", "neuromuscular stimulation", "transcutaneous spinal cord stimulation" and "sensory stimulation" combined with Boolean operators "AND" and "OR". The search was limited to English- and Spanish-language human studies.

## 2.2. Study selection procedure

Using the PICOS structure, we established the following inclusion criteria: (i) more than 18 years old with cSCI; (ii) noninvasive electrical or magnetic neuromodulation of central or peripheral nervous system intervention; (iii) evaluation of motor function and/or functionality of the upper limb; and (iv) randomized controlled clinical trials or those with a crossover design. Articles with the following criteria were excluded: (i) intervention applied that combined two or more types of stimulation and (ii) intervention applied after a tendon and nerve transfer.

## 2.3. Assessment of Methodological Quality

The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale (180) was used to assess the methodological quality of the included studies. There are a total of 11 items that are answered with a “yes” (score=1) or “no” (score=0). Item 1 refers to the external validity of the study and is not used to calculate the final score. Items 2-9 refer to internal validity, with items 10 and 11 indicating whether the statistical information provided by the authors allows for an adequate interpretation of the results. The total score ranges from 0-10 points, in which higher scores represent better methodological quality: high quality, a score equal to greater than 7; moderate quality, a score of 5-6; and poor quality, a score of 4 or less (180). The scores were obtained from the PEDro website for all trials, except ten, which were scored by the authors because they were not specified.

## 2.4. Data Extraction and Statistical Analysis

All the data was extracted from the studies included by four different authors. The following descriptive data was extracted: authors, publication year, study design, number of subjects in each experimental group, subject clinical and demographic characteristics, intervention characteristics (type, frequency and duration of the sessions, stimulation parameters and total duration of the intervention), and outcome measures related to the functionality and motor function of the upper extremities. Meta-analysis calculations were performed using Review Manager Software (version 5.4). Motor function and functionality outcomes were extracted from each study to determine the mean and standard deviation of the change in post-intervention scores, adjusted for the baseline score for each group (95% confidence interval). The data extracted is expressed as the mean difference.

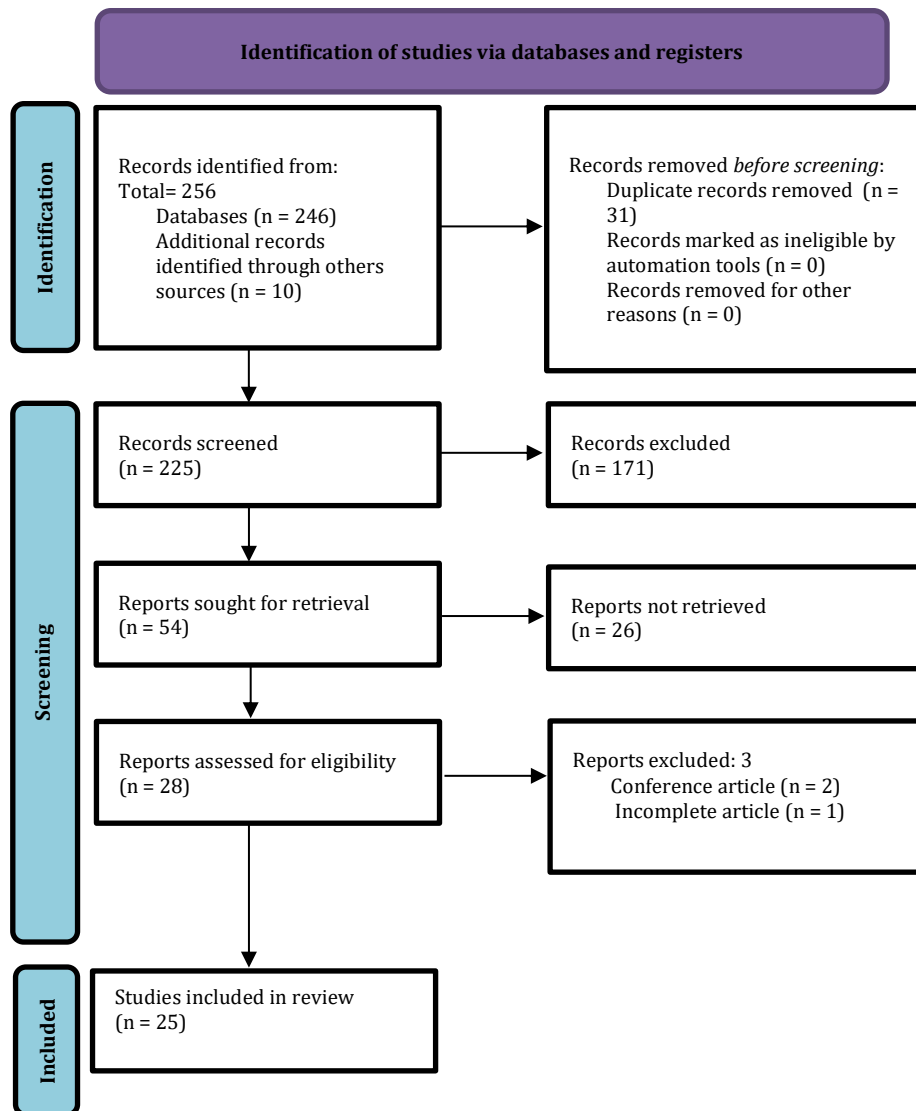
Statistical heterogeneity was quantified using the  $I^2$  statistic, where an  $I^2 > 75\%$  was considered to indicate excessive heterogeneity. A fixed-effects model was used to pool data if the  $I^2$  was less than 50%, and a random-effects model was used if the  $I^2$  was between 50 and 75%. Effect sizes were interpreted using Cohen's guidelines (0.2=small effect, 0.5=moderate effect, 0.8=large effect, > 0.8=very large effect).

## 3. Results

### 3.1. Study selection and characteristics

A total of 246 eligible studies were identified after searching the databases and 10 from other sources.

After eliminating 31 duplicates and 225 articles screened, 28 were chosen for full-text screening, 25 were included in the systematic review. The study selection process is shown in Figure 1.



**Figure 1. PRISMA flow diagram of the systematic review process**

Among the 25 included studies, 7 (28%) were crossover studies, and 18 (72%) were randomized controlled trials. Four studies focused on TMS, 4 on tDSC, 2 on tSCS, 10 on FES, 4 on TENS and 1 on NMS.



The study design and subject characteristics of the included studies are detailed in Table 1.

Study	Design	Intervention groups	N° subjects per group	Level and AIS	Time since injury mean (SD) and/or range	Age mean (s.d) or range	PeDro Scale
<b>TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)</b>							
Gharooni et al., 2018	Crossover	EG: active iTBS CG: sham iTBS	10	C3-C6, AIS B-D	11.40 (14.96) mo, range = 3 -46 mo	46.80 (12.50) yrs, range =29-70 yrs	6
Kuppuswamy et al., 2011	Crossover	EG: active rTMS CG: sham rTMS	15	C2, C4-C8, AIS A-D	116.7 (90.3) mo, range = 3-343 mo	39.7 (9.8) yrs, range =26-59 yrs	5
Gomes-Osma and Field-Fote, 2015	Crossover	EG: active rTMS+RTP CG: sham rTMS+RTP	11	C6 (median), AIS C-D	6.6 (8.2) yrs, range=1-14 yrs	46.7 (12.0) yrs, range= 34-58 yrs	9
Belci et al., 2004	Crossover	EG: active rTMS CG: sham rTMS	4	C5, AIS D	5.7 (3.2) yrs, range=1-8 yrs	43.7 (13.3) yrs, range= 26-54 yrs	6
<b>TDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)</b>							
Yozbatiran et al., 2016	RCT	EG: active tDCS + R-AAT CG: sham tDCS + R-AAT	EG: 4 CG: 4	EG: C3-C6, ASIA C, D CG: C3-C7 ASIA C, D	EG: 25.2 (10.4) mo; range =7-48 mo GC: 141.2 (48.2) mo; range = 47-244 mo	EG: 49.7 (10.8) yrs; range = 36-62 yrs GC: 55.7 (5.9) yrs; range = 50-63 yrs	9
Potter-Baker et al., 2017	RCT	EG: active tDCS+MP CG: sham tDCS+MP	EG: 4 CG: 4	EG: C2, C4-C6, AIS B, D CG: C3-C5, AIS B, D	EG: 54.5 (15.4) mo; range=30-98 mo GC: 164 (76.8) mo; range=21-372 mo	EG: 52 (1.6) yrs; range= 48-56 yrs CG: 55 (2.4) yrs; range=51-62 yrs	5
Cortes et al., 2017	Crossover	EG: 1 mA active tDCS;	11	C5-C7, AIS B-D	8.18 (5.74) yrs; range=6-22 yrs;	44.9 (12.9) yrs; range=21-63 yrs	6

		2mA active tDCs CG: sham tDCS					
Murray et al., 2015	Crossover	EG: 1 mA active tDCS; 2mA active DCs CG: sham tDCS	9	C4-C6, AIS B, C	70.2 (32.4) mo; range= 9-126 mo	40.8 (14.2) yrs, range=20-56 yrs	6
<b>TSCS (Transcutaneous Spinal Cord Stimulation)</b>							
Inanici et al., 2021	Crossover	EG: tSCS+ hand training CG: hand training	6	C3 and C5, AIS B-D	4.6 (3.8) yrs, range =1.5-12 yrs	42.7 (14.2) yrs, range =28-62 yrs	4
Garcia-Alén et al., 2023	RCT	EG: tSCS+R-AAT CG: R-AAT	21	EG: C3-C7, AIS A-D CG: C4-C7, T1, AIS A-D	EG: 5.5 (2.1) mo, range = 3-10 mo CG: 5.2 (2.2) mo, range = 2-9 mo	EG: 37.4 (13.3) yrs, range = 21-60 yrs CG: 38 (16.4) yrs, range = 18-70 yrs	5
<b>FES (Functional Electrical Stimulation)</b>							
Zoghi & Galea, 2018	Multicenter RCT	EG: FES + ReJoy CG: usual care	EG: 3 CG: 4	EG: C4, AIS A, D CG: C4, C6-C7, AIS B-D	EG: Unknown CG: Unknown	EG: Unknown CG: Unknown	1
Glinsky et al., 2009	RCT	EG: active FES + resistance training EC: sham FES + resistance training	EG: 32 CG: 32	EG: C4-C7, AIS complete and incomplete CG: C4-C7, AIS complete and incomplete	EG: range =4-16 mo CG: range=4-16 mo	EG: 38 (16) yrs, CG: 38 (16) yrs,	9
Kolmeyer et al., 1996	RCT	EG: FES, Biofeedback, FES+ Biofeedback	EG: FES: 10; Biofeedback: 13; FES+ Biofeedback:	FES: C4-C6, AIS complete and incomplete	FES: 3.2 (0.9) weeks Biofeedback: 2.8 (0.8) weeks	FES: 32 (13) yrs Biofeedback: 38 (15) yrs	4

		CG: conventional therapy	11; CG: 10	Biofeedback: C4-C6, AIS complete and incomplete FES+ Biofeedback: C4-C6, AIS complete and incomplete CG: C4-C6, AIS complete and incomplete	FES+ Biofeedback: 2.8 (0.8) weeks CG: 3.0 (0.9) weeks	FES+ Biofeedback: 42 (15) yrs CG: 43 (18) yrs	
Popovic, 2006	RCT	EG: FES + repetitive grasping exercises CG: COT	EG: 12 CG: 9	EG: C4-C7, AIS A-D CG: C3-C7, AIS A-D	EG: 48.5 (38.2) days, range=15-142 days CG: 76.2 (7.5) days, range=15-243 days	EG: 34 (15.16) yrs, range=16-65 yrs CG: 53.2 (13.6) yrs, range = 24-70 yrs	3
Kapadia, 2013	RCT	EG: FES+ functional patterns CG: COT	EG: 5 CG: 3	EG: C4-C6, AIS B; 3 of them don't know CG: C4-C6, ASIA B	EG: not well specified CG: not well specified	EG: not well specified CG: not well specified	2
Popovic et al., 2011	RCT	EG: FES+COT CG: COT	EG: 9 CG: 12	EG: C4-C7, AIS B-D CG: C4-C6, AIS B-C	EG: 59.4 (31.8) days range = 33-134 days CG: 56.8 (24.7) days range= 22-102 days	EG: 41.5 (17.4) yrs range = 18-66 yrs CG: 44.9 (16.4) yrs range = 20-65 yrs	6
Kapadia et al., 2011	RCT	EG: FES+ ADL's CG: COT	EG: 10 CG: 12	EG: C4-C7 CG: C4-C7	EG: 69.9 (14.11) days, range = 22-164 days CG: 58.33 (6.55) days, range = 22-102 days	EG: 43.2 (5.45) yrs CG: 44.75 (4.72) yrs	3

Kapadia, 2014	RCT	EG: FES+COT CG: COT1, COT2	EG: 10 CG: COT1= 5, COT2= 12	EG: C3-C6, AIS CG: COT1=C3-C4, AIS COT2=C4-C6, AIS	EG: 69.9 days CG: COT1= 43.6 days, COT2= 58.3 days	EG: 43.2 yrs CG: COT1= 60.8 years, COT2 =44.75 yrs	7
Harvey et al., 2017	Multicentr e RCT	EG: FES + functional tasks (computer games) CG: usual care	EG: 37 CG: 33	EG: AIS A-D CG: AIS A-D	EG: 81 days, range = 45-110 days CG: 62 days, range= 45-110 days	EG: 81 yrs, range = 23-45 yrs CG: 29 yrs, range= 22-53 yrs	8
Anderson et al., 2022	Multicentr e RCT	EG: FES + intensive task-specific hand- training program (computer games) CG: CT	EG: 27 CG: 24	EG: C4-C6, AIS B- D CG: C4-C7, AIS B- D	EG: 23.7 (12.9, 36.6) CG: 17.6 (7.4, 27.8)	EG: 40.0 (18.0), range= 22-58 yrs CG: 46.7 (17.2), range= 29-63 yrs	8
<b>TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)</b>							
Beekhuizen K. and Fiedl-Fote E., 2005	RCT	EG: MP+TENS CG: MP	EG: 5 CG: 5	EG: C5-C7, AIS C, D CG: C5-C6, AIS C, D	EG: 29.6 (12.2) mo range = 12-43 mo GC: 58.6 (56.1) mo range= 12-154 mo	EG: 32.6 (8.0) yrs, range=22-39 yrs; GC: 45 (10.3) yrs, range= 37-63 yrs	3
Beekhuizen K. and Fiedl-Fote E., 2008	RCT	EG: MP+TENS, MP, TENS CG: continue their typical daily routines	EG: MP+TENS : 6; MP: 6; TENS: 6 CG: 6	MP+TENS: C5-C7, AIS C, D MP: C4-C7, AIS C, D TENS: C5-C7, AIS C, D GC: C5-C7, AIS C, D	MP+SS: 66.8 (97.1) mo range= 12-264 mo MP: 47.5 (52.9) mo range= 12-153 mo SS: 72.2 (47.3) mo range= 12-120 mo GC: 82.7 (78.8) mo range= 32-240 mo	MP+SS: 47.8 (20.0) yrs range= 22-70 yrs MP: 34.7 (14.9) yrs range= 21-64 yrs SS: 34.5 (14.9) yrs range= 19-56 yrs GC: 35.0 (6.8) yrs range= 24-41 yrs	4
Gomes- Osman et al., 2017	RCT	EG: FTP+TENS, TENS	EG: FTP+TEN	FTP+TENS: C5-C8, AIS B, C	FTP+TENS: 13.7 (12.9) yrs	FTP+TENS: 42.4 (13.5) yrs	5

		CG: conventional exercise training	S: 14; TENS: 13 CG: 10	TENS: C4-C7, AIS A-D CG: C5-C7, AIS C, D	TENS: 6.5 (9.0) yrs CG: 4.0 (3.8) yrs	TENS: 34.2 (16.4) yrs CG: 36.6 (13.2) yrs	
Nasser et al., 2019	RCT	EG: MP, MP+TENS CG: conventional rehabilitation	EG: MP: 10; MP+TENS : 10 CG: 5	MP: C5-C7, AIS C, D MP+TENS: C5-C7, AIS C, D CG: C5-C7, AIS C, D	MP: 21.8 (19.07), mo range=8-72 mo MP+TENS: 24.1 (22.07) mo, range=6.84 mo CG: 18 (12.19) mo, range=7-36 mo	MP: 33.2 (6.14), yrs range=25-45 yrs MP+TENS: 38.7 (12.09) yrs, range=24-60 yrs CG: 33.4 (7.09) yrs, range=25-41 yrs	5

#### Neuromuscular Stimulation (NMS)

Needham-Shropshire et al., 2016	RCT	EG: NMS+ergometry , 4 x of NMS+ergometry & 4x ergometry CG: ergometry	EG: NMS+ergometry: 12; 4 x NMS+ergometry & 4xergometry: 11 CG: Ergometry: 11	Not available	EG: NMS+ergometry: 6 yrs 4 x NMS+ergometry & 4xergometry: 9 yrs Ergometry: 4 yrs	EG: NMS+ergometry : 24 yrs 4 x NMS+ergometry & 4xergometry: 22 yrs Ergometry: 24 yrs	2
---------------------------------	-----	--	--	---------------	--	--	---

\* Maximal score of the PEDRO: 10 points (0=worse, 10=excellent). TMS: Transcranial Magnetic Stimulation; EG: Experimental Group; CG: Control Group; SD: standard deviation, mo: months; yrs: years; RCT: Randomized Controlled Trial; tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation; R-AAT: Robot-Assisted Arm Training; MP: Massive Practice; tSCS: Transcutaneous Spinal Cord Stimulation; FES: Functional Electrical Stimulation; COT: Conventional Occupational Therapy; TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; FTP: Functional Task Practice; NMS: Neuromuscular Stimulation.

### 3.2. Effect of interventions

The intervention characteristics of the included studies are detailed in Table 2.

**Table 2. Intervention characteristics of the studies included in the systematic review**

Study	Intervention duration	Frequency sessions	Duration of each session	Type of interventions	Functionality and motor function outcome measurements
<b>TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)</b>					
Gharooni et al., 2018	2 weeks, 10 sessions	5x/week	Not available	<p><b>Active iTBS:</b> coil over M1 of hand. 3 stimuli at 50 Hz repeated at 200ms intervals for 2 s. Intertrain interval of 8 s, repeated 20 times for a total of 600 pulses in 200 s. Intensity at 80% RMT</p> <p><b>Sham iTBS:</b> coil rotated 90° about its vertical midline.</p>	<p>UEMS</p> <p>SCIM</p>
Kuppuswamy et al., 2011	1 week, 5 sessions	5x/week	15 min	<p><b>Active rTMS:</b> coil over the lowest threshold spot for eliciting a MEP in FDI, thenar eminence or ECR. 5 Hz as 2 trains separated by 8 s for 15 min. Intensity at 80% of the AMT.</p> <p><b>Sham rTMS:</b> 5% of real stimulator output.</p>	<p>UEMS</p> <p>ARAT</p> <p>NHPT</p>
Gomes-Osman and Field-Fote, 2015	3 days, 3 sessions	Not available	Not available	<p><b>Active rTMS:</b> coil over thenar muscles, hemisphere contralateral to the weaker hand. 10 Hz, 800 pulses distributed in 2 seconds trains of 40 pulses, inter-train interval of 30 seconds during subjects practiced a fine motor task. Intensity at 80% of biceps RMT.</p>	<p>JTHFT</p> <p>Pinch strength</p> <p>Grasp strength</p>

				<b>Sham rTMS:</b> using a previously validated approach that mimics the experience of the real rTMS	
Belci et al., 2004	1 week, 5 sessions	5x/week	1h	<b>Active rTMS:</b> coil over the left motor cortex. 0,1 Hz, double pulses separated by 100 ms (10 Hz), 10 s interval. Intensity 90% MEPs hand muscles. <b>Sham rTMS:</b> coil over the occipital cortex, 360 doublet pulses	AIS NHPT
<b>tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)</b>					
Yozbatiran et al., 2016	10 sessions	Unknown	20 min tDCS 60 min MAHI-Exo II trainig	<b>Active tDCS:</b> anode on C3/C4 contralateral to the targeted arm, cathode over contralateral supraorbital area. 20 min, 2 mA anodal direct current. <b>Sham tDCS:</b> first 30 s the current was ramped up to 2mA and during last 30 s ramped down. <b>MAHI-Exo II:</b> repetitive movement training.	JTHFT MAL UEMS
Potter-Baker et al., 2018	2 weeks, 10 sessions	5x/week	2 h	<b>Active tDCS:</b> anode over M1 of more weaker muscle of upper limb, cathode over the contralateral supraorbital region. 2 mA during the first 30 min of the first hour of MP training + the first 30 min of the second hour of MP training <b>Sham tDCS:</b> "sham setting". <b>MP:</b> training program was individualized based on their deficit.	MMT UEMS ARAT NHPT
Cortes et al., 2017	1 session	Unknown	20 min	<b>Active tDCS:</b> anode on C3/C4 contralateral to the test hand, cathode over the contralateral supraorbital area. 20 min, 1° 2 mA. <b>Sham tDCS:</b> 30 s ramp up at the beginning	Hand robot evaluation: mean velocity, peak velocity smoothness and duration of the movement

				and ramp down at the end of the stimulation.	BBT
Murray et al., 2015	1 session	Unknown -	20 min	<b>Active tDCS:</b> anode over M1 (right ECR), cathode contralateral supraorbital area. 20 min, 1° 2 mA. <b>Sham tDCS:</b> 20 min, short ramp up/down event at the beginning and end of the stimulation period without any current between the 2 events.	MVC
<b>tSCS (Transcutaneous Spinal Cord Stimulation)</b>					
Inanici et al., 2021	1 month, 12 sessions	3x/week	2 h	<b>tcSCS:</b> 2 cathodes at level of the lesion and below, 2 anodes at anterior superior iliac spine. Biphasic or monophasic, 1ms pulse, 30 Hz (10KHz), 40-90mA, intensity adjusted on subjects feedback. <b>Intensive functional task training:</b> 1-2 exercises of each category: unimanual and bimanual activities of gross upper limb movements, isolated finger movements, bimanual task performance and simple and complex pinch.	GRASSP UEMS Lateral pinch force SCIM
García-Alén et al., 2023	2 weeks, 8 sessions	4x/week	1 h	<b>tSCS:</b> cathodes at C3-C4 and C6-C7, 2 anodes at anterior superior iliac spine. Biphasic, 1msec pulse, 30 Hz, at intensity of 90% rest motor threshold of APB. <b>Armeo Power:</b> 6 exercises for each upper limb: 4 exercises for f open/close hand, 2 exercises for reaching and grasping.	MVC (cylindrical grasp, lateral and tip to tip pinch) UEMS GRASSP SCIM
<b>FES (Functional Electrical Stimulation)</b>					



Zoghi & Galea, 2018	8 weeks, 40 sessions	5x/week	Unknown	<p><b>FES:</b> forearm and wrist muscles. Biphasic, 200 <math>\mu</math>s pulse, 50 Hz.</p> <p><b>ReJoyce:</b> hand tasks (reaching, grasping, manipulating, pulling, rotation and releasing).</p>	ARAT GRASSP
Glinsky et al., 2009	8 weeks, 24 sessions	3x/week	Unknown	<p><b>Active FES:</b> wrist muscles. 6:6 s on:off ratio, 0,3 ms pulse, 50 Hz, 70 mA or the maximum intensity tolerated.</p> <p><b>Sham FES:</b> radial and ulnar styloid process. 1 Hz, 6:6 s on:off ratio, 1 mA.</p> <p><b>Resistance training:</b> 6 sets of 10 repetitions (wrist extension or wrist flexion) with 1-3 min rest between sets. Load was initially set prior to training using one set of 10 repetitions and increased according to the principles of progressive resistance training.</p>	MVC
Kolmeyer et al., 1996	5-6 weeks, 25-30 sessions	5x/week	20-40 min	<p><b>FES:</b> wrist extensors. 8:8 s on:off ratio and ramp up/down times 2 s, 0,3 ms pulse, cyclic stimulation, 20 Hz, intensity adjusted to an appropriate level or tolerance.</p> <p><b>Biofeedback:</b> observe the EMG of their wrist extensors on a video display screen and listen to audio feedback, while subject attempt to active their wrist extensors.</p> <p><b>Conventional treatment:</b> passive range of motion, orthotic intervention, strengthening, functional activities.</p>	MMT Function score evaluation (evaluation of four graded self feeding abilities)
Popovic, 2006	12 weeks, 60 sessions	5 x/week	45 min	<p><b>FES:</b> muscles could be stimulated using surface FES technology and which combination of muscle contractions generated the palmar and/or the lateral grasp. Balanced, Biphasic, 250 <math>\mu</math>s pulse, 20-70 Hz, 8-50 mA.</p>	FIM SCIM REL test

				<b>COT:</b> muscle facilitation exercises, task specific, repetitive functional training, strengthening and motor control training, stretching exercises, ADL's, caregiver training.	
Kapadia, 2013	13-16 weeks, 39 sessions	3x/week	1 h	<b>FES:</b> FCR, FCU, ECR, ECU, FD, ED, thumb abductors, thumb flexors, thumb oppositors. Biphasic, 250 µs pulse, 40 Hz, 8-50 mA. <b>COT:</b> muscle facilitation exercises, task specific, repetitive functional training, strengthening and motor control training, stretching exercise, electromuscular stimulation, ADL's, caregiver training.	TRI-HFT GRASSP FIM SCIM
<u>Popovic et al., 2011</u>	8 weeks, 40 sessions	5x/week	2 h	<b>FES:</b> FCR, FCU, ECR, ECU, FD, ED, ECU, thumb abductors, thumb flexors, thumb oppositors. Balanced, biphasic, 250 µs pulse, 40 Hz, 8-50mA. <b>ADL'S</b> <b>COT:</b> muscle facilitation exercises, task specific, repetitive functional training, strengthening and motor control training, stretching exercises, electrical stimulation for muscle strengthening, ADL's, caregiver training	FIM SCIM TRI-HFT
Kapadia et al., 2011	8 weeks, 40 sessions	5x/week	1 h	<b>FES:</b> ADL's + FES. Balanced, biphasic, 250 µs pulse, 40 Hz, 8-50mA. <b>COT:</b> strengthening and stretching exercises, ADLs.	FIM SCIM TRI-HFT
Kapadia, 2014	COT 1: 12 weeks, 60 sessions COT 2: 8 weeks, 80	COT 1: 5x/week COT 2: 2 times per day,	COT 1: 1 h COT 2: 2 h COT+FES: 1 h COT +	<b>FES:</b> ECR, ECU, FCR, FCU, FD, ED, thumb abductors, thumb flexors, thumb oppositors. Balanced, biphasic, 250 µs pulse, 40 Hz, 8-50	FIM SCIM

	sessions COT+FES: 8 weeks, 40 sessions	5x/week COT+FES: 5x/week	1 h FES	mA. ADL's + FES. <b>COT:</b> strengthening and stretching exercises, ADLs, muscle facilitation exercises, task specific, repetitive functional training, electrical stimulation and caregiver training	
Harvey et al., 2017	8 weeks, 40 sessions	5x/week	1 h	<b>FES:</b> any or all of the muscles that facilitate opening or closing hand. Biphasic, 200 $\mu$ s pulse, 50 Hz. <b>Intensive task-specific hand-training program:</b> reaching, grasping, manipulating, pulling, rotating and releasing (computer games) <b>Usual care:</b> physiotherapy, vocational, recreational and occupational therapy	ARAT GRASSP CUE SCIM
Anderson et al., 2022	14 weeks, 36-40 sessions	3-5x/week	1h	<b>FES:</b> movement's patterns (palmar grasp, lateral pinch grasp, pinch grasp, lumbrical grasp, tripod grasp, side reach with finger extension, forward reach and grasp, and hand to mouth). Parameters were selected from pre- programmed stimulation protocols. <b>CT:</b> reach or prehension movements, bilateral task-specific movements, range of motion and mobilization of joints, splinting, sensorimotor stimulation, electrical stimulation and reduction of edema	SCIM III TRI-HFT GRASPP
<b>TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)</b>					
Beekhuizen K. and Fiedl-Fote E., 2005	3 weeks, 15 sessions	5x/week	2 h	<b>TENS:</b> anode at wrist, cathode at 2 cm. 1 Hz, each train consists of 5 single pulses, 1ms, 10 Hz, intensity compound muscle action potentials from the APB.	Pinch grip force WMFT JHFT

				<p><b>MP:</b> repetition of tasks in each of 5 categories: gross upper limb movement, grip, grip with rotation, pinch and pinch with rotation. Each category has 10 tasks, 25 min in each the next category.</p>	
Beekhuizen K. and Fiedl-Fote E., 2008	3 weeks, 15 sessions	5x/week	2 h	<p><b>TENS:</b> anode at wrist, cathode at 2 cm. Trains of electric stimulation (10 Hz; on/off duty cycle, 500/500ms; 1ms pulse) at 1 Hz. Intensity adjusted to elicit a visible twitch of the thumb muscles, reduced it to a level at which no visible twitch was observe</p> <p><b>MP:</b> repetitive practice of tasks in each of 5 categories: gross upper limb movement, grip, grip with rotation, pinch and pinch with rotation. Each category had 14 specific tasks, 25 min before moving on to the next category.</p>	<p>JTHFT WMFT Pinch grip force</p>
Gomes- Osman et al., 2017	4 weeks, at least 17 sessions	5x/week	2 h	<p><b>TENS:</b> bilaterally, electrodes placed on the volar aspect of each wrist targeting the median nerve. 10 Hz, 1 ms pulse duration, on/off duty cycle 500ms/500ms. Stimulation intensity was increased to an intensity at which a muscle twitch could be observed in the thumb, and then decreased below this level for the remainder of the session</p> <p><b>FTP:</b> practice 6 categories of bimanual activities, 20 min each category (independent finger movement, precision grip, pinch with object manipulation, power grip, complex power grip, finger isolation, whole arm movement).</p>	<p>Pinch force Cylindrical grasp force</p>

Nasser et al., 2019	3 weeks, 15 sessions	5x/week	2 h	<p><b>TENS:</b> anode at the wrist, cathode 2 cm proximal to it. 1 Hz, each train consisted of 5 single pulses at 1 ms duration delivered at 10 Hz with stimulus intensity just below that which evoked an observable twitch in any of the muscles innervated by the median nerve.</p> <p><b>MP:</b> repetition of tasks in each of 5 categories (gross upper limb movement, grip, grip with rotation, pinch, pinch with rotation). Performed the tasks within each category for 25 min</p>	<p>EMS</p> <p>Pinch grip force</p> <p>WMFT</p> <p>JTHFT</p>
<b>NMS (Neuromuscular Stimulation)</b>					
Needham-Shropshire et al., 2016	8 weeks, 24 sessions	3x/week	Unknown	<p><b>NMS:</b> proximal electrode near motor point of triceps, other at 5 cm, 250 <math>\mu</math>s pulse, 50 Hz, intensity adjusted at optimal contraction of triceps, during 10 min.</p> <p><b>Arm ergometer exercise:</b> 4 or 5 min exercise intervals of cranking with 3 min rest periods between intervals. Speed of the flywheel at 60 RPM for each period of exercise. Resistance adjusted for each subject.</p>	<p>Manual muscle test (ASIA motor): Biceps, triceps, wrist flexors and extensors</p>

\* TMS: Transcranial Magnetic Stimulation; iTBS: Theta-Burst Stimulation; RMT: Rest Motor Threshold; UEMS: Upper Extremity Motor Score; SCIM: Spinal Cord Independence Measure; rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; RTP: Repetitive Task Practice; MEP: Motor Evoked Potential; FDI: First Dorsal Interosseous; ECR: Extensor Carpo Radial; AMT: Active Motor Threshold; ARAT: Action Research Arm Test; NHPT: Nine Hole Pegboard Test; tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation; JTHFT: Jebson Taylor Hand Function Test; MAL: Motor Activity Log; MP: Massive Practice; MMT: Manual Muscle Test; BBT: Box and Block Test; MVC: Maximal Voluntary Contraction; tSCS: Transcutaneous Spinal Cord Stimulation; GRASSP: Graded Redefined Assessment of Strength, Sensibility, and Prehension; APB: Abductor Pollicis Brevis; FES: Functional Electrical Stimulation; BMCA: Brain Motor Control Assessment; EMG: Electromyography; ADL's: Activities of Daily Living; FIM: Functional Ind; CT: Conventional Therapy; SCI-QOL: Spinal Cord Injury-Quality of Life.

### **3.1. Transcranial magnetic stimulation (TMS)**

Four crossover studies reported the effect of TMS for upper limb (UL) (192–195). The sample sizes were 4 and 15 subjects. The subjects were between 26–70 years old and affected by a cSCI with AIS of A to D at C2 to C8 and 3 to 343 months since injury. From 3 to 10 sessions were applied with a frequency of 5 days per week. Only the Kuppusway et al. and Belci et al. studies specified session's duration, 15 min and 1h, respectively. The four studies compared the effects of active and sham conditions. Sham conditions involved rotating the coil 90° to ensure no brain stimulation (192), delivering only 5% of the real stimulator output (193) or positioning the coil over the occipital cortex (194). All the studies applied the stimulation over hand representation in motorocortex (192) (lowest threshold spot in FDI, ECR or thenar eminence (193); left motorcortex (194) or hemisphere contralateral to the weaker hand (195). rTMS was delivered different among the studies: 3 stimuli in 200 ms with intervals of 2s at 50 Hz (192); 2 trains with intervals of 8 s for 15 min at 5Hz (193); double pulses separated by 100 ms (10 Hz) at a frequency of 0.1 Hz (10 s interval) (194) or 800 pulses distributed in trains of 40 pulses in 2 sec with an inter-train of 30 seconds at 19 Hz (195). Intensity was adjusted at 80% rest motor threshold (RMT) (192), active motor threshold (AMT) FDI, ECR or thenar eminence (193), 90% MEPs in hand muscles (194), 80% RMT biceps (195). Only one study reported headache after intervention in one subject (195).

Upper limb (UL) motor function was evaluated by the Upper Extremity Motor Score (UEMS) except Gomes-Osman and Field-Fote that only evaluated pinch and grip force. Evaluation of functional outcomes varied among the studies. Gharroni et al. evaluated independence in ADLs by the SCIM (192), the other studies evaluated UL functionality by the Action Research Arm Test (ARAT) (193), Nine Hole Peg Test (NHPT) (193,194) and JTHFT (195).

For motor function, only one study showed significantly improvements in UEMS score (194) after active rTMS, but the results were not significantly when compared with sham group. Gomes-Osman and Field Fote demonstrated significantly improvements in grasp, but no differences compare with sham group (195). Respect to functionality, significantly improvements was demonstrated in ARAT and JTHFT test after active rTMs but no significantly differences were found compared to the sham group. Finally, Gharroni et al. showed no significant differences in the SCIM score in both groups (192).

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed moderate quality, with an average of 6.5 points on the PEDro scale. The meta-analysis could not be completed because of the lack of motor function data (193,194) and a lack of the common evaluation functional tests (192–195).

### **3.2. Transcranial direct cortical stimulation (tDCS)**

Two RCTs and 2 crossover studies reported the effect of tDCS on UL (196–199). The sample sizes of the crossover studies were 11 and 9 subjects, respectively, while the RCT sample sizes were 4 subjects in each group. The subjects ranged from 20 to 63 years old; had a cSCI with AIS of B, C or D at levels C3 to C7; and were 7 to 372 months since injury. One study combined tDCS with robotic-assisted training (198), another combined tDCS with massive amounts of practice (196), and the other two applied tDCS alone (198,199). The number of sessions ranged from 3 to 10, with duration of 20 min per session, and the sessions were distributed in 1–5 sessions per week. The localization of the anode electrode was C3/C4 in the M1 region contralateral to the target arm, except for one study in which the anode electrode was applied in the weakest muscle below the level injury (196). The cathode electrode was placed over the contralateral supraorbital area. The intensity was set at 2 mA, and two studies added one additional condition with 1 mA (198,199). Sham conditions were performed with a short ramp-up/ramp-down event at the beginning and end of the stimulation period without any current between the 2 events. Murray et al. and Yozbatiran et al. specified tingling, skin redness, sleepiness (197), headache and itching under the electrode as

adverse effects (199). All these symptoms disappeared soon after the cessation of the intervention and ranged from mild to moderate in severity.

There was no standardization in the outcome measures used, with studies using different scales for UL functionality: box and block test (BBT), motor activity log (MAL), Jebsen-Taylor hand function test (JTHFT), ARAT and NHPT. For UL motor function, the maximal voluntary contraction (MVC) test and manual muscle test (MMT) were used.

Only one study showed significant improvements in UL functionality compared with sham group (197). Potter-Baker et al., showed significantly improvements in both groups for UEMS, ARAT and NHPT without difference between groups (196). Finally, Murray et al. and Cortes et al. didn't report any change for MVC and BBT in any condition, respectively (198,199).

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed moderate quality, with an average of 6.5 points on the PEDro scale. The meta-analysis could not be completed because of the lack of motor function information (196,197) and a lack of the common evaluations of functional tests (196–198).

### **3.3. Transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS)**

Only two crossover studies have investigated the effect of tSCSs on UL (200,201). Between 6 and 21 cSCI subjects were studied, ranging from 18 to 70 years old, with AIS A/B/C/D at C3 to T1. The time since injury was between 1.5 and 12 years in one study (201) and between 3 and 10 months in the other study (200). In both studies, tSCS combined with intensive functional task training and robotic exoskeletons was applied in the intervention group. tSCS was applied by 2 cathode electrodes over the level and below the lesion (201) or C3-C4 and C6-C7 (200) and 2 anode electrodes over the iliac crest. tSCS was applied by a biphasic or monophasic waveform with a 1 ms pulse and a frequency of 30 Hz (10 kHz). The intensity was adjusted according to the facilitation of manipulation (201) or 90% of the threshold of abductor pollicis brevis (APB) (200). Some adverse effects were reported during tSCS, such as worsening of spasticity in the upper limb, nausea, cough, increased tingling sensation in the lower limb, and dysreflexia during stimulation, which ceased when tSCS was stopped (200).

GRASP, SCIM III and BBT were used to evaluate functionality, UEMS motor function, and grip and pinch force. The BBT was also used for functionality assessment.

The results demonstrated that a combination of tSCS and UL training improved significantly for UL strength, prehension ability and pinch force significantly when compared with UL training alone (200,201). Also, all the subjects improved by up 8 points in UEMS score at the end of tSCS with UL training compared to 2 points or less following UL training alone (201). In the case of SCIM self-care domain improved by 1 to 4 points for each participant following tSCS and UL training (201). García-Alén et al. demonstrated that only the intervention group improved significantly in lateral pinch force but the change score was not significantly between groups (200).

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed moderate quality, with an average of 4.5 points on the PEDro scale. The meta-analysis could not be completed because only two RCTs were included.

### **3.4. Functional Electric Stimulation (FES)**

Ten RCTs investigated the effect of FES on UL (202–211). The control group included 3 to 33 subjects, and the intervention group included 3 to 37 subjects. The age of the subjects who participated ranged from 22 to 63 years, and they were affected by a cSCI with AIS of A to D at C3-C7 and from 2 weeks to 16 months since injury. FES was applied to the wrist muscles (203–205,207,208,210), flexor and extensor digitorum and thumb flexor abductors and oppositors (207,208,210). Two studies applied surface electrodes in the muscle that facilitated grasp and/or pinch performance (206,211). The parameters varied between studies that applied pulse widths of

200 or 250  $\mu$ s, except for two studies that used 0.3 ms (204,205). Only two studies mentioned the criteria established to adjust the intensity: an appropriate level of tolerance (204,205). The intensity amplitude ranged from 8 to 70 mA, and three studies did not specify it (203,205,211). The stimulation was applied at frequencies ranging from 20 to 70 Hz. Anderson et al. used pre-program stimulation protocols (202).

FES has been combined with robotic therapy (203), resistance training (204), hand training (202,206), functional patterns (207,211), conventional occupational therapy (COT) (208,210), biofeedback (205) and ADL's (209). Only one study compared active with sham FES stimulation (204), the others compared active with conventional occupational therapy (COT). The total number of sessions ranged from 24 to 84, with a frequency of 3 or 5 sessions per week and a duration ranging from 20-40 min to 2 h. Only one study reported adverse effects in one participating, who experienced redness at electrode site, left dorsum hand swelling and right ventral forearm swelling (Anderson). For motor function, the MVC and MMT were used for evaluation. On the other hand, for functionality, the ARAT and GRASSP were used, and four self-feeding abilities were graded through 4 tasks—FIM, SCIM, TRI-HFT, REL test and CUE.

Only two studies evaluated UL motor function and showed no benefits when applying FES combined with progressive resistance exercise in the wrist or biofeedback (204,205). For UL functionality, the authors reported significant improvements when combining FES with biofeedback (205), hand training (202,206), COT (210), functional tasks (211) and robotic training (203). When compared with control group, only two studies, which applied FES combined with COT or ADL's, showed significantly results (208,209). Finally, one study not performed statistic analysis due to the small sample (207).

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed moderate quality, with an average of 5.1 points on the PEDro scale. Meta-analysis for motor could not be completed due to a lack of the common evaluations for motor and functional tests.

### **3.5. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)**

Four RCTs reported the effect of TENS on UL (212–215). The size of the intervention group ranged from 5 to 14 subjects, while the size of the control group ranged from 5 to 10. The subjects were 22 to 70 years old and had a cSCI with AIS of A to D at C4-C8 and were 7 months to 13 years since injury. Three studies applied two or three conditions in the intervention group: massive practice, TENS or the combination of both (213–215). The number of sessions ranged from 15 to 17, with a 2 h duration per session, distributed in 5 sessions per week. TENS was applied through the anode electrode at the wrist, with the cathode electrode at a distant of 2 cm from the anode. The intensity was adjusted to muscle action potentials from APB (212,214,215) or to the point when an observable twitch was evoked in any of the muscles innervated by the median nerve (213). No study reported adverse effects.

To evaluate motor function, AIS and grasp and pinch grip force were used. For UL functionality they used JHFT, the WMFT.

TENS combined with massive practice (MP) showed significant improvements in UL functionality and pinch grip force compared with the control group (212–214) and both techniques applied alone (212,213). Only one study evaluated UL motor function, demonstrating that TENS combined with MP significantly improved UEMS when compared with MP alone and conventional therapy (214). Gomes-Osman and Field Fote showed significant improvements in precision grip after intervention of TENS combined with FTP but the results were not significant when compared with the control group (215).

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed moderate quality, with an average of 4.3 points on the PEDro scale. Meta-analysis for motor function could not be completed since only one study evaluated UEMS (214). Despite of a standardization in the assessment of UL



functionality and pinch grip force, meta-analysis could not be completed due to a lack of data (212,215).

### **3.6. Neuromuscular stimulation (NMS)**

In the literature, only one neuromuscular stimulation study included RCT conditions for the upper limb in cSCI patients (216). The intervention group consisted of 2 groups: one group that received 8 weeks of NMS assisted by arm ergometry exercise and the other group that received four weeks of NMS assisted by exercise followed by four weeks of voluntary arm crank exercise. The control group only performed voluntary exercise for 8 weeks. Twenty-three subjects participated in the intervention, 12 in one condition and 11 in the other; 12 subjects participated in the control group. The age range was between 18 and 45 years, the level of injury and AIS were not specified, but the time since injury ranged from 4 to 9 years. There were 24 total sessions, which were distributed in 3 sessions per week. NMS was applied through an electrode near the motor point of the triceps and another placed 5 cm distal to the first electrode, along the long axis of the humerus. NMS was applied at a frequency of 50 Hz with a pulse width of 250  $\mu$ s for 10 min. The intensity was adjusted to produce optimal contraction of the triceps muscle. There were no adverse effects in any of the subjects who participated.

The subjects who performed NMS combined with arm ergometry exercise had significantly greater UL strength than did the subjects who voluntarily exercised without NMS.

The evaluation of the methodological quality of the studies revealed poor quality, with only 2 points on the PEDro scale. The meta-analysis could not be completed because there was only one RCT focused on NMS for UL.

## **4. Discussion**

This systematic review investigated the effects of different noninvasive electromagnetic neuromodulation techniques combined with rehabilitation for improving the motor function and functionality of ULs in subjects with cSCI. Unfortunately, meta-analysis could not be completed due to a lack of information reported for motor function and the high variability of UL functionality tests reported on between articles: ARAT, NHPT, JTHFT, WMFT, TRI-HFT, CUE, SCIM, MAL, FIM, BBT, REL test and GRASSP.

For each technique we could include very few studies, ranged from 1 to 4, with the exception of FES that had 10 studies included. The strength of evidence was not high for any of these studies; moderate for the studies focused on rTMS, tDCS, tSCS, FES and TENS; and poor for the only study that applied NMS. Except 4 studies (200,202,204,211), the sample sizes were small, oscillating from 3 to 15 subjects in each experimental group. The characteristics of the samples were heterogenic regarding the severity of SCI and the time since injury. All these factors mentioned impacted the power of the studies, providing weak evidence. Also, the heterogeneous samples make it difficult to obtain information on the optimal subject profile for each type of neuromodulation technique. Furthermore there is a lack of information in some studies related to the time since injury and the subject's age (203,207).

Similarly, therapy protocols were not standardized among the studies included in the present review. The types of training included conventional occupational therapy, robot-assisted arm training, massive practice, hand training, resistance training, biofeedback, repetitive grasping exercises and ergometers. Also, the parameters of stimulation (intensity settings, frequency, pulse width, stimulation points) and intervention characteristics (type, number of sessions, frequency and duration) varied. All these factors may play a significant role in the effectiveness of UL recovery on motor function and functionality, so it is important to standardize UL recovery to achieve high-quality evidence. Therefore, these different possibilities for intervention should be considered carefully, and further studies are necessary to provide reliable information for clinical application.

Also, there is a lack of information in some studies related to session's frequency (195,197–199) and duration (192,195,203,204,216) and the criteria to adjust the intensity of the stimulation (203,206–211).

Only TMS and tDCS studies and 1 FES study applied sham stimulation in the control group, so most of the studies could not perform blinded interventions subtracting quality (192–199,204).

Nonetheless, the outcomes obtained from TMS studies showed improvements in UL functionality, but the improvements were not significant compared with those in the sham group (193,195). tDCS combined with rehabilitation improved UL functionality (197) and UL motor function (196), but the difference was not significant compared with that in the sham group. tSCS combined with rehabilitation significantly improved UL functionality compared with rehabilitation alone (200,201). Furthermore, outcomes obtained from peripheral neuromodulation studies have shown that the combination with rehabilitation significantly improves UL functionality (202,203,205,206,208–214), pinch force (212–215) and UL motor function (214,216). For UL functionality the results compared with the control group were significantly in 2 FES studies (208,209) and 3 TENS studies (212–214). On the other hand, for UL motor function, 1 TENS studies (214) and 1 NMS study (216).

The field of electromagnetic neuromodulation is developing rapidly but studies carried out to date are still limited.

#### 4.1. Limitations

In this systematic review, only English and Spanish language articles were included because some published studies in other languages were missing. Because this kind of technique is a new research field, there are few publications in the literature, and the quality is low. The small sample size negatively influences the power of the studies to detect an effect. Meta-analysis was not possible because of a lack of common assessments and standardization of the data presentation such as mean and standard deviation. Additionally, the heterogeneity of the sample, time since SCI and the results of the inter-individual variability in response to the intervention may have influenced the magnitude of the upper limb functionality and motor function.

## 5. Conclusions

In order to perform a meta-analysis, more randomized controlled trials with standardized outcome measures for the UL in cSCI are needed. Currently, there is a lack of consensus of outcome measures that should be used to evaluate UL function following cSCI, so it is necessary to standardize UL evaluations for motor strength and functionality in cSCI such as UEMS and GRASSP. Furthermore, researches should provide clear, accurate and detailed reports of methodological aspects in publications to allow high-quality systematic reviews. A better knowledge about the effectiveness of noninvasive electromagnetic neuromodulation techniques can help clinicians to use it safely and effectively in their clinical environment.

**Author Contributions:** For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used “Conceptualization, H.K. and L.G.; methodology, H.K., L.G., A.R.A., L.B, M.R.; formal analysis, L.G, A.R.A. and L.B, H.K.; investigation, L.G., M.W., K.; resources, H.K., M.W.; data curation, L.G. and M.W.; writing—original draft preparation, L.G.; writing—review and editing, L.G., H.K., M.W., L.B., A.R.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. H.K., L.G.; visualization, H.K.; supervision, H.K., L.G.; funding acquisition, H.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.”

**Funding:** This research was financed by “REGAIT-PID2021-124111OB-C31 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and by ERDF A way of making Europe” to H.K..

**Institutional Review Board Statement:** The Institutional Review Board Statement and approval number are not relevant to our study. You might choose to exclude this statement if the study did not require ethical approval.

**Informed Consent Statement:** This part is not applicable to our manuscript.

**Data Availability Statement:** This part is not applicable to our manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.”

## References

1. Lu X, Battistuzzo CR, Zoghi M, Galea MP. Effects of training on upper limb function after cervical spinal cord injury: A systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2015;29(1):3-13.
2. Anderson KD. Targeting Recovery: Priorities of the Spinal Cord-Injured Population. *Journal of Neurotrauma*. 2004;21(10):1371-83.
3. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JTC, Wolfe and the Spinal Cord Injury Re DL. The Health and Life Priorities of Individuals with Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*. 2012;29(8):1548-55.
4. 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(9):526-32.
5. Beekhuizen KS. New Perspectives on Improving Upper Extremity Function after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2005;29(3):157-62.
6. Kloosterman MGM, Snoek GJ, Jannink MJA. Systematic review of the effects of exercise therapy on the upper extremity of patients with spinal-cord injury. *Spinal Cord*. 2009;47(3):196-203.
7. Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, Xu DS, Cheng LM. Multimodal treatment for spinal cord injury: A sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(8):1437-50.
8. Hofer AS, Schwab ME. Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(6):828-35.
9. Zhang F, Momeni K, Ramanujam A, Ravi M, Carnahan J, Kirshblum S, et al. Cervical Spinal Cord Transcutaneous Stimulation Improves Upper Extremity and Hand Function in People With Complete Tetraplegia: A Case Study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020;28(12):3167-74.
10. Kazim SF, Bowers CA, Cole CD, Varela S, Karimov Z, Martinez E, et al. Corticospinal Motor Circuit Plasticity After Spinal Cord Injury: Harnessing Neuroplasticity to Improve Functional Outcomes. *Mol Neurobiol*. noviembre de 2021;58(11):5494-516.
11. James ND, McMahon SB, Field-Fote EC, Bradbury EJ. Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury. *The Lancet Neurology*. 2018;17(10):905-17.
12. Nardone R, Höller Y, Sebastianelli L, Versace V, Saltuari L, Brigo F, et al. Cortical morphometric changes after spinal cord injury. *Brain Research Bulletin*. 2018;137:107-19.
13. Sayenko DG, Rath M, Ferguson AR, Burdick JW, Havton LA, Edgerton VR, et al. Self-Assisted Standing Enabled by Non-Invasive Spinal Stimulation after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2019;36(9):1435-50.
14. Milosevic M, Masugi Y, Sasaki A, Sayenko DG, Nakazawa K. On the reflex mechanisms of cervical transcutaneous spinal cord stimulation in human subjects. *Journal of Neurophysiology*. 2019;121(5):1672-9.
15. Barss TS, Parhizi B, Mushahwar VK. Transcutaneous spinal cord stimulation of the cervical cord

- modulates lumbar networks. *Journal of Neurophysiology*. 2020;123(1):158-66.
16. Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Moshonkina T, Sayenko D, Gad P, Reggie Edgerton V. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):225-31.
  17. Lavrov I, Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Courtine G, Zhong H, Roy RR, et al. Plasticity of spinal cord reflexes after a complete transection in adult rats: relationship to stepping ability. *J Neurophysiol*. 2006;96(4):1699-710.
  18. Furlan JC, Pakosh M, Craven BC, Popovic MR. Insights on the Potential Mechanisms of Action of Functional Electrical Stimulation Therapy in Combination With Task-Specific Training: A Scoping Review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022;25(8):1280-8.
  19. Popovic MR, Popovic DB, Keller T. Neuroprostheses for grasping. *Neurological Research*. 2002;24(5):443-52.
  20. Mangold S, Keller T, Curt A, Dietz V. Transcutaneous functional electrical stimulation for grasping in subjects with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005;43(1):1-13.
  21. Harnett A, Rice D, McIntyre A, Mehta S, Iruthayarajah J, Rhdh BB, et al. Upper Limb Rehabilitation Following Spinal Cord Injury.
  22. Gomez-Conesa A, Serrano CS, Matamoros DC, López-López JA. The Spanish translation and adaptation of the Pedro scale. *Physiotherapy*. 2015;101:e463-4.
  23. Gharooni AA, Nair KPS, Hawkins D, Scivill I, Hind D, Hariharan R. Intermittent theta-burst stimulation for upper-limb dysfunction and spasticity in spinal cord injury: a single-blind randomized feasibility study. *Spinal Cord*. 2018;56(8):762-8.
  24. Kuppuswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, Mathias CJ, Gall A, Craggs MD, et al. Action of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(12):2452-61.
  25. Belci M, Catley M, Husain M, Frankel HL, Davey NJ. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 2004;42(7):417-9.
  26. Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in Hand Function in Adults With Chronic Tetraplegia Following a Multiday 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Intervention Combined With Repetitive Task Practice. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2015;39(1):23-30.
  27. Potter-Baker KA, Janini DP, Lin YL, Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Varnerin NM, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) paired with massed practice training to promote adaptive plasticity and motor recovery in chronic incomplete tetraplegia: A pilot study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2018;41(5):503-17.
  28. Yozbatiran N, Keser Z, Davis M, Stampas A, O'Malley MarciaK, Cooper-Hay C, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex and robot-assisted arm training in chronic incomplete cervical spinal cord injury: A proof of concept sham-randomized clinical study. *NeuroRehabilitation*. 2016;39(3):401-11.
  29. Cortes M, Medeiros AH, Gandhi A, Lee P, Krebs HI, Thickbroom G, et al. Improved grasp function with transcranial direct current stimulation in chronic spinal cord injury. Krebs HI, editor. *NRE*. 2017;41(1):51-9.
  30. Murray LM, Edwards DJ, Ruffini G, Labar D, Stampas A, Pascual-Leone A, et al. Intensity Dependent Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Corticospinal Excitability in Chronic Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(4):S114-21.
  31. García-Alén L, Kumru H, Castillo-Escario Y, Benito-Penalva J, Medina-Casnovas J, Gerasimenko YP, et al. Transcutaneous Cervical Spinal Cord Stimulation Combined with Robotic Exoskeleton Rehabilitation for the Upper Limbs in Subjects with Cervical SCI: Clinical Trial. *Biomedicine*. 2023;11(2):589.
  32. Inanici F, Brighton LN, Samejima S, Hofstetter CP, Moritz CT. Transcutaneous Spinal Cord

Stimulation Restores Hand and Arm Function After Spinal Cord Injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2021;29:310-9.

33. Anderson KD, Korupolu R, Musselman KE, Pierce J, Wilson JR, Yozbatiran N, et al. Multi-center, single-blind randomized controlled trial comparing functional electrical stimulation therapy to conventional therapy in incomplete tetraplegia. *Front Rehabil Sci.* 2022;3:995244.

34. Zoghi M, Galea M. Brain Motor Control Assessment Post Early Intensive Hand Rehabilitation After Spinal Cord Injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2018;24(2):157-66.

35. Glinsky J, Harvey L, Van Es P, Chee S, Gandevia SC. The addition of electrical stimulation to progressive resistance training does not enhance the wrist strength of people with tetraplegia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2009;23(8):696-704.

36. Kohlmeyer KM, Hill JP, Yarkony GM, Jaeger RJ. Electrical stimulation and biofeedback effect on recovery of Tenodesis grasp: A controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1996;77(7):702-6.

37. Popovic MR, Thrasher TA, Adams ME, Takes V, Zivanovic V, Tonack MI. Functional electrical therapy: retraining grasping in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2006;44(3):143-51.

38. Kapadia N, Zivanovic V, Popovic M. Restoring Voluntary Grasping Function in Individuals with Incomplete Chronic Spinal Cord Injury: Pilot Study. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2013;19(4):279-87.

39. Kapadia NM, Bagher S, Popovic MR. Influence of different rehabilitation therapy models on patient outcomes: Hand function therapy in individuals with incomplete SCI. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 2014;37(6):734-43.

40. Kapadia NM, Zivanovic V, Furlan J, Craven BC, McGillivray C, Popovic MR. Functional Electrical Stimulation Therapy for Grasping in Traumatic Incomplete Spinal Cord Injury: Randomized Control Trial: FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION THERAPY. *Artificial Organs.* 2011;35(3):212-6.

41. Popovic MR, Kapadia N, Zivanovic V, Furlan JC, Craven BC, McGillivray C. Functional Electrical Stimulation Therapy of Voluntary Grasping Versus Only Conventional Rehabilitation for Patients With Subacute Incomplete Tetraplegia: A Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(5):433-42.

42. Harvey LA, Dunlop SA, Churilov L, Galea MP. Early intensive hand rehabilitation is not more effective than usual care plus one-to-one hand therapy in people with sub-acute spinal cord injury ('Hands On'): a randomised trial. *Journal of Physiotherapy.* 2017;63(4):197-204.

43. Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Massed Practice versus Massed Practice with Stimulation: Effects on Upper Extremity Function and Cortical Plasticity in Individuals with Incomplete Cervical Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005;19(1):33-45.

44. Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Sensory Stimulation Augments the Effects of Massed Practice Training in Persons With Tetraplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2008;89(4):602-8.

45. Nasser MET, Reda MAEH, Awad MR, Amin IR, Assem SA. Effect of massed practice and somatosensory stimulation on the upper extremity function in patients with incomplete cervical spinal cord injury. *Alexandria Journal of Medicine.* 2014;50(2):189-96.

46. Gomes-Osman J, Tibbett JA, Poe BP, Field-Fote EC. Priming for Improved Hand Strength in Persons with Chronic Tetraplegia: A Comparison of Priming-Augmented Functional Task Practice, Priming Alone, and Conventional Exercise Training. *Front Neurol.* 2017; 7.

47. Needham-Shropshire B, Broton J, Cameron T, Klose J. Improved Motor Function in Tetraplegics Following Neuromuscular Stimulation-Assisted Arm Ergometry. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 1997;20(1):49-55.

## 5.2. Estudio II

*García-Alén L., Kumru H., Castillo-Escario Y., Benito-Penalva J., Medina-Casanovas J., Gerasimenko YP., Egerton VR., García-Alías G., Vidal J. Transcutaneous Cervical Spinal Cord Stimulation Combined with Robotic Exoskeleton Rehabilitation for the Upper Limbs in Subjects with Cervical SCI: Clinical Trial. Biomedicines. 2023, 11(2): 589. doi: 10.3390/biomedicines11020589.*

**Introducción:** Restaurar la función del brazo y la mano es una prioridad para las personas con lesión de la médula espinal cervical para la independencia y la calidad de vida. La estimulación transcutánea de la médula espinal (tSCS) promueve la función motora de la extremidad superior cuando se aplica en la región cervical.

**Objetivo:** Determinar los efectos de la tSCS cervical combinada con rehabilitación asistida con exoesqueleto robótico sobre la fuerza motora y la funcionalidad de la ES en sujetos con LM cervical.

**Material y métodos:** Veintidós sujetos participaron en el ensayo clínico aleatorizado cruzado y de grupos paralelos, compuesto de un grupo de intervención (n=15; exoesqueleto+tSCS) y un grupo control (n=14; exoesqueleto). La evaluación de las variables de interés se realizó al inicio del estudio, después de la última sesión y dos semanas después de la última sesión. Para la evaluación se utilizaron graded redefined assessment of strength, sensibility, and prehension (GRASSP), box&block test (BBT), spinal cord Independence measure III (SCIM III), maximal voluntary contraction (MVC), ASIA impairment scale (AIS), WhoQol-Bref.

**Resultados:** GRASSP, BBT, SCIM III, fuerza de presión cilíndrica y puntuación de ASIA motor mostraron una mejora significativa en ambos grupos ( $p \leq 0,05$ ). Sin embargo, GRASSP total y los sub-test de fuerza y capacidad de prensión fue significativamente mayor en el grupo de intervención en comparación con el grupo control ( $p \leq 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los hallazgos obtenidos muestran las posibles ventajas de la combinación de tSCS cervical con un exoesqueleto robótico para optimizar la restauración de las extremidades superiores.

#### 5.4. Estudio III

*Hatice Kumru, Loreto García-Alén, Sergiu Albu, Aina Ros Alcina, Margarita Valles, Joan Vidal. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Improves Respiratory Muscle Strength and Function in Subjects with Cervical Spinal Cord Injury: Original Research. Biomedicines. 2023, 11(8): 2121. doi: 10.3390/biomedicines11082121*

**Introducción:** La debilidad de los músculos respiratorios es común después de una lesión de la médula espinal cervical (LM). La estimulación transcutánea de la médula espinal (tSCS) promueve la recuperación motora de las extremidades superiores e inferiores. tSCS mejoró la capacidad de respirar y toser en un sujeto con tetraplejía,

**Objetivo:** Determinar si la tSCS aplicada a nivel cervical y torácico mejora la función respiratoria en sujetos con lesión medular cervical.

**Material y métodos:** Dieciséis sujetos participaron en el ensayo clínico aleatorizado y controlado. El estudio consistió en un grupo de intervención (n = 11; tSCS combinado con entrenamiento de los músculos inspiratorios) y un grupo de control (n = 11; entrenamiento de los músculos inspiratorios). Seis sujetos del grupo control realizaron al finalizar, la intervención de tSCS+EMI). Los sujetos evaluaron su dificultad para respirar/disnea e hipofonía después de la lesión medular en comparación con antes de la lesión, por medio de una escala de calificación numérica (0 = sin cambios, 10 = problema grave). La fuerza de los músculos torácicos se evaluó mediante medidas de presión máxima de los músculos inspiratorios (PIM) y espiratorios (PEM) y espirométricas. Todas las evaluaciones de la función respiratoria se realizaron al inicio y después de la última sesión. Se aplicó tSCS en C3-4 y T9-10 a una frecuencia de 30 Hz durante 30 min, a lo largo de 5 días consecutivos.

**Resultados:** Después de tSCS+EMI, los sujetos informaron una mejora significativa en la dificultad para respirar/disnea e hipofonía ( $p < 0,05$ ). También se observó una mejora significativa en PIM, PEM y capacidad vital forzada ( $p < 0,05$ ). El grupo de control no mostró cambios significativos.

**Conclusiones:** La evidencia actual respalda el potencial de la tSCS como terapia complementaria para acelerar y mejorar el proceso de rehabilitación de las deficiencias respiratorias después de una LM. Sin embargo, se necesita más investigación para validar estos resultados y establecer los beneficios a largo plazo de la tSCS en esta población.

## **6. Discusión**

Las estrategias de compensación utilizadas en la rehabilitación tradicional proporcionan a las personas con LM cierto nivel de independencia, pero no se focalizan en el potencial de recuperación de la función (217). En el contexto actual, la rehabilitación de la LM está cambiando hacia un enfoque cuyo objetivo principal es el retorno de la función anterior a la lesión (217). Una de las técnicas actuales es la neuromodulación electromagnética no invasiva (218).

La revisión sistemática realizada en el estudio I, confirma que la aplicación de dicha técnica provoca mejoras significativas tanto en la función motora como en la funcionalidad de las EESS (194–197,200–203,205,206,210,211,214–216). Específicamente las técnicas tSCS, FES, TENS y NMS generan cambios significativos en comparación con el grupo control (134,200,208,209,212–214,216). De los 25 estudios incluidos, 7 muestran los resultados de aplicar la estimulación (rTMS, tDCS y TENS) de manera aislada (192–194,198,199,214,215). De los cuales, los estudios de tDCS no obtuvieron resultados significativos (70,199). Por otro lado, la combinación de TENS con reabilitación fue significativamente mayor en comparación con la aplicación de TENS de manera aislada (11,214). A pesar de esta evidencia, el número de estudios publicados hasta el momento, es limitado. La mayoría presenta una calidad de metodología moderada, con muestras compuestas de pocos sujetos y con diferencias en relación a severidad y tiempo de lesión. Además, no existe una estandarización de los protocolos de intervención en cuanto a parámetros de estimulación (ajustes de intensidad, frecuencia, ancho de pulso, puntos de estimulación) y características de la intervención (tipo, número de sesiones, frecuencia y duración). Sólo los estudios TMS y tDCS y 1 estudio FES aplicaron estimulación “sham” en el grupo de control (192–199,204). Por lo que la mayoría de los estudios no pudieron aplicar ciego en sus intervenciones, influyendo negativamente en la calidad. Entre los estudios, existe una gran variedad a la hora de medir los resultados y la manera de presentarlos los datos, dificultando la elaboración de meta-análisis. Es necesario continuar realizando ensayos clínicos aleatorizados y controlados, utilizar una metodología que proporcione una alta calidad, estandarizar la manera de evaluar las EESS y exponer los resultados obtenidos mediante medidas puntuales y de variabilidad.

Entre las técnicas mencionadas en el primer estudio, la tSCS se está investigando como una



posible opción para potenciar los logros obtenidos a través de intervenciones de rehabilitación (217). Los resultados obtenidos de los estudios II y III, brindan datos que confirman dicha premisa. El estudio II demuestra que la aplicación de tSCS con rehabilitación de EESS asistida por exoesqueleto robótico, ofrece un mayor grado de mejora significativa en la funcionalidad y fuerza de las EESS; y fuerza máxima de pinza lateral y “tip to tip”. Las mejoras obtenidas concuerdan con resultados de estudios previos (133,134,150,163). Por otro lado, que los cambios positivos se mantengan durante el seguimiento (en nuestro estudio 2 semanas, en estudios previos 3 semanas y 3-6 meses) (133,134,162,163), sugieren que esta técnica puede conducir a cambios neuroplásticos en los circuitos neurales después de una LM (133). La inmediatez de la mejora soporta el concepto de que la tSCS puede modular, las redes cervicales espinales, en un estado fisiológico que permite un mayor acceso del control supraespinal a las redes cervicales sensorio-motoras (133,134,162). Esto concuerda con estudios previos, los cuales informan que el reclutamiento de fibras aferentes permite la interacción con los circuitos descendentes y espinales, promoviendo la neuroplasticidad (115,219–221). A mayores, la combinación con entrenamiento también participa en la modulación hacia un estado funcional coordinado, guiado a través del mecanismo dependiente de la actividad (129). Un estudio realizado por Steele et al. sugiere que la tSCS induce una mayor conectividad funcional registrada por EEGG durante la ejecución de tareas en 5 participantes sin patología neurológica (222). Kumru et al. demostró que la combinación de tSCS con entrenamiento manual mejora significativamente el rendimiento de fuerza de agarre d en comparación con ambas técnicas aplicadas de manera aislada (178). Hasta ahora, solamente un estudio comparó los efectos de la tSCS combinada con rehabilitación de EESS en comparación con rehabilitación aislada (134). Los resultados obtenidos se asemejan a los nuestros. Incluso, nuestro estudio con menos sesiones (8 sesiones) se obtuvo un valor de “p” similar al obtenido con el estudio de Inanici et al. de 24 sesiones (134). Nuestro estudio es el primero en la literatura en combinar tSCS a nivel cervical con exoesqueleto robótico, ofreciendo una intervención más motivadora, estructurada y homogénea entre los sujetos en comparación con la terapia convencional.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el estudio III confirman que en tan solo 5 sesiones mejora significativamente la función respiratoria aplicando tSCS combinado con

entrenamiento respiratorio. Hoy en día solamente existe un estudio de un caso publicado que valore los efectos de dicha combinación (81). En este caso la selección de los cátodos (C3-4, C5-6 o T1-2) y nivel de intensidad se seleccionó según la combinación que mayor respuesta respiratoria funcional generase (PIM y FEV1) (81). Al igual que nuestro estudio, observaron mejoras significativas en la capacidad para respirar después de completar 10 sesiones de tratamiento de 20 min de duración (2 veces al día), en un período de 14 días (81). Con la aplicación de tSCS es posible la colocación de electrodos en diferentes segmentos de la médula espinal. De esta manera, se podría potenciar tanto los músculos inspiratorios y espiratorios, durante las fases del ciclo respiratorio correspondientes a su actividad.

Como se refleja en esta tesis, la tSCS es un enfoque que puede utilizarse para la restauración de múltiples funciones con el simple movimiento de la posición de los electrodos según la función a tratar. En este caso, para mejorar las funciones de la EESS los electrodos se posicionaron entre los segmentos vertebrales C3-C4 y C6-C7, como se describe en estudios previos. Mientras que para mejorar la función respiratoria los electrodos se localizaron en C3-C4 para estimular diafragma e intercostales y T9-T10 para los músculos abdominales. La forma de onda de estimulación aplicada fue bifásica, rectangular, a una frecuencia de 30 Hz con una frecuencia portadora de 10 KHz, al igual que la mayoría de los estudios que combinaron tSCS cervical con rehabilitación (134,150,166). Como se ha descrito en el apartado de introducción, el criterio óptimo para ajustar la intensidad no está claro y existe gran variedad entre los artículos. Debido a ello, se seleccionó el 90% del umbral de APB siguiendo las conclusiones obtenidas por el equipo de Kumru et al. Dicho experimento demostró que el 90% umbral de APB provocaba un aumento significativo en la manipulación, fuerza de agarre y una mayor excitabilidad de la médula en sujetos sin patología neurológica (178).

Es importante destacar que los estudios II y III presentados en esta tesis son los primeros en la literatura con el mayor número de sujetos estudiados que realice una comparación con un grupo control. Además, también son los primeros estudios que valoran la eficacia de dicha técnica en sujetos con una evolución de la lesión menor a un año. A pesar de ello, se precisan tamaño de muestras más grandes para realizar correlaciones significativas y

obtener la información necesaria del sujeto óptimo para este tipo de intervención.

En conclusión, los resultados obtenidos de ambos estudios (II y III) aportan datos que corroboran la tSCS como un complemento prometedor y clínicamente útil para las intervenciones de rehabilitación existentes. Los datos obtenidos sugieren que la tSCS eleva la excitabilidad y la plasticidad de las redes neuronales residuales espinales mediante el reclutamiento de fibras aferentes de las raíces posteriores de la médula. En segundo lugar, la combinación con rehabilitación, conduce a una conectividad y organización de red más efectiva hacia un estado funcional guiado a través del mecanismo de plasticidad dependiente de la actividad. Añadir, a pesar que la tSCS presenta una capacidad de selección en la red espinal más baja de la que puede lograrse con un electrodo implantado, es una técnica que no presenta los problemas de riesgo y accesibilidad asociados con las técnicas invasivas.

### **6.1. Limitaciones de los estudios**

El estudio I sólo incluyó artículos publicados en inglés y español. El número de artículos incluidos en la revisión sistemática es reducido y con una calidad de evidencia moderada.. Esto es debido a que la tSCS es una técnica nueva en el campo de la investigación. El pequeño tamaño de la muestra influye negativamente en el poder de los estudios para detectar un efecto. Además, la heterogeneidad de la muestra, el tiempo desde la LME y los resultados de la variabilidad interindividual en respuesta a la intervención pueden haber influido en la magnitud de la funcionalidad del miembro superior y la función motora. El metanálisis no fue posible debido a la falta de evaluaciones comunes y de estandarización de la presentación de los datos, como la media y la desviación estándar.

En los estudios II y III se incluyeron individuos con LM con una evolución de entre 3-10 meses aumentando la posibilidad de la existencia de una mejoría neurológica espontánea. A pesar de ello, las mejoras en el grupo de intervención fueron significativas en comparación con el grupo control. Además, para reducir la variabilidad, los grupos fueron homogéneos en cuanto términos sociodemográficos y clínicos. Otra de las limitaciones presentes en estos estudios, es que no se pudo realizar un cegamiento de sujetos ni evaluadores. Esto fue debido a la alta intensidad de la tSCS y el número limitado de personal debido a la pandemia COVID-19.

En el estudio II ocho sujetos cruzaron de grupos experimentales (5 del grupo control a de intervención y 3 de intervención al grupo de control). Esos sujetos fueron considerados como nuevos candidatos debido a un período de lavado de al menos 4 semanas entre cada experimento. Añadir la limitación de que los estudios se componen de muestras pequeñas y heterogéneas, periodos de estimulación y seguimiento cortos, incluso en el estudio IV no se realizó seguimiento. Estos periodos cortos fue debido a la necesidad de reducir el contacto físico a causa del COVID-19. Esto influyó negativamente en determinados resultados como la calidad de vida y a la pérdida de datos durante el periodo de seguimiento.

En cuanto al estudio III una de las limitaciones fue el ajuste de intensidad de tSCS en los segmentos T9-T10, ya que se fijó en el UMR de APB mediante aplicación de tSCS en los segmentos C7-C8. Esto fue debido a que no se obtuvo ninguna respuesta de actividad de los músculos respiratorios (diafragma, 6° espacio intercostal, recto abdominal) en 4 pacientes a través de electrodos de superficie en T9-T10.

## **6.2. Futuros estudios de investigación**

Actualmente continua existiendo una falta de consenso entorno al uso estandarizado de la tSCS para facilitar respuestas motoras en personas con LM. Es necesario realizar ensayos controlados a gran escala para optimizar los parámetros más eficaces dependiendo del objetivo terapéutico. La evidencia existente sugiere que la tSCS puede ser más útil para LM incompletas pero quizás también tenga un papel en la detección o el acondicionamiento en personas con LM completa antes de la implantación de eSCS. Los diferentes tipos de estimulación medular varían mucho en el nivel de invasividad, costo, facilidad de autotratamiento y nivel de riesgo. Estudios de datos comparativos facilitarían a los clínicos a tener la información necesaria para tomar decisiones apropiadas según el perfil del paciente y permitir un tratamiento personalizado. Estudios con un tamaño de muestra grande ofrecerían la posibilidad de agrupar a los sujetos según la severidad y el nivel neurológico de la lesión y tiempo transcurrido. De esta forma, se podrá identificar los subgrupos de sujetos que pueden beneficiarse. Además, sería aconsejable aumentar el tiempo de seguimiento en los estudios ya que todavía no se sabe si los cambios obtenidos son duraderos o si los sujetos necesitaran la aplicación de este tipo de corriente, regularmente como cargar una batería o solo cuando sea necesario, como una ortesis. Añadir, que sería necesario informes mejorados del dispositivo de estimulación, y una

mayor protocolización en la medición de resultados. Es importante una alineación de los resultados del estudio con las prioridades de la comunidad con LM, siendo la neuromodulación multinivel una opción óptima para satisfacer la amplia gama de necesidades que surgen tras una lesión en el SNC.

Los esfuerzos para comprender y definir los diversos mecanismos de la tSCS deben continuar con el fin de mejorar la implementación y poder hacer la traslación al entorno clínico. Una manera que podría ayudar, es extender el estudio a otras poblaciones. Actualmente se ha comenzado a trabajar en niños con LM incompleta y parálisis cerebral (PC) (223,224). Además existen informes de disminución de la espasticidad con la aplicación de tSCS a otros diagnósticos neurológicos, como accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple (EM) (225,226). Cuantas más poblaciones en las que se demuestre que tSCS es útil, más atención y financiación atraerá, conduciendo a una mejor aceptación en entornos terapéuticos.

Todavía quedan algunas preguntas que siguen sin respuesta. En primer lugar, aún no está claro si el tiempo posterior a la lesión, el nivel de la lesión y el tipo de lesión son variables significativas que afectan los resultados de la tDCS. El tiempo posterior a la lesión y los niveles de lesión deben considerarse en la formación de muestras homogéneas para observar si estos factores son predictores de mejores respuestas motoras después de la tDCS.

## **7. Conclusiones**

1. Las principales técnicas de estimulación electromagnética no invasiva provocan una mejora significativa en la función motora y funcionalidad de las EESS en personas con una LM cervical.
2. La aplicación de tSCS, FES, TENS y NMS combinado con rehabilitación de las EESS provoca una mejora significativa en la función motora y funcionalidad de las EESS en personas con LM cervical, en comparación con la aplicación de solamente rehabilitación o ambas técnicas aisladas.
3. El número de estudios publicados sobre los efectos de la estimulación electromagnética no invasiva sobre la función motora y funcionalidad de las EESS en personas con LM cervical es limitado y con una calidad metodológica moderada.
4. Existe una falta de consenso a la hora de evaluar la función motora y funcionalidad de las EESS. Es necesario estandarizar los proceso de evaluación y facilitar la elaboración de revisiones sistematica con metanálisis. De este modo se porporcionará una mayor conocimiento que puede ayudar a utilizar la estimulación electromagnética no invasiva de forma segura y eficaz en su entorno clínico.
5. La aplicación de tSCS a nivel cervical combinada con rehabilitación asistida con exosqueleto robótico de la ES, facilita la potenciación de la fuerza y funcionalidad de las EESS y fuerza de prensión.
6. La combinación de tSCS con enternamiento de los músculos inspiratorios mejora la función respiratoria.
7. Se necesitan más estudios para mejorar la implementación de tSCS, investigar sobre parámetros óptimos y segmentos de la médula espinal para la estimulación, de acuerdo a las características del sujeto y objetivo terapéutico.

## 8. Referencias bibliográficas

1. Maribo T, Jensen CM, Madsen LS, Handberg C. Experiences with and perspectives on goal setting in spinal cord injury rehabilitation: a systematic review of qualitative studies. *Spinal Cord*. 2020;58(9):949-58.
2. Sandrow-Feinberg HR, Houlé JD. Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation. *Brain Research*. 2015;1619:12-21.
3. Scivoletto G, Miscusi M, Forcato S, Ricciardi L, Serrao M, Bellitti R, et al. The Rehabilitation of Spinal Cord Injury Patients in Europe. En: Visocchi M, Mehdorn HM, Katayama Y, von Wild KRH, editores. *Trends in Reconstructive Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017 p. 203-10. (Acta Neurochirurgica Supplement; vol. 124).
4. Cheung EYY, Ng TKW, Yu KKK, Kwan RLC, Cheing GLY. Robot-Assisted Training for People With Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. n 2017;98(11):2320-2331.
5. Guía Práctica para lesionados medulares.
6. Anderson KD. Targeting Recovery: Priorities of the Spinal Cord-Injured Population. *Journal of Neurotrauma*. 2004;21(10):1371-83.
7. Nizamis K, Athanasiou A, Almpani S, Dimitrousis C, Astaras A. Converging Robotic Technologies in Targeted Neural Rehabilitation: A Review of Emerging Solutions and Challenges. *Sensors*. 2021;21(6):2084.
8. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JTC, Wolfe and the Spinal Cord Injury Re DL. The Health and Life Priorities of Individuals with Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*. 2012;29(8):1548-55.
9. Pizzolato C, Gunduz MA, Palipana D, Wu J, Grant G, Hall S, et al. Non-invasive approaches to functional recovery after spinal cord injury: Therapeutic targets and multimodal device interventions. *Experimental Neurology*. 2021;339:113612.
10. Torregrossa F, Salli M, Grasso G. Emerging Therapeutic Strategies for Traumatic Spinal Cord Injury. *World Neurosurgery*. 2020;140:591-601.
11. Gomes-Osman J, Cortes M, Guest J, Pascual-Leone A. A Systematic Review of Experimental Strategies Aimed at Improving Motor Function after Acute and Chronic Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(5):425-38.
12. Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, Xu DS, Cheng LM. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regen Res*. 2020;15(8):1437.
13. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2019;30(5):683-99.
14. Zhang H, Liu Y, Zhou K, Wei W, Liu Y. Restoring Sensorimotor Function Through Neuromodulation After Spinal Cord Injury: Progress and Remaining Challenges. *Front Neurosci*. 2021;15:749465.

15. Harvey LA, Glinsky JV, Bowden JL. The effectiveness of 22 commonly administered physiotherapy interventions for people with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2016;54(11):914-23.
16. Hutson TH, Di Giovanni S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(12):732-45.
17. Dolbow DR, Gorgey AS, Sutor TW, Bochkezanian V, Musselman K. Invasive and Non-Invasive Approaches of Electrical Stimulation to Improve Physical Functioning after Spinal Cord Injury. *JCM*. 2021;10(22):5356.
18. Mateo S, Di Marco J, Cucherat M, Gueyffier F, Rode G. Inconclusive efficacy of intervention on upper-limb function after tetraplegia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020;63(3):230-40.
19. Wilson RD, Bryden AM, Kilgore KL, Makowski N, Bourbeau D, Kowalski KE, et al. Neuromodulation for Functional Electrical Stimulation. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2019;30(2):301-18.
20. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2011;34(6):535-46.
21. Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain*. 2014;137(3):654-67.
22. Luo S, Xu H, Zuo Y, Liu X, All AH. A Review of Functional Electrical Stimulation Treatment in Spinal Cord Injury. *Neuromol Med*. 2020;22(4):447-63.
23. Purves D. *Neurociencia*. 5<sup>a</sup>. Panamericana; 2016.
24. Button DC, Kalmar JM. Understanding exercise-dependent plasticity of motoneurons using intracellular and intramuscular approaches. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;44(11):1125-33.
25. Perrouin-Verbe B, Lefevre C, Kieny P, Gross R, Reiss B, Le Fort M. Spinal cord injury: A multisystem physiological impairment/dysfunction. *Revue Neurologique*. 2021;177(5):594-605.
26. Zholudeva LV, Qiang L, Marchenko V, Dougherty KJ, Sakiyama-Elbert SE, Lane MA. The Neuroplastic and Therapeutic Potential of Spinal Interneurons in the Injured Spinal Cord. *Trends in Neurosciences*. 2018;41(9):625-39.
27. Dietz V, Fouad K, Bastiaanse CM. Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion: Neuronal coordination of movement. *European Journal of Neuroscience*. 2001;14(11):1906-14.
28. Huang HJ, Ferris DP. Upper and Lower Limb Muscle Activation Is Bidirectionally and Ipsilaterally Coupled. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009;41(9):1778-89.
29. Barss TS, Parhizi B, Mushahwar VK. Transcutaneous spinal cord stimulation of the cervical cord modulates lumbar networks. *Journal of Neurophysiology*. 2020;123(1):158-66.
30. Zholudeva LV, Abaira VE, Satkunendrarajah K, McDevitt TC, Goulding MD, Magnuson DSK, et al. Spinal Interneurons as Gatekeepers to Neuroplasticity after Injury or



Disease. *J Neurosci*. 2021;41(5):845-54.

31. Serradj N, Agger SF, Hollis ER. Corticospinal circuit plasticity in motor rehabilitation from spinal cord injury. *Neuroscience Letters*. junio de 2017;652:94-104.

32. Guérout N. Plasticity of the Injured Spinal Cord. *Cells*. 2021;10(8):1886.

33. Kazim SF, Bowers CA, Cole CD, Varela S, Karimov Z, Martinez E, et al. Corticospinal Motor Circuit Plasticity After Spinal Cord Injury: Harnessing Neuroplasticity to Improve Functional Outcomes. *Mol Neurobiol*. 2021;58(11):5494-516.

34. Walker J, Detloff M. Plasticity in Cervical Motor Circuits following Spinal Cord Injury and Rehabilitation. *Biology*. 2021;10(10):976.

35. Gómez-Soriano J. Fisioterapia en el Paciente con Lesión Medular. *Panamericana*; 2023. 416 p.

36. James ND, McMahon SB, Field-Fote EC, Bradbury EJ. Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury. *The Lancet Neurology*. 2018;17(10):905-17.

37. Beekhuizen KS. New Perspectives on Improving Upper Extremity Function after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2005;29(3):157-62.

38. Mohammed H, Hollis ER. Cortical Reorganization of Sensorimotor Systems and the Role of Intracortical Circuits After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):588-603.

39. Nardone R, Höller Y, Sebastianelli L, Versace V, Saltuari L, Brigo F, et al. Cortical morphometric changes after spinal cord injury. *Brain Research Bulletin*. 2018;137:107-19.

40. Urbin MA, Royston DA, Weber DJ, Boninger ML, Collinger JL. What is the functional relevance of reorganization in primary motor cortex after spinal cord injury? *Neurobiology of Disease*. 2019;121:286-95.

41. Kloosterman MGM, Snoek GJ, Jannink MJA. Systematic review of the effects of exercise therapy on the upper extremity of patients with spinal-cord injury. *Spinal Cord*. 2009;47(3):196-203.

42. Alexeeva N, Broton JG, Suys S, Calancie B. Central Cord Syndrome of Cervical Spinal Cord Injury: Widespread Changes in Muscle Recruitment Studied by Voluntary Contractions and Transcranial Magnetic Stimulation. *Experimental Neurology*. 1997;148(2):399-406.

43. Alexeeva N, Broton JG, Calancie B. Latency of changes in spinal motoneuron excitability evoked by transcranial magnetic brain stimulation in spinal cord injured individuals. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*. 1998;109(4):297-303.

44. Curt A, Keck ME, Dietz V. Functional outcome following spinal cord injury: Significance of motor-evoked potentials and ASIA scores. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(1):81-6.

45. Roy FD, Zewdie ET, Gorassini MA. Short-interval intracortical inhibition with incomplete spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(7):1387-95.

46. Smith H, Savic G, Frankel H, Ellaway P, Maskill D, Jamous M, et al. Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*.

2000;38(5):292-300.

47. Cariga P, Catley M, Nowicky AV, Savic G, H Ellaway P, J. Davey N. Segmental Recording of Cortical Motor Evoked Potentials from Thoracic Paravertebral Myotomes in Complete Spinal Cord Injury: *Spine*. 2002;27(13):1438-43.
48. Davey NJ, Smith HC, Wells E, Maskill DW, Savic G, Ellaway PH, et al. Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. de 1998;65(1):80-7.
49. Davey NJ, Smith HC, Savic G, Maskill DW, Ellaway PH, Frankel HL. Comparison of input-output patterns in the corticospinal system of normal subjects and incomplete spinal cord injured patients. *Experimental Brain Research*. 1999;127(4):382-90.
50. Noga BR, Guest JD. Combined neuromodulatory approaches in the central nervous system for treatment of spinal cord injury. *Current Opinion in Neurology*. 2021;34(6):804-11.
51. Oh J, Scheffler MS, Martin CA, Dinh J, Sheynin J, Steele AG, et al. Characterizing neurological status in individuals with tetraplegia using transcutaneous spinal stimulation. *Sci Rep*. 6 2023;13(1):21522.
52. Behrman AL, Ardolino EM, Harkema SJ. Activity-Based Therapy: From Basic Science to Clinical Application for Recovery After Spinal Cord Injury. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2017;41:S39-45.
53. Cajigas I, Vedantam A. Brain-Computer Interface, Neuromodulation, and Neurorehabilitation Strategies for Spinal Cord Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2021;32(3):407-17.
54. Bilchak JN, Caron G, Côté MP. Exercise-Induced Plasticity in Signaling Pathways Involved in Motor Recovery after Spinal Cord Injury. *IJMS*. 2021;22(9):4858.
55. Lynskey JV. Activity-dependent plasticity in spinal cord injury. *JRRD*. 2008;45(2):229-40.
56. Kaiser A, Chan K, Pakosh M, McCullum S, Rice C, Zariffa J, et al. A Scoping Review of the Characteristics of Activity-based Therapy Interventions Across the Continuum of Care for People Living With Spinal Cord Injury or Disease. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*. 2022;4(4):100218.
57. Singh H, Unger J, Zariffa J, Pakosh M, Jaglal S, Craven BC, et al. Robot-assisted upper extremity rehabilitation for cervical spinal cord injuries: a systematic scoping review. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2018;13(7):704-15.
58. Robert Teasell DR. Upper Limb Rehabilitation Following Spinal Cord Injury. *Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence*; 2016.
59. Grampurohit N, Bell A, Duff SV, Mulcahey M, Thielen CC, Kaplan G, et al. Highlighting gaps in spinal cord injury research in activity-based interventions for the upper extremity: A scoping review. *NRE*. 2021;49(1):23-38.
60. Jung JH, Lee HJ, Cho DY, Lim JE, Lee BS, Kwon SH, et al. Effects of Combined Upper Limb Robotic Therapy in Patients With Tetraplegic Spinal Cord Injury. *Annals of*

Rehabilitation Medicine. 2019;43(4):445-57.

61. Sørensen L, Månnum G. A single-subject study of robotic upper limb training in the subacute phase for four persons with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5(1):29.

62. Yozbatiran N, Francisco GE. Robot-assisted Therapy for the Upper Limb after Cervical Spinal Cord Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2019;30(2):367-84.

63. Kim J, Lee BS, Lee HJ, Kim HR, Cho DY, Lim JE, et al. Clinical efficacy of upper limb robotic therapy in people with tetraplegia: a pilot randomized controlled trial. *Spinal Cord*. 2019;57(1):49-57.

64. Zariffa J, Kapadia N, Kramer JLK, Taylor P, Alizadeh-Meghbrazi M, Zivanovic V, et al. Feasibility and efficacy of upper limb robotic rehabilitation in a subacute cervical spinal cord injury population. *Spinal Cord*. 2012;50(3):220-6.

65. Krebs H, Dipietro L, Levy-Tzedek S, Fasoli S, Rykman-Berland A, Zipse J, et al. A paradigm shift for rehabilitation robotics. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2008;27(4):61-70.

66. Gassert R, Dietz V. Rehabilitation robots for the treatment of sensorimotor deficits: a neurophysiological perspective. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2018;15(1):46.

67. Kadivar Z, Sullivan JL, Eng DP, Pehlivan AU, O'Malley MK, Yozbatiran N, et al. Robotic training and kinematic analysis of arm and hand after incomplete spinal cord injury: A case study. En: 2011 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics. Zurich: IEEE; 2011; p. 1-6.

68. Gassert R, Dietz V. Rehabilitation robots for the treatment of sensorimotor deficits: a neurophysiological perspective. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2018;15(1):46.

69. Frullo JM, Elinger J, Pehlivan AU, Fitle K, Nedley K, Francisco GE, et al. Effects of Assist-As-Needed Upper Extremity Robotic Therapy after Incomplete Spinal Cord Injury: A Parallel-Group Controlled Trial. *Front Neurobot*. 2017;11:26.

70. Cortes M, Elder J, Rykman A, Murray L, Avedissian M, Stampas A, et al. Improved motor performance in chronic spinal cord injury following upper-limb robotic training. Krebs HI, editor. *NRE*. 2013;33(1):57-65.

71. Yozbatiran N, Berliner J, Boake C, O'Malley MK, Kadivar Z, Francisco GE. Robotic training and clinical assessment of forearm and wrist movements after incomplete spinal cord injury: A case study. En: IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics. Zurich: 2011; p. 1-4.

72. Fitle KD, Pehlivan AU, O'Malley MK. A robotic exoskeleton for rehabilitation and assessment of the upper limb following incomplete spinal cord injury. En: IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA). Seattle, WA, USA: IEEE; 2015; p. 4960-6.

73. Vanmulken DAMM, Spooren AIF, Bongers HMH, Seelen HAM. Robot-assisted task-oriented upper extremity skill training in cervical spinal cord injury: a feasibility study. *Spinal Cord*. 2015;53(7):547-51.

74. Francisco GE, Yozbatiran N, Berliner J, O'Malley MK, Pehlivan AU, Kadivar Z, et al.

Robot-Assisted Training of Arm and Hand Movement Shows Functional Improvements for Incomplete Cervical Spinal Cord Injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2017;96(10):S171-7.

75. Tamplin J, Berlowitz DJ. A systematic review and meta-analysis of the effects of respiratory muscle training on pulmonary function in tetraplegia. *Spinal Cord*. 2014;52(3):175-80.

76. Hachmann JT, Grahn PJ, Calvert JS, Drubach DI, Lee KH, Lavrov IA. Electrical Neuromodulation of the Respiratory System After Spinal Cord Injury. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(9):1401-14.

77. Chang J, Shen D, Wang Y, Wang N, Liang Y. A Review of Different Stimulation Methods for Functional Reconstruction and Comparison of Respiratory Function after Cervical Spinal Cord Injury. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2020;2020:1-12.

78. Malone IG, Nosacka RL, Nash MA, Otto KJ, Dale EA. Electrical epidural stimulation of the cervical spinal cord: implications for spinal respiratory neuroplasticity after spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*. 2021;126(2):607-26.

79. DiMarco AF. Restoration of respiratory muscle function following spinal cord injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2005;147(2-3):273-87.

80. Berlowitz DJ, Tamplin J. Respiratory muscle training for cervical spinal cord injury. *Cochrane Injuries Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.

81. Gad P, Kreydin E, Zhong H, Edgerton VR. Enabling respiratory control after severe chronic tetraplegia: an exploratory case study. *Journal of Neurophysiology*. de 2020;124(3):774-80.

82. Hormigo KM, Zholudeva LV, Spruance VM, Marchenko V, Cote MP, Vinit S, et al. Enhancing neural activity to drive respiratory plasticity following cervical spinal cord injury. *Experimental Neurology*.;287:276-87.

83. Hofer AS, Schwab ME. Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(6):828-35.

84. Taccola G, Sayenko D, Gad P, Gerasimenko Y, Edgerton VR. And yet it moves : Recovery of volitional control after spinal cord injury. *Progress in Neurobiology*. 2018;160:64-81.

85. Shah M, Peterson C, Yilmaz E, Halalmeh DR, Moisi M. Current advancements in the management of spinal cord injury: A comprehensive review of literature. *Surgical Neurology International*. de 2020;11:2.

86. Calvert JS, Grahn PJ, Strommen JA, Lavrov IA, Beck LA, Gill ML, et al. Electrophysiological Guidance of Epidural Electrode Array Implantation over the Human Lumbosacral Spinal Cord to Enable Motor Function after Chronic Paralysis. *Journal of Neurotrauma*. 2019;36(9):1451-60.

87. Müller-Putz G, Rupp R, editores. *Neuroprosthetics and Brain-Computer Interfaces in Spinal Cord Injury: A Guide for Clinicians and End Users [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 202.

88. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46(4):489-91.
89. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science.* 1965;150(3699):971-9.
90. Guan Y. Spinal Cord Stimulation: Neurophysiological and Neurochemical Mechanisms of Action. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):217-25.
91. Huang Q, Duan W, Sivanesan E, Liu S, Yang F, Chen Z, et al. Spinal Cord Stimulation for Pain Treatment After Spinal Cord Injury. *Neurosci Bull.* junio de 2019;35(3):527-39.
92. Cook AW, Weinstein SP. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Preliminary report. *N Y State J Med.* 1973;73(24):2868-72.
93. Carhart MR, Jiping He, 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(1):32-42.
94. Lu DC, Edgerton VR, Modaber M, AuYong N, Morikawa E, Zdunowski S, et al. Engaging Cervical Spinal Cord Networks to Reenable Volitional Control of Hand Function in Tetraplegic Patients. *Neurorehabil Neural Repair.* e 2016;30(10):951-62.
95. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans. *Annals NY Acad Sci.* 1998;860: 360-76.
96. 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(2):65-8.
97. He Huang, Jiping He, Herman R, Carhart MR. Modulation effects of epidural spinal cord stimulation on muscle activities during walking. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2006;14(1):14-23.
98. Jilge B, Minassian K, Rattay F, Pinter MM, Gerstenbrand F, Binder H, et al. Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. *Experimental Brain Research.* 2004;154(3):308-26.
99. Minassian K, Hofstoetter US, Danner SM, Mayr W, McKay WB, Tansey K, et al. Mechanisms of rhythm generation of the human lumbar spinal cord in response to tonic stimulation without and with step-related sensory feedback. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik.* 2013.
100. Minassian K, Jilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand 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(7):401-16.
101. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, 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. *The Lancet.* 2011;377(9781):1938-47.

102. Angeli CA, Boakye M, Morton RA, Vogt J, Benton K, Chen Y, et al. Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury. *N Engl J Med.* 2018;379(13):1244-50.
103. van den Brand R, Heutschi J, Barraud Q, DiGiovanna J, Bartholdi K, Huerlimann M, et al. Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury. *Science.* e 2012;336(6085):1182-5.
104. McPherson JG, Miller RR, Perlmutter SI. Targeted, activity-dependent spinal stimulation produces long-lasting motor recovery in chronic cervical spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(39):12193-8.
105. Krucoff MO, Rahimpour S, Slutzky MW, Edgerton VR, Turner DA. Enhancing Nervous System Recovery through Neurobiologics, Neural Interface Training, and Neurorehabilitation. *Front Neurosci.* 2016;10.
106. Duffell LD, Donaldson N de N. A Comparison of FES and SCS for Neuroplastic Recovery After SCI: Historical Perspectives and Future Directions. *Front Neurol.* de 2020;11:607.
107. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, 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(9781):1938-47.
108. Lu DC, Edgerton VR, Modaber M, AuYong N, Morikawa E, Zdunowski S, et al. Engaging Cervical Spinal Cord Networks to Reenable Volitional Control of Hand Function in Tetraplegic Patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(10):951-62.
109. DiMarco AF, Geertman RT, Nemunaitis GA, Kowalski KE. Effects of restoration of cough via spinal cord stimulation on subject quality of life. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma.* 2022;34:102027.
110. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT, Hromyak DR. Spinal Cord Stimulation: A New Method to Produce an Effective Cough in Patients with Spinal Cord Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* e 2006;173(12):1386-9.
111. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT, Hromyak DR. 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 I: Methodology and Effectiveness of Expiratory Muscle Activation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2009;90(5):717-25.
112. DiMarco AF, Kowalski KE, Hromyak DR, Geertman RT. Long-term follow-up of spinal cord stimulation to restore cough in subjects with spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 2014;37(4):380-8.
113. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Harkema SJ. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain.* 2014;137(5):1394-409.
114. Gill ML, Grahn PJ, Calvert JS, Linde MB, Lavrov IA, Strommen JA, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after

- complete paraplegia. *Nat Med*. 2018;24(11):1677-82.
115. Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Demesmaeker R, Komi S, Capogrosso M, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*. 2018;563(7729):65-71.
116. Carhart MR, Jiping He, 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(1):32-42.
117. 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. *Journal of Neurotrauma*. 2017;34(9):1787-802.
118. Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, Van Straaten MG, Gill ML, Strommen JA, et al. Enabling Task-Specific Volitional Motor Functions via Spinal Cord Neuromodulation in a Human With Paraplegia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(4):544-54.
119. Legg Ditterline B, Harkema SJ, Willhite A, Stills S, Ugiliweneza B, Rejc E. Epidural stimulation for cardiovascular function increases lower limb lean mass in individuals with chronic motor complete spinal cord injury. *Exp Physiol*. 2020;105(10):1684-91.
120. Katz PG, Greenstein A, Severs SL, Zampieri TA, Singh Sahni K. Effect of implanted epidural stimulator on lower urinary tract function in spinal-cord-injured patients. *Eur Urol*. 1991;20(2):103-6.
121. Walter M, Lee AHX, Kavanagh A, Phillips AA, Krassioukov AV. Epidural Spinal Cord Stimulation Acutely Modulates Lower Urinary Tract and Bowel Function Following Spinal Cord Injury: A Case Report. *Front Physiol*. 2018;9:1816.
122. 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(1):8688.
123. DiMarco AF, Geertman RT, Tabbaa K, Polito RR, Kowalski KE. Case report: Minimally invasive method to activate the expiratory muscles to restore cough. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2018;41(5):562-6.
124. Barss TS, Parhizi B, Porter J, Mushahwar VK. Neural Substrates of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation: Neuromodulation across Multiple Segments of the Spinal Cord. *JCM*. 2022;11(3):639.
125. Sayenko DG, Rath M, Ferguson AR, Burdick JW, Havton LA, Edgerton VR, et al. Self-Assisted Standing Enabled by Non-Invasive Spinal Stimulation after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2019;36(9):1435-50.
126. Milosevic M, Masugi Y, Sasaki A, Sayenko DG, Nakazawa K. On the reflex mechanisms of cervical transcutaneous spinal cord stimulation in human subjects. *Journal of Neurophysiology*. 2019;121(5):1672-9.
127. Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Moshonkina T, Sayenko D, Gad P, Reggie Edgerton V. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):225-31.
128. Lavrov I, Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Courtine G, Zhong H, Roy RR, et al.

Plasticity of spinal cord reflexes after a complete transection in adult rats: relationship to stepping ability. *J Neurophysiol.* 2006;96(4):1699-710.

129. De Freitas RM, Capogrosso M, Nomura T, Milosevic M. Preferential activation of proprioceptive and cutaneous sensory fibers compared to motor fibers during cervical transcutaneous spinal cord stimulation: a computational study. *J Neural Eng.* 2022;19(3):036012.

130. Gerasimenko YP, Lu DC, Modaber M, Zdunowski S, Gad P, Sayenko DG, et al. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis. *Journal of Neurotrauma.* 2015;32(24):1968-80.

131. 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. Weidner N, editor. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0192013.

132. Freyvert Y, Yong NA, Morikawa E, Zdunowski S, Sarino ME, Gerasimenko Y, et al. Engaging cervical spinal circuitry with non-invasive spinal stimulation and buspirone to restore hand function in chronic motor complete patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):15546.

133. Inanici F, Samejima S, Gad P, Edgerton VR, Hofstetter CP, Moritz CT. Transcutaneous Electrical Spinal Stimulation Promotes Long-Term Recovery of Upper Extremity Function in Chronic Tetraplegia. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering.* 2018;26(6):1272-8.

134. Inanici F, Brighton LN, Samejima S, Hofstetter CP, Moritz CT. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Restores Hand and Arm Function After Spinal Cord Injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2021;29:310-9.

135. Megía García A, Serrano-Muñoz D, Taylor J, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation and Motor Rehabilitation in Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(1):3-12.

136. de Freitas RM, Sasaki A, Sayenko DG, Masugi Y, Nomura T, Nakazawa K, et al. Selectivity and excitability of upper-limb muscle activation during cervical transcutaneous spinal cord stimulation in humans. *Journal of Applied Physiology.* 2021;131(2):746-59.

137. Benavides FD, Jo HJ, Lundell H, Edgerton VR, Gerasimenko Y, Perez MA. Cortical and Subcortical Effects of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation in Humans with Tetraplegia. *J Neurosci.* 2020;40(13):2633-43.

138. Einhorn J, Li A, Hazan R, Knikou M. Cervicothoracic Multisegmental Transspinal Evoked Potentials in Humans. Phillips W, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76940.

139. Taylor C, McHugh C, Mockler D, Minogue C, Reilly RB, Fleming N. Transcutaneous spinal cord stimulation and motor responses in individuals with spinal cord injury: A methodological review. Schwenkreis P, editor. *PLoS ONE.* 2021;16(11):e0260166.

140. Selkowitz DM. Improvement in Isometric Strength of the Quadriceps Femoris Muscle After Training with Electrical Stimulation. *Physical Therapy.* 1985;65(2):186-96.

141. Selkowitz DM. High frequency electrical stimulation in muscle strengthening: A review and discussion. *Am J Sports Med.* 1989;17(1):103-11.

142. Ward AR, Robertson VJ. Sensory, motor, and pain thresholds for stimulation with



medium frequency alternating current. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(3):273-8.

143. Ward AR, Robertson VJ. Variation in torque production with frequency using medium frequency alternating current. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(11):1399-404.

144. Linderoth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Franck J, Gazelius B, et al. Release of Neurotransmitters in the CNS by Spinal Cord Stimulation: Survey of Present State of Knowledge and Recent Experimental Studies. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993;61(4):157-70.

145. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Research Bulletin*. 1999;48(2):129-41.

146. Parhizi B, Barss TS, Mushahwar VK. Simultaneous Cervical and Lumbar Spinal Cord Stimulation Induces Facilitation of Both Spinal and Corticospinal Circuitry in Humans. *Front Neurosci*. 2021;15:615103.

147. Hoffman LR, Field-Fote EC. Functional and Corticomotor Changes in Individuals With Tetraplegia Following Unimanual or Bimanual Massed Practice Training With Somatosensory Stimulation: A Pilot Study. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2010;34(4):193-201.

148. Wu YK, Levine JM, Wecht JR, Maher MT, LiMonta JM, Saeed S, et al. Posteroanterior cervical transcutaneous spinal stimulation targets ventral and dorsal nerve roots. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):451-60.

149. Kumru H, Rodríguez-Cañón M, Edgerton VR, García L, Flores Á, Soriano I, et al. Transcutaneous Electrical Neuromodulation of the Cervical Spinal Cord Depends Both on the Stimulation Intensity and the Degree of Voluntary Activity for Training. A Pilot Study. *JCM*. 2021;10(15):3278.

150. Gad P, Lee S, Terrafranca N, Zhong H, Turner A, Gerasimenko Y, et al. Non-Invasive Activation of Cervical Spinal Networks after Severe Paralysis. *Journal of Neurotrauma*. 2018;35(18):2145-58.

151. Rath M, Vette AH, Ramasubramaniam S, Li K, Burdick J, Edgerton VR, et al. Trunk Stability Enabled by Noninvasive Spinal Electrical Stimulation after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2018;35(21):2540-53.

152. Bedi PK. Tapping the Neural Circuitry: Surface Spinal Stimulation in Spinal Cord Injury: a Case Report. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*. 2016; 12(1).

153. Sasaki A, De Freitas RM, Sayenko DG, Masugi Y, Nomura T, Nakazawa K, et al. Low-Intensity and Short-Duration Continuous Cervical Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Intervention Does Not Prime the Corticospinal and Spinal Reflex Pathways in Able-Bodied Subjects. *JCM*. 2021;10(16):3633.

154. Shapkova EY, Pismennaya EV, Emelyannikov DV, Ivanenko Y. Exoskeleton Walk Training in Paralyzed Individuals Benefits From Transcutaneous Lumbar Cord Tonic Electrical Stimulation. *Front Neurosci*. 2020;14:416.

155. Hofstoetter US, Hofer C, Kern H, Danner SM, Mayr W, Dimitrijevic MR, et al.

Effects of transcutaneous spinal cord stimulation on voluntary locomotor activity in an incomplete spinal cord injured individual. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*. 2013.

156. Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Minassian K. Recovery cycles of posterior root-muscle reflexes evoked by transcutaneous spinal cord stimulation and of the H reflex in individuals with intact and injured spinal cord. Weber DJ, editor. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0227057.

157. Hofstoetter US, Krenn M, Danner SM, Hofer C, Kern H, McKay WB, et al. Augmentation of Voluntary Locomotor Activity by Transcutaneous Spinal Cord Stimulation in Motor-Incomplete Spinal Cord-Injured Individuals: Augmentation of Locomotion by tSCS in Incomplete SCI. *Artificial Organs*. 2015;39(10):E176-86.

158. McHugh LV, Miller AA, Leech KA, Salorio C, Martin RH. Feasibility and utility of transcutaneous spinal cord stimulation combined with walking-based therapy for people with motor incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*. 2020;6(1):104.

159. Meyer C, Hofstoetter US, Hubli M, Hassani RH, Rinaldo C, Curt A, et al. Immediate Effects of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation on Motor Function in Chronic, Sensorimotor Incomplete Spinal Cord Injury. *JCM*. 2020;9(11):3541.

160. Gerasimenko Y, Sayenko D, Gad P, Kozesnik J, Moshonkina T, Grishin A, et al. Electrical Spinal Stimulation, and Imagining of Lower Limb Movements to Modulate Brain-Spinal Connectomes That Control Locomotor-Like Behavior. *Front Physiol*. 2018;9:1196.

161. Gad P, Gerasimenko Y, Zdunowski S, Turner A, Sayenko D, Lu DC, et al. Weight Bearing Over-ground Stepping in an Exoskeleton with Non-invasive Spinal Cord Neuromodulation after Motor Complete Paraplegia. *Front Neurosci*. 2017;11:333.

162. Zhang F, Momeni K, Ramanujam A, Ravi M, Carnahan J, Kirshblum S, et al. Cervical Spinal Cord Transcutaneous Stimulation Improves Upper Extremity and Hand Function in People With Complete Tetraplegia: A Case Study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020;28(12):3167-74.

163. Chandrasekaran S, Bhagat NA, Ramdeo R, Ebrahimi S, Sharma PD, Griffin DG, et al. Targeted transcutaneous spinal cord stimulation promotes persistent recovery of upper limb strength and tactile sensation in spinal cord injury: a pilot study. *Front Neurosci*. 7 de julio de 2023;17:1210328.

164. Laskin JJ, Waheed Z, Thorogood NP, Nightingale TE, Noonan VK. Spinal Cord Stimulation Research in the Restoration of Motor, Sensory, and Autonomic Function for Individuals Living With Spinal Cord Injuries: A Scoping Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022;103(7):1387-97.

165. Freyvert Y, Yong NA, Morikawa E, Zdunowski S, Sarino ME, Gerasimenko Y, et al. Engaging cervical spinal circuitry with non-invasive spinal stimulation and buspirone to restore hand function in chronic motor complete patients. *Scientific Reports*. 2018 [citado 2019;8(1)].

166. Tefertiller C, Rozwod M, VandeGriend E, Bartelt P, Sevigny M, Smith AC.

Transcutaneous Electrical Spinal Cord Stimulation to Promote Recovery in Chronic Spinal Cord Injury. *Front Rehabil Sci.* 2022;2:740307.

167. Huang R, Nikooyan AA, Moore LD, Zdunowski S, Morikawa E, Siervo T, et al. Minimal handgrip force is needed for transcutaneous electrical stimulation to improve hand functions of patients with severe spinal cord injury. *Sci Rep.* 2022;12(1):7733.

168. Minassian K, Hofstoetter US, Danner SM, Mayr W, Bruce JA, McKay WB, 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(3):233-43.

169. Sutor TW, Ghatas MP, Goetz LL, Lavis TD, Gorgey AS. Exoskeleton Training and Trans-Spinal Stimulation for Physical Activity Enhancement After Spinal Cord Injury (EXTra-SCI): An Exploratory Study. *Front Rehabil Sci.* 2022;2:789422.

170. Al'joboori Y, Massey SJ, Knight SL, Donaldson N de N, Duffell LD. The Effects of Adding Transcutaneous Spinal Cord Stimulation (tSCS) to Sit-To-Stand Training in People with Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *JCM.* 2020;9(9):2765.

171. Hofstoetter US, McKay WB, Tansey KE, Mayr W, Kern H, Minassian K. Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 2014;37(2):202-11.

172. Estes SP, Iddings JA, Field-Fote EC. Priming Neural Circuits to Modulate Spinal Reflex Excitability. *Front Neurol.* 2017; 8.

173. Kreydin E, Zhong H, Latack K, Ye S, Edgerton VR, Gad P. Transcutaneous Electrical Spinal Cord Neuromodulator (TESCoN) Improves Symptoms of Overactive Bladder. *Front Syst Neurosci.* 2020;14:1.

174. Gad PN, Kreydin E, Zhong H, Latack K, Edgerton VR. Non-invasive Neuromodulation of Spinal Cord Restores Lower Urinary Tract Function After Paralysis. *Front Neurosci.* 2018;12:432.

175. Sachdeva R, Nightingale TE, Pawar K, Kalimullina T, Mesa A, Marwaha A, et al. Noninvasive Neuroprosthesis Promotes Cardiovascular Recovery After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):1244-56.

176. Phillips AA, Squair JW, Sayenko DG, Edgerton VR, Gerasimenko Y, Krassioukov AV. An Autonomic Neuroprosthesis: Noninvasive Electrical Spinal Cord Stimulation Restores Autonomic Cardiovascular Function in Individuals with Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma.* febrero de 2018;35(3):446-51.

177. Zhang F, Momeni K, Ramanujam A, Ravi M, Carnahan J, Kirshblum S, et al. Cervical Spinal Cord Transcutaneous Stimulation Improves Upper Extremity and Hand Function in People With Complete Tetraplegia: A Case Study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2020;28(12):3167-74.

178. Kumru H, Flores Á, Rodríguez-Cañón M, Edgerton VR, García L, Benito-Penalva J, et al. Cervical Electrical Neuromodulation Effectively Enhances Hand Motor Output in Healthy Subjects by Engaging a Use-Dependent Intervention. *JCM.* 2021;10(2):195.

179. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.

The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71.

180. Gomez-Conesa A, Serrano CS, Matamoros DC, López-López JA. The Spanish translation and adaptation of the Pedro scale. *Physiotherapy*. 2015;101:e463-4.

181. Kalsi-Ryan S, Beaton D, Curt A, Popovic MR, Verrier MC, Fehlings MG. Outcome of the upper limb in cervical spinal cord injury: Profiles of recovery and insights for clinical studies. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2014;37(5):503-10.

182. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil*. 2005;19(4):404-11.

183. Itzkovich M, Gelernter I, Biering-Sorensen F, Weeks C, Laramee MT, Craven BC, et al. The Spinal Cord Independence Measure (SCIM) version III: Reliability and validity in a multi-center international study. *Disability and Rehabilitation*. 2007;29(24):1926-33.

184. Salvador-De La Barrera S, Mora-Boga R, Ferreiro-Velasco ME, Seoane-Pillado T, Montoto-Marqués A, Rodríguez-Sotillo A, et al. A validity study of the Spanish—World Health Organization Quality of Life short version instrument in persons with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2018;56(10):971-9.

185. Lu X, Battistuzzo CR, Zoghi M, Galea MP. Effects of training on upper limb function after cervical spinal cord injury: A systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2015;29(1):3-13.

186. 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(9):526-32.

187. Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, Xu DS, Cheng LM. Multimodal treatment for spinal cord injury: A sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(8):1437-50.

188. Furlan JC, Pakosh M, Craven BC, Popovic MR. Insights on the Potential Mechanisms of Action of Functional Electrical Stimulation Therapy in Combination With Task-Specific Training: A Scoping Review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022;25(8):1280-8.

189. Popovic MR, Popovic DB, Keller T. Neuroprostheses for grasping. *Neurological Research*. 2002;24(5):443-52.

190. Mangold S, Keller T, Curt A, Dietz V. Transcutaneous functional electrical stimulation for grasping in subjects with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005;43(1):1-13.

191. Harnett A, Rice D, McIntyre A, Mehta S, Iruthayarajah J, Rdh BB, et al. Upper Limb Rehabilitation Following Spinal Cord Injury.

192. Gharooni AA, Nair KPS, Hawkins D, Scivill I, Hind D, Hariharan R. Intermittent theta-burst stimulation for upper-limb dysfunction and spasticity in spinal cord injury: a single-blind randomized feasibility study. *Spinal Cord*. 2018;56(8):762-8.

193. Kuppuswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, Mathias CJ, Gall A, Craggs MD, et al. Action of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(12):2452-61.
194. Belci M, Catley M, Husain M, Frankel HL, Davey NJ. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 2004;42(7):417-9.
195. Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in Hand Function in Adults With Chronic Tetraplegia Following a Multiday 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Intervention Combined With Repetitive Task Practice. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2015;39(1):23-30.
196. Potter-Baker KA, Janini DP, Lin YL, Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Varnerin NM, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) paired with massed practice training to promote adaptive plasticity and motor recovery in chronic incomplete tetraplegia: A pilot study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2018;41(5):503-17.
197. Yozbatiran N, Keser Z, Davis M, Stampas A, O'Malley MarciaK, Cooper-Hay C, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex and robot-assisted arm training in chronic incomplete cervical spinal cord injury: A proof of concept sham-randomized clinical study. *NeuroRehabilitation*. 2016;39(3):401-11.
198. Cortes M, Medeiros AH, Gandhi A, Lee P, Krebs HI, Thickbroom G, et al. Improved grasp function with transcranial direct current stimulation in chronic spinal cord injury. Krebs HI, editor. *NRE*. 2017;41(1):51-9.
199. Murray LM, Edwards DJ, Ruffini G, Labar D, Stampas A, Pascual-Leone A, et al. Intensity Dependent Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Corticospinal Excitability in Chronic Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(4):S114-21.
200. García-Alén L, Kumru H, Castillo-Escario Y, Benito-Penalva J, Medina-Casanovas J, Gerasimenko YP, et al. Transcutaneous Cervical Spinal Cord Stimulation Combined with Robotic Exoskeleton Rehabilitation for the Upper Limbs in Subjects with Cervical SCI: Clinical Trial. *Biomedicine*. 16 de febrero de 2023;11(2):589.
201. Inanici F, Brighton LN, Samejima S, Hofstetter CP, Moritz CT. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Restores Hand and Arm Function After Spinal Cord Injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2021;29:310-9.
202. Anderson KD, Korupolu R, Musselman KE, Pierce J, Wilson JR, Yozbatiran N, et al. Multi-center, single-blind randomized controlled trial comparing functional electrical stimulation therapy to conventional therapy in incomplete tetraplegia. *Front Rehabil Sci*. 2022;3:995244.
203. Zoghi M, Galea M. Brain Motor Control Assessment Post Early Intensive Hand Rehabilitation After Spinal Cord Injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2018;24(2):157-66.
204. Glinsky J, Harvey L, Van Es P, Chee S, Gandevia SC. The addition of electrical

- stimulation to progressive resistance training does not enhance the wrist strength of people with tetraplegia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2009;23(8):696-704.
205. Kohlmeyer KM, Hill JP, Yarkony GM, Jaeger RJ. Electrical stimulation and biofeedback effect on recovery of Tenodesis grasp: A controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1996;77(7):702-6.
206. Popovic MR, Thrasher TA, Adams ME, Takes V, Zivanovic V, Tonack MI. Functional electrical therapy: retraining grasping in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2006;44(3):143-51.
207. Kapadia N, Zivanovic V, Popovic M. Restoring Voluntary Grasping Function in Individuals with Incomplete Chronic Spinal Cord Injury: Pilot Study. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2013;19(4):279-87.
208. Kapadia NM, Bagher S, Popovic MR. Influence of different rehabilitation therapy models on patient outcomes: Hand function therapy in individuals with incomplete SCI. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 2014;37(6):734-43.
209. Kapadia NM, Zivanovic V, Furlan J, Craven BC, McGillivray C, Popovic MR. Functional Electrical Stimulation Therapy for Grasping in Traumatic Incomplete Spinal Cord Injury: Randomized Control Trial: FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION THERAPY. *Artificial Organs.* 2011;35(3):212-6.
210. Popovic MR, Kapadia N, Zivanovic V, Furlan JC, Craven BC, McGillivray C. Functional Electrical Stimulation Therapy of Voluntary Grasping Versus Only Conventional Rehabilitation for Patients With Subacute Incomplete Tetraplegia: A Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(5):433-42.
211. Harvey LA, Dunlop SA, Churilov L, Galea MP. Early intensive hand rehabilitation is not more effective than usual care plus one-to-one hand therapy in people with sub-acute spinal cord injury ('Hands On'): a randomised trial. *Journal of Physiotherapy.* 2017;63(4):197-204.
212. Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Massed Practice versus Massed Practice with Stimulation: Effects on Upper Extremity Function and Cortical Plasticity in Individuals with Incomplete Cervical Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005;19(1):33-45.
213. Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Sensory Stimulation Augments the Effects of Massed Practice Training in Persons With Tetraplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2008;89(4):602-8.
214. Nasser MET, Reda MAEH, Awad MR, Amin IR, Assem SA. Effect of massed practice and somatosensory stimulation on the upper extremity function in patients with incomplete cervical spinal cord injury. *Alexandria Journal of Medicine.* 2014;50(2):189-96.
215. Gomes-Osman J, Tibbett JA, Poe BP, Field-Fote EC. Priming for Improved Hand Strength in Persons with Chronic Tetraplegia: A Comparison of Priming-Augmented Functional Task Practice, Priming Alone, and Conventional Exercise Training. *Front Neurol.* 2017; 7.
216. Needham-Shropshire B, Broton J, Cameron T, Klose J. Improved Motor Function in

Tetraplegics Following Neuromuscular Stimulation-Assisted Arm Ergometry. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 1997;20(1):49-55.

217. Martin R. Utility and Feasibility of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation for Patients With Incomplete SCI in Therapeutic Settings: A Review of Topic. *Front Rehabil Sci*. 2021;2:724003.

218. Edwards DJ, Cortes M, Thickbroom GW, Rykman A, Pascual-Leone A, Volpe BT. Preserved corticospinal conduction without voluntary movement after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(10):765-7.

219. Asboth L, Friedli L, Beauparlant J, Martinez-Gonzalez C, Anil S, Rey E, et al. Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion. *Nat Neurosci*. 2018;21(4):576-88.

220. Nishimura Y, Perlmutter SI, Eaton RW, Fetz EE. Spike-Timing-Dependent Plasticity in Primate Corticospinal Connections Induced during Free Behavior. *Neuron*. 2013;80(5):1301-9.

221. Formento E, Minassian K, Wagner F, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Rowald A, et al. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2018;21(12):1728-41.

222. Steele AG, Manson GA, Horner PJ, Sayenko DG, Contreras-Vidal JL. Effects of transcutaneous spinal stimulation on spatiotemporal cortical activation patterns: a proof-of-concept EEG study. *J Neural Eng*. 2022;19(4):046001.

223. Nikityuk IE, Moshonkina TR, Gerasimenko YuP, Vissarionov SV, Baidurashvili AG. The regulation of balance in the children presenting with severe cerebral palsy following the treatment with the use of the locomotor training in combination with the electrical stimulation of leg muscles and spinal cord. *Vopr kurortol fizioter lech fiz kul't*. 2016;93(5):23.

224. Solopova IA, Sukhotina IA, Zhvansky DS, Ikoeva GA, Vissarionov SV, Baidurashvili AG, et al. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy. *Neuroscience Letters*. 2017;639:192-8.

225. Moon Y, Zuleger T, Lamberti M, Bansal A, Mummidisetty CK, McKenzie KA, et al. Characterization of Motor-Evoked Responses Obtained with Transcutaneous Electrical Spinal Stimulation from the Lower-Limb Muscles after Stroke. *Brain Sciences*. 2021;11(3):289.

226. Hofstoetter US, Freundl B, Lackner P, Binder H. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Enhances Walking Performance and Reduces Spasticity in Individuals with Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*. 2021;11(4):472.

