Estimulación espinal en lazo cerrado: una estrategia no invasiva para modular las oscilaciones patológicas del temblor esencial

M. Sacristán-Moraleda [1], A. Pascual-Valdunciel [1], A. Carrasco-Robledo [1], M. González-García[1,2], E. Rocon[2], V. Giménez de Béjar[3], M. Ruiz-Ortiz[3], J. Lapeña-Moltiva[3], J. Benito-León[3], D. Farina[4], J. Lázaro [1,5], J. Ibáñez [1,5]

[1] BSICoS Group, I3A and IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, msacristan@unizar.es

[2] BioRobotics, Centro de Automática y Robótica (CSIC UPM), Madrid, España

[3] Departmento de Neurología, Hospital Universitario "12 de Octubre", Madrid, España

[4] Department of Bioengineering, Imperial College, Londres, Reino Unido

[5] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y, Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

Resumen

El temblor esencial (ET) constituye el trastorno del movimiento más prevalente, con opciones terapéuticas frecuentemente limitadas e insatisfactorias. Este estudio presenta un enfoque novedoso basado en estimulación espinal transcutánea (tSCS) en lazo cerrado para interferir de manera precisa con las oscilaciones centrales que generan el temblor patológico. Desarrollamos un protocolo experimental en el que pacientes con ET realizaron una tarea isométrica de pinzado al 10 % de su fuerza máxima, mientras recibían estimulación sincronizada con la frecuencia del temblor registrada en el primer dorsal interóseo (FDI). Se evaluaron ocho relaciones de fase distintas entre la estimulación aplicada y la actividad oscilatoria del temblor. Los resultados demuestran que la eficacia de la tSCS sobre el temblor depende críticamente de la relación de fase entre la actividad neurológica asociada con el temblor y el estímulo aplicado. Crucialmente, la diferencia de fase óptima para la supresión del temblor varía entre pacientes, sugiriendo que los mecanismos subyacentes trascienden una simple compensación de la entrada temblorosa a las neuronas motoras comunes y apuntan hacia una modulación más compleja de los circuitos centrales del temblor. Estos hallazgos proporcionan evidencia preliminar prometedora sobre la viabilidad de la estimulación espinal transcutánea como alternativa terapéutica para el ET. La naturaleza fase-dependiente de los efectos observados abre nuevas perspectivas para el desarrollo de sistemas de neuromodulación personalizados. Se requieren estudios adicionales para elucidar completamente los mecanismos neurofisiológicos subyacentes y optimizar la traslación de este enfoque hacia una aplicación clínica efectiva.

1. Introducción

El temblor esencial (ET) es el trastorno del movimiento más frecuente, con una prevalencia superior al 5 % en mayores de 65 años. Se manifiesta típicamente como un temblor postural y de acción en las extremidades superiores, aunque también puede comprometer la cabeza, la voz o el tronco [1]. A pesar de su alta incidencia y del impacto funcional y psicológico que conlleva, su fisiopatología sigue sin estar completamente esclarecida y los tratamientos disponibles presentan importantes limitaciones en eficacia, accesibilidad o tolerabilidad.

Los tratamientos farmacológicos de primera línea, como el propranolol o la primidona, presentan una eficacia parcial y efectos secundarios que conllevan una baja adherencia en muchos pacientes [2]. Por su parte, las terapias invasivas como la estimulación cerebral profunda (DBS) o la talamotomía por ultrasonidos pueden ofrecer mejorías significativas, pero su disponibilidad es limitada y conllevan riesgos quirúrgicos no despreciables [3]. Esta situación subraya la necesidad de desarrollar enfoques terapéuticos alternativos, más accesibles, seguros y personalizables.

El temblor esencial se ha asociado tradicionalmente a disfunciones en el circuito cerebelo–tálamo–corteza motora. En pacientes que sufren esta enfermedad, el sistema se comporta como un oscilador de baja frecuencia (3-9 Hz), y su señal aberrante se propaga hasta los músculos, provocando contracciones cíclicas [4]. Muchas de las terapias actuales, como la DBS, están orientadas a intervenir a nivel central. Interrumpe la oscilación patológica mediante estimulación a altas frecuencias (130 Hz), evitando que llegue a los músculos [5]. Estudios recientes sugieren utilizar la naturaleza cíclica del temblor para modular la estimulación [6]. De esta forma, se administra en momentos puntuales del ciclo para mejorar su efectividad y reducir los posibles efectos adversos.

Por otro lado, se ha revelado que la propagación del temblor es un fenómeno complejo y dinámico. En particular, se ha identificado un papel relevante de las vías espinales y de la interacción bidireccional entre el sistema nervioso central y el periférico [7]. La actividad muscular y los bucles de realimentación aferente pueden amplificar o modular la señal rítmica generada en estructuras centrales. En este contexto, la estimulación espinal transcutánea (tSCS) surge como un posible modulador del temblor. Se trata de una técnica de estimulación que utiliza electrodos sobre la piel para favorecer la excitabilidad de las raíces dorsales de la médula espinal [8]. En un estudio reciente, se demuestra su capacidad para reducir el temblor cuando se aplica a la frecuencia del mismo, en lazo abierto [9].

Este estudio investiga cómo la tSCS en lazo cerrado puede modular el temblor esencial. La estimulación se sincroniza

ISBN: 978-84-09-80259-3

en tiempo real con la fase del temblor, estimada a partir de la señal de electromiografía (EMG), para intervenir en momentos específicos del ciclo. Se diseñó un experimento en pacientes con temblor esencial, registrando señales musculares y de fuerza durante una tarea estandarizada bajo distintas condiciones de estimulación. El análisis se centra en cómo la fase de estimulación afecta la dinámica del temblor y en las posibles implicaciones neurofisiológicas a nivel espinal.

2. Materiales y métodos

2.1. Participantes

El estudio incluyó 10 sujetos (7 mujeres, 66 ± 5.5 años) con diagnóstico clínico de temblor esencial, reclutados en el servicio de neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Se excluyeron aquellos pacientes con otros trastornos neurológicos distintos de ET, dispositivos electrónicos implantables (como marcapasos o neuroestimuladores) y alteraciones dermatológicas en la zona de estimulación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital 12 de Octubre, y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión.

2.2. Diseño experimental

Cada participante realizó una tarea isométrica de precisión, que consistía en mantener una fuerza de pinzado (pinching) equivalente al 10 % de su fuerza máxima voluntaria (MVC), determinada previamente mediante una fase de calibración individual. La tarea tenía una duración total de 75 segundos e incluía una rampa inicial de 5 segundos, durante la cual la fuerza aumentaba progresivamente desde reposo hasta alcanzar el objetivo del 10 %.

Durante la ejecución, se aplicó tSCS bajo diferentes condiciones experimentales. En los primeros 30 segundos, en modo open-loop (OL), ajustada a la frecuencia dominante del temblor previamente estimada. Posteriormente, se presentaban bloques closed-loop de 5 segundos, en los que la fase de la estimulación estaba sincronizada con la actividad del EMG del músculo *first dorsal interosseous* (FDI), cubriendo ocho condiciones de fase equiespaciadas. Esto se consiguió aplicando un algoritmo de seguimiento de fase basado en un filtro adaptativo, implementado en un microprocesador (Cortex M4 ARM de 32 bits). Además, se incluía una condición adicional de OL dentro de estos bloques. Las nueve condiciones se aplicaban en orden pseudorandomizado.

Cada participante completó diez repeticiones del protocolo completo en una misma sesión, con pausas de al menos un minuto entre repeticiones para evitar la fatiga muscular.

2.3. Adquisición de señales

Se registraron simultáneamente señales de electromiografía superficial de alta densidad (HDsEMG) y fuerza. El EMG fue obtenido del músculo FDI, mediante 64 electrodos dispuestos en una matriz de 13x5 con una distancia interelectrodo de 4 mm. La señal de fuerza se adquirió con un transductor de carga colocado entre los dedos índice y pulgar.

Estas señales fueron muestreadas a 2048 Hz y digitalizadas mediante un sistema de adquisición multicanal (*Quattrocento*, *OT Bioelletronica*, IT), sincronizadas de forma precisa con el sistema de estimulación con una tarjeta de adquisición (*Micro1401*, *Cambridge Electronic Design*, Reino Unido).

2.4. Estimulación eléctrica

Se utilizó el electroestimulador (DS8R, Digitimer Ltd., Reino Unido). Se colocó un electrodo anódico de 90 x 50 mm en la región posterior del cuello a nivel de C6, y un electrodo catódico de 50 x 90 mm sobre la clavícula del lado con más temblor del paciente.

El protocolo de estimulación consistió en pulsos de 1 ms con una frecuencia portadora de 5 kHz, resultando en cinco pulsos bifásicos de 200 µs [9].

La intensidad de estimulación fue determinada para cada sujeto como el 90 % de su umbral motor. Dicho umbral se calcula como la intensidad que provoca una respuesta muscular evocada en el 50 % de los pulsos.

2.5. Algoritmo de estimación de fase en tiempo real

Para el seguimiento de fase en tiempo real, se ha implementado un algoritmo adaptativo basado en mínimos cuadrados [10]. El objetivo es ajustar un canal de la señal EMG rectificada a una sinusoide a frecuencia del temblor (ω) y un término constante. La señal estimada se modela como:

$$\hat{x}_n = a_n \cdot \cos(2\pi\omega t) + b_n \cdot \sin(2\pi\omega t) + c_n$$

donde los dos primeros términos se corresponden con la parte real de la señal compleja S_n:

$$S_n = (a_n - j \cdot b_n) \cdot e^{j2\pi\omega t}$$

a y b se adaptan para seguir la fase y amplitud de la señal oscilatoria, y c ajusta la potencia del EMG. En cada muestra x_n, se calcula el error:

$$e_n = x_n - \hat{x}_n$$

siendo $x_n = |EMG(n)|$, y se actualizan los coeficientes:

$$\begin{aligned} a_{n+1} &\to a_n + \mu_1 \cdot e_n \cdot \cos(2\pi\omega t) \\ b_{n+1} &\to b_n + \mu_1 \cdot e_n \cdot \sin(2\pi\omega t) \\ c_{n+1} &\to c_n + \mu_2 \cdot e_n \end{aligned}$$

Los términos de actualización de pesos μ_1 y μ_2 se definieron como 2^{-6} [10] y 2^{-8}, respectivamente, realizando un análisis de sensibilidad sobre datos reales y utilizando potencias de dos para optimizar la eficiencia en tiempo real. La fase instantánea del temblor se estima como:

$$\varphi_n = \text{angle}(S_n)$$

De esta forma, se activa un pulso de estimulación cuando φ_n está suficientemente cerca de la fase objetivo φ_d, con un período refractario de un cuarto del período de temblor.

2.6. Análisis de datos

El análisis de la fase y amplitud instantánea del temblor se realizó mediante la transformada de Hilbert aplicada sobre la señal filtrada en la banda del temblor mediante un filtro Butterworth bidireccional (sin distorsión de fase), de segundo orden y con un ancho de banda de 3 Hz centrado en la frecuencia dominante del temblor (TF) de cada sujeto. La envolvente del resultado complejo proporciona la estimación de la amplitud instantánea del temblor, mientras que la fase se obtiene como el ángulo instantáneo del mismo. Esta fase es utilizada como referencia para analizar la efectividad de la estimulación en lazo cerrado, mientras que la amplitud de la fuerza filtrada ofrece una medida directa sobre la severidad instantánea del temblor.

La precisión del algoritmo se evaluó mediante la separabilidad entre clases contiguas de estimulación d-prime:

$$d' = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2}}}$$

3. Resultados

3.1. Rendimiento del algoritmo de estimación de fase

El valor promedio de separabilidad fue de 3.63, lo que indica una muy alta separabilidad entre fases adyacentes (Fig. 1).

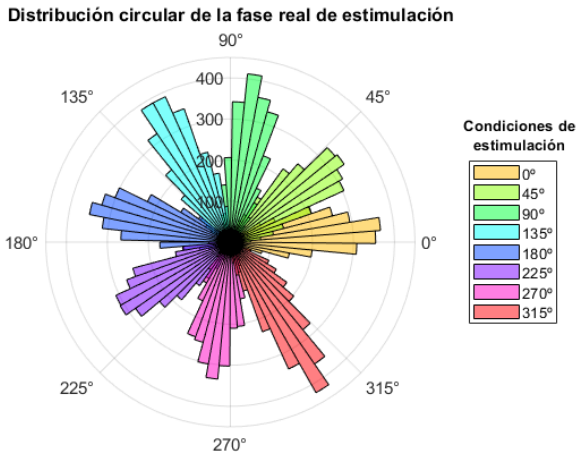


Figura 1. *Distribución de la fase calculada de forma offline a partir de la señal de EMG de todos los pulsos de estimulación aplicados.*

3.2. Efectos globales de la estimulación

Agrupando todas las condiciones de estimulación, no se evidencia un cambio en la frecuencia ni en la amplitud del temblor, en comparación con los registros sin estimulación (test de Wilcoxon para muestras pareadas, N = 10; p = 0.21 para frecuencia, p = 0.17 para amplitud).

3.3. Respuestas específicas de fase

En la mayoría de los sujetos se identificó una fase de estimulación que reduce de forma consistente la potencia del temblor en la señal de fuerza (Fig. 1). Sin embargo, dicha fase óptima varía entre individuos, posiblemente dependiente de las características específicas de cada sistema nervioso.

Bajo la hipótesis de que las oscilaciones centrales del temblor se aproximan a una sinusoide, se evaluó si su modulación en amplitud seguía una función sinusoidal según la fase de estimulación, resultando significativa ($p < 0.05$, test F) en 5 de 10 sujetos (Fig. 2).

4. Discusión y conclusiones

Este estudio presenta un enfoque innovador para modular el temblor esencial mediante tSCS en lazo cerrado, introduciendo varias novedades metodológicas relevantes. En primer lugar, utilizamos la señal EMG como referencia para la estimulación, lo que permite sincronizarla directamente con la actividad muscular y acceder a una representación más inmediata de las oscilaciones centrales, evitando el desfase electromecánico propio de la acelerometría. Además, la fuerza ejercida en una tarea de contracción isométrica se emplea como variable de salida, lo que permite imponer un control estricto sobre la ejecución motora y aproximarse a tareas funcionales reales, como sujetar un utensilio. El diseño experimental, con múltiples repeticiones y todas las condiciones presentes en cada bloque, minimiza el impacto de la variabilidad espontánea del temblor a lo largo del tiempo. La intervención, completamente no invasiva y subumbral, fue bien tolerada por todos los participantes, sin generar molestias ni respuestas motoras, lo que permite asumir que los efectos observados son de origen sensorimotor central.

Los resultados muestran que la estimulación fase-dependiente es capaz de modular el temblor de manera robusta y reproducible. Determinadas fases producen una clara atenuación del temblor, mientras que otras lo exacerban, siguiendo en varios sujetos una curva sinusoidal. Este patrón sugiere una interacción con oscilaciones centrales subyacentes, posiblemente mediante mecanismos de interferencia. La fase óptima difiere entre participantes, lo que refleja la variabilidad anatómica y funcional entre sistemas motores individuales.

Este comportamiento no parece explicarse por mecanismos reflejos locales, sino por la acción sobre generadores centrales. La tSCS, a través del reclutamiento de aferencias somatosensoriales, podría actuar sobre circuitos supraspinales implicados en el temblor, lo que sitúa a la médula como un nodo activo dentro del sistema oscilatorio. Estos hallazgos se alinean con trabajos previos en estimulación cerebral fase-dependiente [6, 11], pero extienden estos principios al nivel espinal con un enfoque no invasivo.

Entre las limitaciones del estudio, destacamos la no inclu-

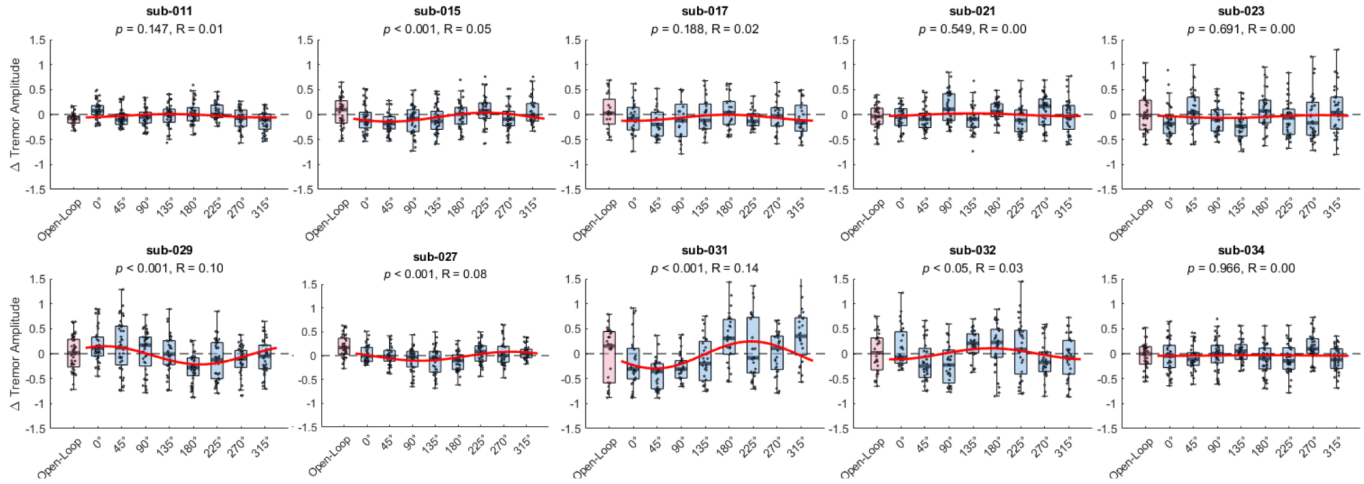


Figura 2. *Relación entre la fase de estimulación y el cambio en la amplitud del temblor en bloques de un segundo para cada participante. Las cajas muestran la variación relativa respecto al promedio de cada bloque. La línea roja representa el ajuste sinusoidal y el p-valor indica su significancia estadística, mientras que R es la variabilidad explicada por el ajuste.*

sión de una condición sin estimulación dentro de cada bloque, debido a que la tSCS es perceptible para los participantes y habría comprometido la ceguera experimental. Además, aunque se dirige a fibras aferentes, la tSCS puede reclutar fibras eferentes en ciertas condiciones, y su limitada especificidad espacial puede haber afectado a unidades motoras de otros músculos, implicadas o no directamente en la tarea. Finalmente, el número de sujetos es reducido y los efectos se evaluaron únicamente de forma aguda.

Aunque la frecuencia del temblor se mantuvo estable dentro de cada sujeto bajo las condiciones controladas del experimento, se sabe que puede variar entre sesiones y según el estado o la tarea realizada. Por ello, futuras implementaciones podrían incorporar un ajuste de la frecuencia de temblor como un parámetro más en el algoritmo adaptativo.

En conjunto, nuestros resultados sugieren que las oscilaciones del temblor esencial pueden ser moduladas a nivel espinal mediante estimulación sensoriomotora sincronizada con la dinámica interna del sistema motor. Si bien la propuesta aún está lejos de una aplicación clínica, este trabajo abre nuevas vías hacia terapias personalizadas, no invasivas, para intervenir sobre el temblor en su propio lenguaje rítmico.

Agradecimientos

M.S. fue financiado por el Gobierno de Aragón (DGA 2024-2028). Este trabajo ha sido financiado por MICIU/AEI y FEDER, UE, proyecto PID2022-138585OA, mediante los subproyectos C31 (E.R.), C32 (J.I., J.L.) y C33 (J.B., V.G.). J.I. y M.S. también recibieron el soporte de AEI a través del proyecto CNS2022-135366. APV recibió el apoyo de Horizon Europe en el marco Marie Skłodowska-Curie nº 101151398.

Referencias

[1] E. D. Louis and J. J. Ferreira, "How common is the most common adult movement disorder? update on the worldwide prevalence of essential tremor," *Movement Disorders*, vol. 25, no. 5, pp. 534–541, 2010.

[2] M. Hallett *et al.*, "Essential tremor.," *The New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 6, pp. 596–597, 2018.

[3] G. Deuschl, J. Raethjen, H. Hellriegel, and R. Elble, "Treatment of patients with essential tremor," *The Lancet Neurology*, vol. 10, no. 2, pp. 148–161, 2011.

[4] A. Lenka, K. S. Bhalsing, R. Panda, K. Jhunjhunwala, R. M. Naduthota, J. Saini, R. D. Bharath, R. Yadav, and P. K. Pal, "Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor," *Neuroradiology*, vol. 59, pp. 157–168, 2017.

[5] E. D. Flora, C. L. Perera, A. L. Cameron, and G. J. Maddern, "Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review," *Movement disorders*, vol. 25, no. 11, pp. 1550–1559, 2010.

[6] H. Cagnan, D. Pedrosa, S. Little, A. Pogosyan, B. Cheeran, T. Aziz, A. Green, J. Fitzgerald, T. Foltynie, P. Limousin, *et al.*, "Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation," *Brain*, vol. 140, no. 1, pp. 132–145, 2017.

[7] A. Pascual-Valdunciel, G. W. Hoo, S. Avrillon, F. O. Barroso, J. G. Goldman, J. C. Hernandez-Pavon, and J. L. Pons, "Peripheral electrical stimulation to reduce pathological tremor: a review," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 18, pp. 1–19, 2021.

[8] M. Milosevic, Y. Masugi, A. Sasaki, D. G. Sayenko, and K. Nakazawa, "On the reflex mechanisms of cervical transcutaneous spinal cord stimulation in human subjects," *Journal of neurophysiology*, vol. 121, no. 5, pp. 1672–1679, 2019.

[9] A. Pascual-Valdunciel, J. Ibáñez, L. Rocchi, J. Song, J. C. Rothwell, K. P. Bhatia, D. Farina, and A. Latorre, "Frequency-selective suppression of essential tremor via transcutaneous spinal cord stimulation," *Movement Disorders*, vol. 39, no. 10, pp. 1817–1828, 2024.

[10] C. G. McNamara, M. Rothwell, and A. Sharott, "Stable, interactive modulation of neuronal oscillations produced through brain-machine equilibrium," *Cell Reports*, vol. 41, no. 6, 2022.

[11] S. R. Schreglmann, D. Wang, R. L. Peach, J. Li, X. Zhang, A. Latorre, E. Rhodes, E. Panella, A. M. Cassara, E. S. Boyden, *et al.*, "Non-invasive suppression of essential tremor via phase-locked disruption of its temporal coherence," *Nature communications*, vol. 12, no. 1, p. 363, 2021.