

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería



Diseño e implementación del encapsulado para un prototipo
de estimulador del nervio vago, y de un nervio vago artificial,
como plataforma de pruebas para el estimulador

Trabajo de graduación presentado por Jonatan Eliazar Chocón Gómez
para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería Mecatrónica

Guatemala,

2022

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería



Diseño e implementación del encapsulado para un prototipo
de estimulador del nervio vago, y de un nervio vago artificial,
como plataforma de pruebas para el estimulador

Trabajo de graduación presentado por Jonatan Eliazar Chocón Gómez
para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería Mecatrónica

Guatemala,

2022

Vo.Bo.:

(f) _____
Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

Tribunal Examinador:

(f) _____
Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

(f) _____

(f) _____

Fecha de aprobación: Guatemala, de de .

Lista de figuras	VIII
Resumen	IX
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. LivaNova	4
2.2. Generadores Pulse M102 y AspireSR M106	4
2.2.1. Componentes implantables	4
2.2.2. Componentes no implantables	5
2.3. Desarrollo de un prototipo de estimulador del nervio vago para el tratamiento de epilepsia resistente a los medicamentos por estudiantes de la Universidad del Valle de Guatemala	5
2.3.1. Fase I - 2019	6
2.3.2. Fase II - 2020	6
2.3.3. Fase III - 2021	7
3. Justificación	9
4. Objetivos	11
5. Alcance	13
6. Marco teórico	15
6.1. Epilepsia	15
6.2. El Nervio Vago	15
6.2.1. Estructura del nervio	16
6.3. La membrana celular y el impulso nervioso	16
6.3.1. La membrana celular	16
6.3.2. El impulso nervioso: Potencial de acción	17
6.4. Modelos neuronales	18
6.4.1. Modelo de Hodgkin y Huxley	18

6.4.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo	19
6.4.3. Modelo de Roy	20
6.4.4. Modelo de Izhikevich	21
6.5. Dispositivos implantables	21
6.5.1. Requerimientos y características de los sistemas implantables	22
7. Selección del modelo neuronal	25
7.1. Estudio del modelo	26
8. Verificación del modelo del nervio vago utilizando <i>LTspice</i> como herramienta de simulación	29
8.1. Simulación de unidad neuronal FitzHugh-Nagumo	29
8.2. Variación de parámetros del modelo	31
8.3. Simulación de un axón de neurona con recubrimiento de mielina	34
9. Implementación física del modelo del nervio vago	37
9.1. Pruebas físicas con unidad de neurona FitzHugh-Nagumo	38
9.2. Pruebas físicas con axón con recubrimiento de mielina y dos unidades neuronales	40
9.3. Diseño de PCB	40
10. Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago	43
10.1. Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago	43
10.2. Diseño y distribución del cableado del estimulador del nervio vago en el interior del encapsulado	44
11. Conclusiones	45
12. Recomendaciones	47
13. Bibliografía	49

Lista de figuras

1.	Partes principales de la membrana celular [15].	17
2.	Esquema eléctrico del modelo de Hodgkin-Huxley [16].	18
3.	Esquema eléctrico del modelo de FitzHugh-Nagumo [16].	20
4.	Esquema eléctrico del modelo de Guy Roy [16].	20
5.	Esquema eléctrico del modelo de Izhikevich [16].	21
6.	Esquema eléctrico del modelo FitzHugh-Nagumo construido en LTspice. . . .	26
7.	Esquema eléctrico del módulo de procesamiento de la señal del potencial de membrana.	27
8.	Esquema eléctrico completo del modelo neuronal de FitzHugh-Nagumo para simular el potencial de membrana de un axón ante una estimulación eléctrica externa.	27
9.	Potencial de membrana obtenido con la configuración que se muestra en la Figura 8.	29
10.	Partes del potencial de acción obtenido a partir de una unidad de neurona de FitzHugh-Nagumo.	30
11.	Despolarizaciones en respuesta a distintas amplitudes de voltaje aplicado. . .	30
12.	Variación de los parámetros de fase pasiva del modelo FHN.	31
13.	Variación de los parámetros de la fase Sodio.	32
14.	Variación de los parámetros de la fase de Potasio.	33
15.	Esquema eléctrico de una unidad de neurona FHN.	34
16.	Esquema de Axón modular.	34
17.	Potenciales de acción generados en cada uno de los segmentos del axón construido.	35
18.	Potenciales de acción en cada uno de los segmentos de axón.	35
19.	Construcción de un axón con recubrimiento de mielina de 2 unidades neuronales FHN.	37
20.	(a) Membrana celular de una célula nerviosa con presencia de canales de Sodio y Potasio, (b) Circuito eléctrico construido para la simulación de una unidad de neurona FHN. (c) Diagrama eléctrico del modelo de neurona FHN. . . .	38
21.	Estímulo sub-umbral.	38

22.	Estímulo débil.	39
23.	Estimulo medio.	39
24.	Estimulo fuerte.	39
25.	Diseño PCB prototipo para unidad de neurona FitzHugh-Nagumo.	40
26.	Diseño PCB prototipo para la placa principal.	40
27.	Diseño PCB prototipo para un axón de neurona con 5 unidades de neurona FitzHugh-Nagumo.	41
28.	Distintas vistas para el diseño de encapsulado para el estimulador del nervio vago.	43
29.	Diseño del cableado del estimulador en el interior del encapsulado.	44
30.	Dimensiones del cableado.	44

Resumen

El presente trabajo constituye la primera fase de diseño y fabricación de los primeros prototipos de encapsulado para el estimulador del nervio vago y de un nervio vago artificial que pueda ser utilizado como plataforma de pruebas para los prototipos de estimulador desarrollados en fases anteriores del proyecto. El desarrollo de estos elementos busca alcanzar avances relevantes en el desarrollo futuro de un dispositivo implantable al diseñar un encapsulado que cumpla con las características de diseño necesarias para ser implantado en el cuerpo humano y una herramienta de evaluación de las señales del tratamiento VNS de las futuras iteraciones de mejora del proyecto.

El encapsulado para el prototipo de estimulador se diseñó utilizando una herramienta de diseño 3D a través de una estrategia de diseño multi-sólido. El diseño consideró la integración de la placa electrónica del módulo estimulador, la batería de alimentación y el módulo de radiofrecuencia.

Por otra parte, el dispositivo de pruebas desarrollado se basó en el modelo de neurona de FitzHugh-Nagumo por su capacidad de replicar fielmente el comportamiento biológico de la membrana celular de un axón de neurona ante una estimulación eléctrica externa. Este prototipo permitió visualizar los potenciales de acción generados a partir de la estimulación de una señal cuadrada con características similares a las que presenta el estimulador VNS Pulse 102. Los potenciales de acción obtenidos contaron con características biológicas como el potencial de reposo, potencial de umbral, así como las características dinámicas de respuesta.

CAPÍTULO 1

Introducción

Las neuronas normalmente generan señales o impulsos electroquímicos que tienen efecto sobre un determinado grupo de neuronas, glándulas o músculos que producen movimientos, pensamientos y sentimientos. Ante un aumento en la actividad eléctrica simultánea de las neuronas se producen movimientos y comportamientos involuntarios. Dando paso a las epilepsias que son trastornos crónicos en los que grupos de células nerviosas, más conocidas como neuronas, presentan una actividad anormal y causan ataques o crisis epilépticas.

El presente trabajo constituye la primera fase de diseño y fabricación de los primeros prototipos de encapsulado para el estimulador del nervio vago y de un nervio vago artificial que pueda ser utilizado como plataforma de pruebas para los prototipos de estimulador desarrollados en fases anteriores del proyecto. Con esto se busca poder evaluar los parámetros eléctricos de las señales de estimulación del nervio vago que son capaces de administrar los prototipos de estimuladores.

Para esto se implementó el modelo neuronal didáctico de FitzHugh-Nagumo mediante un circuito eléctrico doble capa con diseño modular que permite el acoplamiento de unidades de neurona individuales a fin de evaluar el comportamiento de la membrana, durante la transmisión de información, de un axón con distintas longitudes. Además, las unidades de neurona permite la variación de parámetros de capacitancia y resistencia que determinan la dinámica de los potenciales de acción.

CAPÍTULO 2

Antecedentes

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todas las edades. Su impacto es amplio, alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo la padecen, haciendo que se trate de los trastornos neurológicos más comunes [1].

La epilepsia repercute en la calidad de vida de las personas afectadas y la de sus familias al impactar los ámbitos social y económico de estas. Las personas que padecen de esta enfermedad se ven perjudicados económicamente por la necesidad de atención médica cuyo costo está en función de la gravedad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. A pesar de que un buen grupo de las epilepsias requieren únicamente de medicamentos para que sus efectos sean controlados o cesen definitivamente, existe otro grupo con “epilepsia de difícil control” conformado por 3 de cada 10 personas afectadas que aún cuando siguen un adecuado tratamiento de medicamentos no logran controlar las crisis convulsivas que esta enfermedad trae consigo. Esto hace que se busquen distintos procedimientos complejos para su tratamiento, lo que se traduce en elevados costos. Además, los hogares de los afectados deben sobrellevar los costos de los tratamientos y al tratarse de una enfermedad cuyos efectos se producen de forma súbita e inesperada, la pérdida de la productividad laboral [1].

La brecha terapéutica en el tratamiento de la epilepsia tiene su origen en distintos factores como la poca disponibilidad de medicamentos y los bajos ingresos de las familias afectadas, ya que cerca del 80 % de los afectados por esta enfermedad viven en países de ingresos bajos y medianos [2]. Por lo que la necesidad de desarrollar una alternativa de tratamiento de bajo costo es de suma importancia.

2.1. LivaNova

LivaNova surge en el 2015 de la fusión de Cyberonics, una empresa de dispositivos médicos con experiencia central en neuromodulación, y Sorin Group, una empresa global de dispositivos médicos y líder en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Esto con el fin de crear un nuevo líder mundial en tecnologías médicas [3].

Actualmente, LivaNova es una empresa global de tecnología médica con décadas de experiencia en el campo, enfocada en el desarrollo de productos y terapias para abordar distintos estados de enfermedad que aquejan principalmente a las áreas de la cabeza y el corazón. Entre las distintas áreas terapéuticas LivaNova se especializa en el tratamiento de la epilepsia fármaco resistente. Se considera epilepsia resistente a los medicamentos, epilepsia refractaria o epilepsia difícil de tratar a las convulsiones que prevalecen luego de haber recibido al menos dos medicamentos anticonvulsivos recetados. Los estudios demuestran que no es probable que se logre la ausencia de convulsiones a largo plazo al agregar más medicamentos al tratamiento [4].

Como opción de tratamiento alternativa LivaNova ofrece un tratamiento adicional de neuromodulación dedicado a personas con epilepsia resistente a los medicamentos conocido como Estimulación del Nervio Vago o *Vagus Nerve Stimulation (VNS)*. Esta terapia consiste en la estimulación eléctrica del nervio vago mediante un dispositivo médico multiprogramable generador de pulsos leves que se encuentra implantado en la pared torácica y se conecta mediante electrodos al nervio vago izquierdo. Los pulsos son enviados en intervalos regulares durante el día con el fin detener o acortar las convulsiones, disminuir su intensidad y mejorar la recuperación posterior a una convulsión.

La eficacia del tratamiento en la reducción de la frecuencia de las convulsiones se confirmó con un estudio de 10 años que demostró el beneficio creciente con el tiempo. Logrando una reducción general de las convulsiones del 52 % en el primer año de tratamiento y un 76 % en el año 10 [5].

2.2. Generadores Pulse M102 y AspireSR M106

2.2.1. Componentes implantables

1. **El generador de pulsos:** es un dispositivo con carcasa de titanio biológicamente compatible alimentado con una batería de monofluoruro de carbono y litio con un voltaje de 3.3V y una capacidad nominal de 1.7 Amperios·hora. El cabezal del generador es un epoxi de poliuretano que sirve como receptáculo donde se inserta el pin del cable que estimula el nervio.
2. **Receptáculo de las clavijas:** existen dos tipo de receptáculos para los cables según la cantidad de clavijas que se conectan en ellos: clavija doble y clavija única. El modelo 102 cuenta con un cabezal de un solo pin.
3. **Circuitos:** cada modelo de generador cuenta con un circuito interior conformado por integrados de semiconductores de óxido metálico complementario (CMOS). El circuito

incluye un oscilador de cristal como referencia de temporización, circuitos de lógica y control, controladores para desarrollar y modular las señales de estimulación, un regulador de voltaje y una antena de telemetría que permite la comunicación entre el generador de pulsos y la varilla programadora.

4. **Cables:** el cable cuenta con dos electrodos helicoidales (ánodo y cátodo) y una correa de sujeción no activa que permite la estabilización del implante. Cada electrodo se asegura alrededor del nervio del paciente a través de suturas que se encuentran incrustadas en el interior del elastómero de silicona. El cuerpo del cable es de 2 milímetros de diámetro y 43 centímetros de longitud (desde el pin conector hasta el electrodo negativo).

El generador M102 no es capaz de medir la impedancia del cable que se inserta en el cabezal, sin embargo, los modelos de cables 300, 302 y 304 poseen una resistencia de 120-180 Ω y para el modelo 303 entre 180-250 Ω . Esta resistencia se mide desde el pin hasta los electrodos. Se considera que un rango aceptable para la impedancia del cable es de 600-5300 Ω , un valor fuera de este rango puede significar un corto circuito, rotura en el cable o una inserción incorrecta del pin en el cabezal.

2.2.2. Componentes no implantables

1. **Varilla de programación:** es un dispositivo portátil que transmite la información entre el programador y el generador a través de la telemetría. Entre las varitas programadoras se tienen el programador NCP (modelo 201), el modelo 2000 y 3000.
2. **Programador y software:** el programador consiste en un dispositivo portátil capaz de conectarse con la varilla programadora (a través de un cable o de forma inalámbrica) y enviar los parámetros de salida del generador [6].

2.3. Desarrollo de un prototipo de estimulador del nervio vago para el tratamiento de epilepsia resistente a los medicamentos por estudiantes de la Universidad del Valle de Guatemala

En el año 2019 se inicia la primera fase del proyecto que surge de la colaboración de la asociación neurológica HUMANA y la Universidad del Valle de Guatemala. Esta consistió en el desarrollo de un prototipo de bajo costo de estimulador del nervio vago que pudiera ofrecer la funcionalidad del *VNS Therapy Pulse Model 102* y *AspireSR M106* de *LivaNova* para el tratamiento de la epilepsia fármaco-resistente. El proyecto inicialmente se dividió en dos módulos principales: el módulo de estimulación (generador de pulsos) y el módulo de programación (varilla programadora).

2.3.1. Fase I - 2019

El proyecto inicia como trabajo de graduación de los estudiantes Andrés Girón [7], Rolando Cacacho [8] y Hugo Elvira. Esta fase tuvo como resultado final el desarrollo del módulo de estimulación empleando un microcontrolador 18F46K22 de la empresa *Microchip* que en conjunto con el módulo de potencia fue capaz de replicar la señal de estimulación que cumple con los parámetros de frecuencia, ancho de pulso y tiempos de estimulación dentro de las tolerancias permitidas. Para el módulo de potencia se implementó un sistema de control y un medidor de impedancias de electrodos para asegurar una señal de estimulación constante ante cambios de la impedancia de carga.

Además, se desarrolló un prototipo funcional de varilla programadora capaz de enviar los parámetros de programación al módulo de estimulación de forma inalámbrica sin perdida de información y libre del efecto de ruido externo. Para esto se utilizó el mismo microcontrolador que se utilizó para el módulo de estimulación y un módulo RF SPSGRFC que comunica ambos módulos por medio de SPI.

Algunas de las limitaciones que se tuvieron en esta fase fueron un alto consumo de energía en el módulo de potencia, para el prototipo del módulo de estimulación se implementó únicamente el modo estándar y no se hizo uso de la función de rampa para las frecuencias de estimulación. Además, con las dimensiones de la placa diseñada se obtuvo un área mayor en comparación con el modelo *VNS Pulse 102*. Finalmente, para el módulo de programación el módulo RF utilizado requiere de una antena de gran tamaño para su correcto funcionamiento haciendo imposible la implantación del estimulador en el cuerpo humano.

2.3.2. Fase II - 2020

Esta fase fue desarrollada por Gustavo Ordoñez [9] y Miguel Alvarez [10]. En esta fase se logró desarrollar un prototipo estimulador del nervio vago con mejores características en comparación con la fase anterior. Las mejoras realizadas consisten en la generación de una señal con parámetros con un porcentaje de error menor al 5 por ciento y desarrollo e implementación de un modo rampa. Así también, se logró reducir el área del PCB de 25 cm^2 a un área de 20 cm^2 al utilizar las dos caras de la placa y dispositivos de montaje superficial.

En esta fase se realizaron pruebas de comunicación entre los módulos RF para determinar si estos eran capaces de comunicarse entre sí a través de un tejido carnoso ya que este se encontrará implantado en el cuerpo de la persona. Para las pruebas realizadas se utilizó carne de pollo logrando comprobar que dichos módulos son capaces de comunicarse entre sí a través del tejido.

Algunas de las limitaciones que se tuvieron en esta fase fueron la ausencia de un sistema de “auto detección” capaz de activarse con un parámetro de agotamiento, tal como se tiene en el AspireSR M106 ante un incremento del ritmo cardíaco. Además, se tuvo un alto consumo de potencia por el regulador de voltaje utilizado y algunas funciones del SAMD21E18A que permanecen activas en el modo de operación normal, pero que no se requieren para la programación del estimulador. Finalmente, en esta fase no se desarrolló ningún encapsulado bio-compatibile para el estimulador.

2.3.3. Fase III - 2021

En la fase III trabajada por Rodrigo Figueroa [11] se realizó una investigación de costo-efectividad con base al precio y bio-compatibilidad de distintos materiales para el encapsulado del estimulador del nervio vago. Se utilizó un modelo para estudios de mercado de la NASA en la que a través de un listado de los requerimientos y su importancia reflejada en porcentajes se logra identificar la mejor alternativa entre los materiales seleccionados. El estudio contempló una selección de 8 materiales entre los cuales se tuvieron 6 metales, un material cerámico y un polímero. Estos se evaluaron bajo distintos requerimientos tales como el costo del material, la bio-compatibilidad, densidad, resistencia última a la tensión y fabricabilidad. Los resultados lograron determinar que el material que cumple mejor con los requerimientos establecidos fue la aleación de Ti-6Al-4V, ya que este cumplió con ser un material con bio-compatibilidad inerte, presentó un precio asequible, resistencia mecánica y peso reducido.

Con el fin de validar los resultados que se tienen en el estimulador se procedió a construir un circuito eléctrico RC que lograra simular de manera apropiada la respuesta que presenta el nervio vago al momento de ser estimulado por una fuente de pulsos PWM (salida del estimulador). Partiendo de la teoría del cable para neuronas se lograron modelar secciones de tejido nervioso que se simularon en la herramienta de simulación LTspice. A partir de las pruebas realizadas se logró determinar que el estimulador generó el voltaje suficiente para garantizar la estimulación neuronal.

Algunas de las limitaciones que se tuvieron en esta fase, debido a la pandemia, fueron el desarrollo únicamente digital de los prototipos finales y la ausencia de pruebas físicas con las partes desarrolladas. La falta de microcontroladores ATSAMD12E18 limitó las pruebas de validación de estimulación neuronal con el prototipo de estimulador de forma física. Los resultados para esta fase se obtuvieron con el uso de una herramienta de simulación. Finalmente, a pesar de que se realizó el estudio costo-efectividad para identificar la mejor alternativa entre los materiales para el encapsulado del estimulador, no se desarrolló ningún encapsulado bio-compatible.

CAPÍTULO 3

Justificación

De las fases anteriores, se ha logrado desarrollar un prototipo de estimulador capaz de replicar una señal de estimulación para el tratamiento VNS, una varilla programadora y una interfaz de usuario portátil capaz de enviar parámetros de programación de forma inalámbrica. Por otro parte, se verificaron los parámetros de descarga del estimulador a través de una serie de pruebas que hicieron uso de una simulación de nervio vago en *Ltspice*. Además, se realizó un estudio de costo-efectividad para la identificación de materiales biocompatibles para el desarrollo de la carcasa exterior del modulo estimulador.

En las pruebas realizadas con el estimulador se empleó un modelo neuronal que únicamente simuló las características pasivas de la membrana celular de una neurona, por lo que no se evaluaron las características de la señal durante su transmisión través de un nervio con propiedades excitables. Además, debe destacarse que todo fue realizado a nivel de simulación por la poca disponibilidad de microcontroladores en el mercado local. Por esta razón no se realizaron pruebas físicas con el estimulador desarrollado en fases anteriores.

Por otra parte, a pesar de que se realizó un estudio para la identificación de materiales biocompatibles, no se desarrolló ningún encapsulado para el estimulador. Ante esto debe considerarse que la ausencia de un encapsulado limita la evaluación de las dimensiones de los módulos electrónicos que conforman el estimulador.

Esta fase se centró en la creación de un nervio vago artificial que simule las características excitables de un nervio ante un estímulo de naturaleza externa, con el fin de ser utilizado como dispositivo de pruebas para la verificación de las señales de tratamiento VNS de prototipos de fases anteriores, así como de futuras iteraciones del proyecto. Esta fase también se centró en el desarrollo de un encapsulado que logre mostrar avances sustanciales en la integración de cada uno de los módulos del estimulador, diseño estructural y hermeticidad para una adecuada inserción en el cuerpo humano.

CAPÍTULO 4

Objetivos

Objetivo General

Diseñar e implementar un prototipo de nervio vago artificial que sirva como plataforma de pruebas para el estimulador del nervio vago desarrollado en fases anteriores, y un encapsulado para el estimulador.

Objetivos Específicos

- Seleccionar el modelo adecuado para la implementación en físico del nervio vago artificial.
- Desarrollar circuitos electrónicos impresos para la plataforma de pruebas del estimulador del nervio vago.
- Diseñar e implementar un primer prototipo de encapsulado para el estimulador del nervio vago desarrollado en la fase anterior.

CAPÍTULO 5

Alcance

El enfoque de este trabajo de graduación consistió en el desarrollo de un primer prototipo de un nervio vago artificial. El prototipo desarrollado es capaz simular los potenciales de acción que se transmiten a través de un axón cuando se aplica una estimulación natural o artificial en la neurona. Este cuenta con una placa principal y unidades de neurona individuales que pueden ensamblarse en la placa principal para construir un axón, con recubrimiento de mielina, de distintas longitudes. La placa principal cuenta con un módulo de alimentación principal de ± 9 V y un módulo de entrada de estimulación, así como el espacio para el ensamblaje de las unidades de neurona.

Con el fin de diseñar un dispositivo capaz de simular diferentes tipos de axón que permitan someter a distintos tipos de pruebas a los estimuladores, se construyeron unidades de neurona con parámetros de resistencia y capacitancia variables para modificar los estados de apertura y cierre de los canales iónicos de Sodio y Potasio que generan diferencias en el potencial de membrana.

También se trabajó en el diseño de un encapsulado para el estimulador del nervio vago construido en fases anteriores. El encapsulado fue diseñado utilizando la herramienta de diseño CAD 3D Inventor mediante una estrategia multi-sólido a fin de considerar las dimensiones del estimulador. Durante el proceso se aplicaron buenas prácticas de diseño CAD para su fácil edición en futuros diseños.

En esta fase el modelo seleccionado consiste en una simplificación del modelo de Hodgkin-Huxley, por lo que algunas características específicas fueron omitidas. Mientras que para el encapsulado no se consideró el uso de los materiales seleccionados en el estudio de costo-efectividad y biocompatibilidad realizado en la fase anterior.

CAPÍTULO 6

Marco teórico

6.1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central, que se manifiesta en forma de crisis inesperadas y espontáneas, debido a la actividad eléctrica excesiva de un grupo de neuronas hiper excitables. Estas son producto de un desequilibrio que ocurre en las vías anatómicas discretas en el cerebro entre los principales sistemas de excitación e inhibición que conduce a descargas eléctricas anormales [12].

6.2. El Nervio Vago

Existen 12 nervios craneales. Los nervios craneales se encargan de proporcionar inervación sensitivo-motora a la cabeza y el cuello, incluyendo el control de la sensibilidad general y especial, y el control muscular voluntario e involuntario [13]. Estos poseen componentes sensitivos (afferentes) como motores (eferentes). Funciones tales como oler, mirar, sentir y escuchar son funciones realizadas por los componentes sensoriales, mientras que el movimiento de los músculos y la actividad de algunas glándulas se les atribuye a los componentes motores. Los nervios individuales pueden presentar características puramente sensitivas, puramente motoras o mixtas (sensitivas y motoras).

El nervio vago, también es conocido como décimo nervio craneal o nervio craneal X. Este interactúa con el control parasimpático del corazón, los pulmones y el tracto digestivo. Se encarga de suministrar fibras parasimpáticas motoras a todos los órganos desde el cuello hasta el segundo segmento del colon transverso a excepción de las glándulas suprarrenales y controla algunos músculos esqueléticos. El nervio vago participa en tareas tan variadas como la frecuencia cardíaca, la sudoración, movimientos musculares en la boca (incluyendo el hablar) [14].

6.2.1. Estructura del nervio

Un nervio es un haz de filamentos nerviosos, cada uno de estos filamentos corresponde al axón de una neurona. La transmisión de las señales se realiza a través de cada uno de los filamentos que componen el nervio y no del nervio en su totalidad. Los nervios son considerados como los cables que forman las líneas de transmisión del organismo, a través de ellos se transmiten

El nervio al igual que un cable eléctrico, posee un material conductor (el protoplasma del nervio) y un material aislante (la membrana).

El diámetro de los axones está determinado por su función específica, los diámetros se encuentran entre $2 \mu\text{m}$ y $20 \mu\text{m}$, aunque para algunos casos específicos puede llegar a ser mayor. Así, el axón del calamar puede llegar a tener una longitud de 30 cm y un diámetro del orden de 1mm. Esta es la razón principal que lo convierte en un ejemplar ideal para la investigación experimental, ya que por su gran tamaño permite la inserción de microelectrodos para la detección de variaciones en el potencial y corriente eléctricas asociadas con los impulsos nerviosos. Esto hizo posible que, con los experimentos desarrollados por Hodgkin y Huxley, se introdujera el desarrollo del modelo de potencial de acción en la propagación del impulso nervioso [15].

En los vertebrados, los axones de células nerviosas que conforman el sistema nervioso periférico están recubiertos por una capa aislante denominada mielina. Esta es una lipoproteína compuesta por células de Schwann que producen capas de proteínas y lípidos. Cada uno de los segmentos o prolongaciones envuelve concéntricamente al axón, formando una capa gruesa que permite la transmisión de impulsos nerviosos a distintas partes del cuerpo.

El recubrimiento que provee la mielina no es continuo a lo largo del axón, sino que se presenta como pequeñas vainas en serie interrumpidas por espacios denominados nodos de Ranvier. Estos nodos miden aproximadamente 1um de longitud y es en estos espacios donde el axón tiene contacto con el medio extracelular. Las vainas de mielina (distancia entre nodos) posee una longitud que oscila entre 1 y 2 mm, dependiendo de la longitud del axón.

La presencia de la capa de mielina en las fibras nerviosas de los vertebrados respecto a la de los invertebrados que carecen de esta capa aislante, repercute en las características de la propagación de los impulsos nerviosos. Con la vaina de mielina generada por las células de Schwann se modifican las propiedades eléctricas del axón, concretamente en el aumento de su resistencia y la reducción de su capacidad eléctrica.

6.3. La membrana celular y el impulso nervioso

6.3.1. La membrana celular

La membrana celular, como frontera con el exterior, constituye una vía de comunicación de la célula con el exterior. En particular, la membrana posee en su extensión diferentes canales iónicos selectivos, que permiten a la célula responder a estímulos, ya que mediante su apertura y cierre dan lugar a la generación de señales eléctricas asociadas con el flujo de

iones a través de la membrana. Esto permite que la célula sea excitable desde el exterior.

El modelo de membrana celular (mosaico fluido del Figura 1) se compone de una doble capa lipídica, cada una con los extremos hidrófobos enfrentados hacia el interior de la membrana, proporcionando un adecuado aislamiento del interior de la célula con el exterior. Además, la membrana celular posee distintas proteínas en toda su extensión, algunas de ellas de canal, que le permiten el intercambio de sustancias entre el citoplasma y el exterior, actividad que es clave para el mantenimiento de la actividad celular.

La mayoría de las proteínas de canal son selectivas, es decir, permiten el paso de sustancias de forma específica. Esta selectividad favorece el desequilibrio iónico y como consecuencia se genera una carga eléctrica neta a ambos lados de la membrana que da lugar a un potencial eléctrico, denominado potencial de membrana. Este valor de potencial puede diferir de un tipo de célula a otro, sin embargo, este se encuentra en el rango de -40mV y -95mV [15].

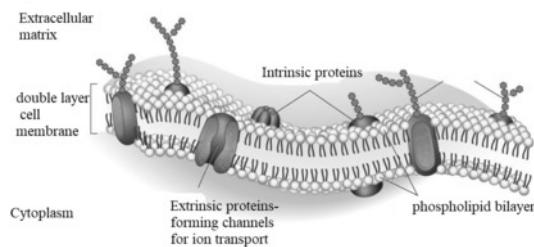


Figura 1: Partes principales de la membrana celular [15].

6.3.2. El impulso nervioso: Potencial de acción

La comunicación de las células nerviosas se realiza mediante impulsos nerviosos, cuyo elemento fundamental lo constituye un breve cambio (del orden de los milisegundos) en el potencial de membrana del axón, que recibe el nombre de potencial de acción. Este estímulo puede generarse de forma natural o de forma artificial. Existe una excitación natural cuando las dendritas reciben señales procedentes de otras neuronas y estas son integradas en el cuerpo celular hasta alcanzar “zona de disparo”, donde se genera el impulso que se propaga a través del axón hasta sus ramificaciones finales, con el fin de producir conexiones sinápticas con otras neuronas. Mientras que una excitación artificial se produce a partir de la estimulación eléctrica a través de microelectrodos insertados en el axón de la neurona.

Tal como se mencionó el potencial de acción se propaga a través del axón, considerando el desarrollo del potencial de acción de forma local, es decir, la generación y cambio del potencial de acción en función del tiempo, que se desarrolla en aquel punto del axón donde la estimulación se realiza.

La estímulo consiste en un cambio del potencial de membrana respecto de su valor de reposo (V_{reposo}). Este potencial es negativo respecto al fluido extracelular, cuyo valor se considera como cero. Si el estímulo es capaz de hacer que el potencial de membrana aumente (se hace menos negativo) se realiza un proceso denominado despolarización, mientras que si el estímulo provoca una disminución del potencial de membrana (se hace más negativo) se

produce una hiperpolarización.

En las células nerviosas el desarrollo del potencial de acción está condicionado por la existencia de un potencial umbral. Cuando la membrana se despolariza débilmente, la membrana recobra rápidamente el valor del potencial de reposo por la acción de los flujos iónicos habituales. Sin embargo, si el estímulo es suficientemente intenso y la despolarización de membrana supera el potencial umbral (V_{umbral}), se genera una apertura de canales iónicos en la membrana del axón (principalmente los iones Na^+ y K^+), lo que provoca variaciones notables en el potencial de membrana, generando un cambio de polaridad, haciendo se positivo, para luego retornar al valor de reposo al cabo de unos milisegundos. A este cambio de potencial se le conoce como potencial de acción y su propagación a lo largo del axón da lugar al impulso nervioso. El potencial posee un valor máximo constante e independiente del valor de excitación, siempre que este haya superado el valor umbral [15].

6.4. Modelos neuronales

Distintos modelos han sido propuestos para replicar el comportamiento de las neuronas en los sistemas nerviosos. Cada uno de los modelos se encuentra representado por ecuaciones que describen la dinámica del potencial de membrana y la acción de las conductancias que regulan los flujos de iones a través de la membrana [16].

6.4.1. Modelo de Hodgkin y Huxley

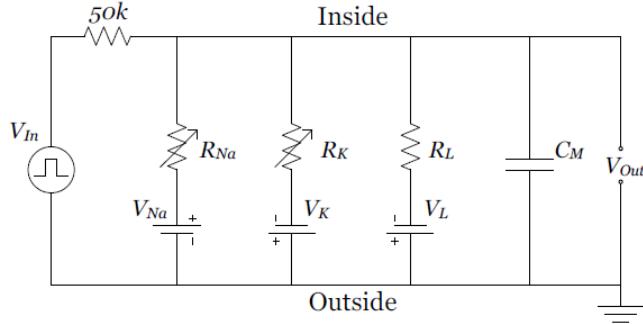


Figura 2: Esquema eléctrico del modelo de Hodgkin-Huxley [16].

Este modelo fue desarrollado por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley en 1952 para explicar los mecanismos iónicos que determinan la generación y propagación de los potenciales de acción en el axón gigante de calamar. Con su experimentación identificaron tres tipos diferentes de corrientes iónicas, sodio, potasio y una corriente de fuga conformado por iones de Cl^- . Tal como se mencionó, los canales iónicos dependientes del voltaje, específicos para el sodio y para el potasio, regulan el flujo de iones a través de la membrana celular.

En la Figura 2 se describe el modelo de Hodgkin-Huxley haciendo uso de un esquema eléctrico. En este se representa la membrana celular semipermeable, que separa el interior

de la célula con el exterior, como un condensador C_M . Cada tipo de canal está representado por resistencias variables (el valor depende del nivel de apertura del canal). El canal de fuga tiene una resistencia de fuga R_L , el canal de sodio una resistencia R_{Na} y el canal de potasio una resistencia R_K . El potencial de Nernst, que se genera por la diferencia de concentración de iones, está representado por baterías. Debido a que el potencial de Nernst es distinto para cada tipo de ion, se muestran distintas baterías con voltajes V_{Na} , V_K y V_L , que corresponden a los canales iónicos del sodio, potasio y de fuga, respectivamente. Finalmente, la fuente de voltaje V_{In} y la resistencia con valor de $50\ k\Omega$ representan la inyección de corriente al modelo.

La ecuación (4) del modelo Hodgkin-Huxley para una sección de la membrana:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - g_L(V - V_L) - g_{Na} h m^3 (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) \quad (1)$$

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h(V) - h \quad (2)$$

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m(V) - m \quad (3)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n(V) - n \quad (4)$$

Donde:

- V es el potencial de membrana.
- g_L , g_{Na} y g_K son las conductancias de los canales iónicos de pérdidas, sodio y potasio, respectivamente.
- V_L , V_{Na} y V_K son los potenciales de equilibrio para las distintas contribuciones iónicas.
- h , m y n son las variables de conductancia dependiente del potencial de membrana V para modelar la apertura y cierre de los canales iónicos.
- I_{ext} es la corriente externa aplicada.
- C_m es la capacitancia de la membrana.
- τ_h , τ_m y τ_n son constante de tiempo de las variables h , m y n .

6.4.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Este modelo toma su nombre de Richard FitzHugh, quién propuso el modelo teórico en 1961, mientras que el circuito equivalente fue propuesto por Jin-ichi Nagumo, Suguro Arimoto y Shuji Yoshizawa. El modelo FitzHugh-Nagumo (Figura 3) es una versión simplificada del modelo de Hodgkin y Huxley.

$$\frac{dx}{dt} = y(x - \frac{1}{3}x^3 + y + z) \quad (5)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{1}{y}(x - a + \beta y) \quad (6)$$

Donde:

- x describe el potencial diferencial a través de la membrana.
- y es considerada como la combinación de las conductancias de los canales iónicos.
- z es el parámetro de control que describe la corriente de estimulación.

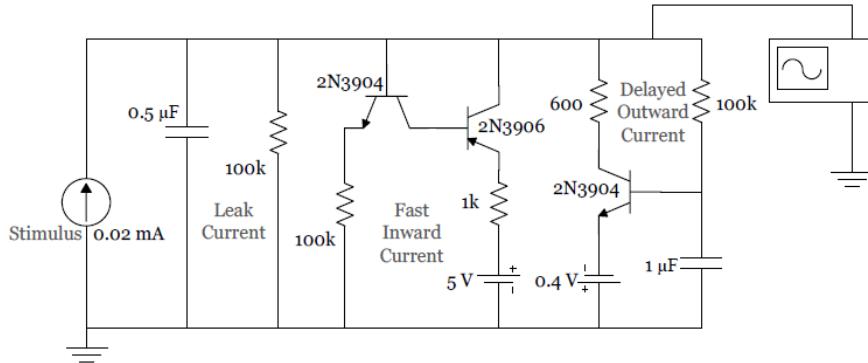


Figura 3: Esquema eléctrico del modelo de FitzHugh-Nagumo [16].

6.4.3. Modelo de Roy

Guy Roy publicó en 1972 un modelo de membrana electrónica, a la que le dio el nombre de “Neurofet”. Su modelo se basa en el modelo de Hodgkin y Huxley. Roy hizo uso de transistores FET para simular las conductancias de sodio y potasio. Tal como se observa en las Figura 4 las conductancias de sodio y potasio se representan por un circuito que incluye un amplificador operacional, capacitores y resistencias. El modelo de Roy tuvo como objetivo ofrecer un modelo simple, en lugar de un modelo que presentara características similares a las de Hodgkin y Huxley. A pesar de esto, el modelo entregó resultados que se acercan a los obtenido por Hodgkin y Huxley.

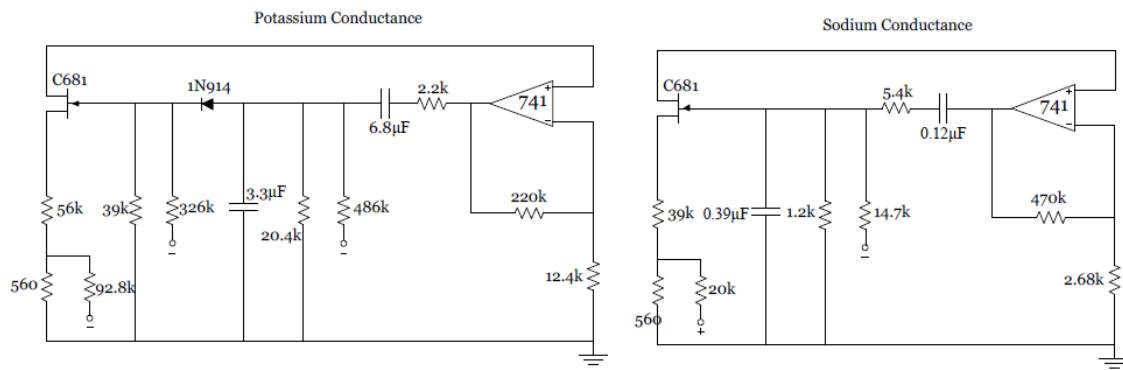


Figura 4: Esquema eléctrico del modelo de Guy Roy [16].

6.4.4. Modelo de Izhikevich

En el año 2003 Eugene Izhikevich presenta un modelo de neurona que exhibe la dinámica del modelo Hodgkin-Huxley, pero con la eficiencia computacional de un modelo de neurona “*integrate-and-fire*”. El modelo se compone de dos variables, una representa el potencial de membrana y la otra el mecanismo de recuperación de la membrana.

Este modelo es capaz de exhibir distintos comportamientos (hasta 20 comportamientos dinámicos) de picos y estallidos de neuronas corticales conocidas a través del ajuste de tan solo cuatro parámetros. Debido a esto, el modelo de neurona de Izhikevich se ha vuelto popular para la simulación de redes neuronales de picos. Su esquema eléctrico se muestra en la Figura 5.

Las ecuaciones para describir este modelo son las siguientes:

$$\frac{du(t)}{dt} = a(bu - u) \quad (7)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + W \quad (8)$$

Donde:

- a y b son dos parámetros abstractos del modelo.
- W representa la entradas ponderadas de la neurona.
- $v(t)$ representa la activación de la neurona.
- $u(t)$ es la variable de recuperación.

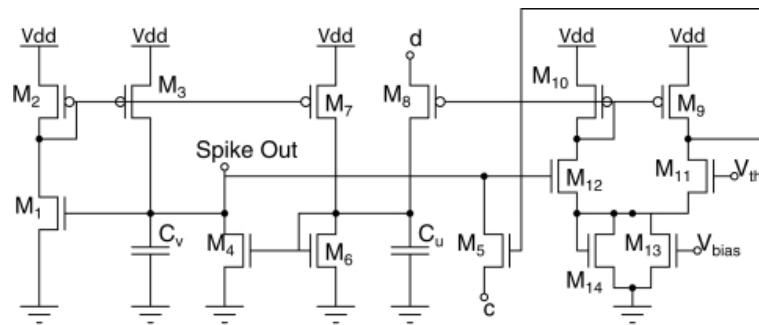


Figura 5: Esquema eléctrico del modelo de Izhikevich [16].

6.5. Dispositivos implantables

En las últimas 6 décadas el campo de la bioingeniería ha proveído una gran cantidad de dispositivos médicos implantables para el tratamiento de distintas enfermedades. Los

avances en microelectrónica, biotecnología y ciencia de materiales han permitido introducir dispositivos, parcial o totalmente, quirúrgica o médicaamente, en el cuerpo humano y que estos sean capaces de permanecer allí después de dicho procedimiento [17].

6.5.1. Requerimientos y características de los sistemas implantables

Biocompatibilidad

La biocompatibilidad es un concepto clave para entender la respuesta que tendrá el huésped ante la llegada de los dispositivos implantables o biomateriales. Los biomateriales con esta propiedad generan una respuesta biológica, química y mecánica aceptable ante el organismo donde se introducen.

El cuerpo humano constituye un entorno interesante, posee una temperatura constante de 36.5°C y se ve afectado por reacciones eléctricas y químicas. Y cuando un material externo se introduce esta realiza una serie de acciones con el fin de defender al organismo del cuerpo externo [17]. Cuando el dispositivo médico se implanta en el cuerpo humano, el entorno conformado por tejidos, huesos y sangre que lo rodean reaccionan ante el material o los microorganismos que se encuentran en su superficie. Las proteínas de la sangre o fluidos tisulares rápidamente se adhieren o penetran en los materiales e inicia la actividad de defensa de las células inmunitarias e inflamatorias que buscan proteger al organismo del cuerpo externo. Ante un material que no es biocompatible, la respuesta inmunitaria provoca reacciones eléctricas y químicas graves sobre el material. El rechazo de material provocará que este no logre permanecer a largo plazo en el organismo.

La norma internacional que se encarga de regular esta propiedad es la norma ISO 10993 que detalla las directrices internacionales relativas a la evaluación biológica de los dispositivos médicos en función del tiempo y tipo de contacto del biomaterial con el organismo.

Actualmente, se cuenta con los siguientes materiales biocompatibles: titanio y algunas de sus aleaciones, metales nobles y sus aleaciones, aceros inoxidables biogrados, algunas aleaciones de cobalto, tantalio, niobio, altúmina, zirconia, cuarzo, vidrio biograido y algunos polímeros biocompatibles.

Encapsulado y hermeticidad

Al igual que en la etapa final de manufactura de distintos chips electrónicos, el encapsulado es un parte fundamental que evita la exposición de los componentes electrónicos con el exterior. Estos son empaquetados al vacío para evitar la degradación del rendimiento eléctrico de los componentes a través de la exposición al aire. Como en los dispositivos microelectrónicos, en los dispositivos médicos implantables también se requiere de una barrera protectora que los aísle de los elementos internos del cuerpo, como células, proteínas, plaquetas y gases químicos. El empaquetado de los dispositivos médicos debe ser hermético, es decir, debe evitar la salida de los gases que escapan de los materiales internos y la entrada de líquidos o gases que provienen del organismo. Con esto se consigue que todas las partes electrónicas y mecánicas internas queden totalmente aislados del entorno del cuerpo

humano.

Dispositivos como marcapasos cardíacos, desfibriladores cardíacos, implantes cocleares, neuroestimuladores y otros dispositivos implantables requieren de una serie de pruebas exhaustivas de control de calidad con el fin de garantizar la seguridad y confiabilidad de estos dispositivos. La mayoría de dispositivos se encuentran conformados por distintos materiales (metales, cerámicas y plásticos) fijados con distintos procesos de unión, por lo que asegurar un sellado hermético es una tarea indispensable para evitar los efectos dañinos que tienen la humedad, los gases y fluidos corporales sobre los dispositivos médicos implantables [18].

CAPÍTULO 7

Selección del modelo neuronal

Para la selección del modelo se tuvieron cuatro diseños alternativos bajo consideración, estos fueron: Los modelos de Hodgkin-Huxley, FitzHugh-Nagumo, Guy Roy e Izhikevich. Los factores de complejidad, robustez, costo de construcción y precisión fueron considerados en la selección.

El modelo de Hodgkin-Huxley es considerado el modelo de simulación de conductancia más complejo y el de mayor semejanza al comportamiento biológico de las neuronas. En este modelo se representa el tránsito regulado de cargas a través de canales iónicos ubicados en la membrana, haciendo uso de resistencias no lineales. La complejidad reside en la simulación de los mecanismos iónicos en función del tiempo y del voltaje. Este fue el factor principal por el que este modelo no fue seleccionado.

En el modelo de Guy Roy se hace uso de transistores de efecto de campo (FET) para imitar con precisión la dependencia del tiempo de los canales iónicos reales. Logrando obtener resultados semejantes a los obtenidos con el modelo de Hodgkin-Huxley en el axón gigante del calamar. Con este modelo se produce un potencial de acción con valores de voltaje semejantes a los valores biológicamente realistas cuando se aplica un pulso de corriente a través de la membrana. A pesar de que este modelo presenta resultados de aspecto realista, es relativamente complejo y carece de robustez, es decir, pequeñas modificaciones a sus parámetros provocan que el modelo entero falle. Además, el modelo está diseñado en torno al transistor C681, el cual ya no está en producción y posee una pobre documentación disponible de manera gratuita. La búsqueda de sustitutos no es una opción, ya que las características no se cumplen a la perfección, por lo que el circuito no funciona según lo previsto. En la búsqueda de obtener un diseño simple y un margen de error menor, este diseño se descartó [19].

El modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) es una versión simplificada del modelo de Hodgkin y Huxley. Este es un modelo relativamente sencillo que logra reflejar las características

básicas de la membrana celular e impulso nervioso. Características como el potencial de acción, período refractario y potencial de reposo pueden identificarse en los resultados que presenta este modelo [16]. Este diseño es una solución de bajo costo, ya que se conforma de unos pocos componentes sencillos y requiere de un pequeño espacio para su construcción. A diferencia del modelo de Guy Roy, este modelo es simple y robusto, lo cual lo hace ideal para una plataforma de pruebas, ya que permite la variación de parámetros como capacitancias, resistencias y voltajes, a fin de generar distintos ejemplares de axón de neurona. Para este modelo debe considerarse que el potencial de membrana de salida es más grande que una verdadera respuesta biológica, sin embargo, los resultados son aceptables de acuerdo con las especificaciones de entrada. A fin de conseguir una salida realista, el modelo requiere de un módulo de acondicionamiento para escalar la salida a valores verdaderos [19].

7.1. Estudio del modelo

Tal como se muestra en la Figura 6 el modelo se conformó de 3 transistores (Q_1 y Q_3 como transistores NPN y Q_2 como transistor PNP), 5 resistencias, 2 capacitores y una corriente eléctrica DC inyectada externamente. El valor C_m representa la capacitancia de la doble capa lipídica de la membrana, R_L representa la resistencia de fuga, V_m , el potencial de membrana y V_1 , el potencial equivalente refractario medidos en C_m y C_s , respectivamente. I_{ext} se conforma de una entrada de fuente de voltaje externa y una resistencia variable [20].

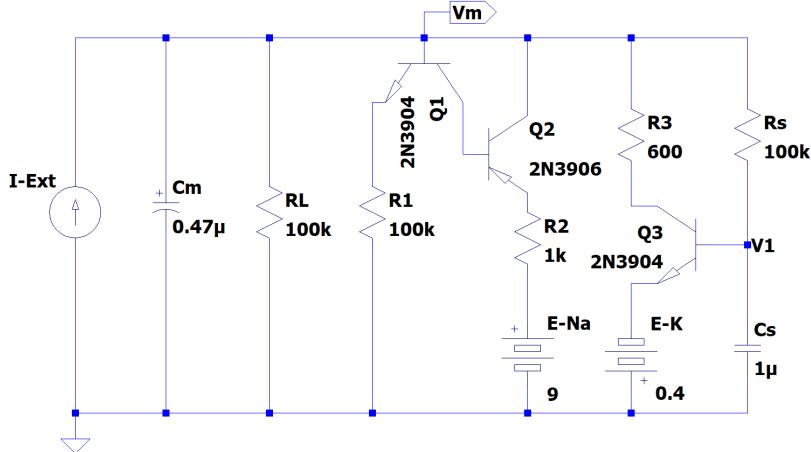


Figura 6: Esquema eléctrico del modelo FitzHugh-Nagumo construido en LTspice.

La estimulación externa provoca que el voltaje V_m sobrepase el voltaje de corte del transistor Q_1 . Al circular una corriente positiva se produce la activación de Q_1 , en conjunto con la activación de Q_2 , proporciona el camino para que el voltaje E_{Na} (potencial de equilibrio de Nernst del Sodio) cargue el capacitor de membrana C_m a un voltaje más positivo. La corriente que fluye a través de la ruta del canal de sodio que consiste en el transistor Q_1 y Q_2 carga a C_s en un mayor tiempo en comparación con C_m . El voltaje a través de C_s aumenta hasta que supera el voltaje de corte del transistor Q_3 , con esto el voltaje de membrana desciende al circular un corriente de potasio a través del transistor Q_3 . En consecuencia, el voltaje de membrana cae abruptamente hacia el voltaje de Nernst del potasio. En conjunto

estas dos fases resultan en la generación de un potencial de acción [21].

Debido a que el potencial de membrana a la salida del modelo presenta valores mayores a las medidas realistas de potenciales de acción biológicos, se implementó el circuito de acondicionamiento de la Figura 7 conformado por dos etapas: la adquisición de la señal, y la modificación de la amplitud y posicionamiento de la señal. La etapa de adquisición se ve conformada por un amplificador operacional U_1 configurado como seguidor de voltaje, con el fin de no alterar el valor del potencial de membrana que entrega el modelo. La etapa de escalamiento y posicionamiento de la señal se conforma por dos op-amps, U_2 , configurado como amplificador sumador inversor y U_3 configurado como amplificador inversor con ganancia de 1. Cada uno de los amplificadores operacionales utilizados son del tipo TL081CP.

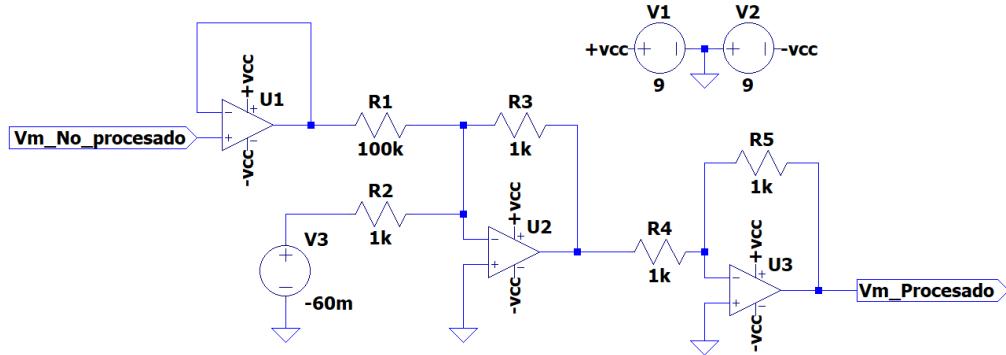


Figura 7: Esquema eléctrico del módulo de procesamiento de la señal del potencial de membrana.

El sumador inversor se configuró tal que el potencial de membrana se redujera 100 veces (por la relación entre R_1 y R_3) y posteriormente se reste con un valor de -60 mV, esto para establecer el valor del potencial de reposo de la membrana (valor negativo constante que presenta el potencial de membrana sin estimulación alguna). Con esto se consigue que el potencial de acción se encuentre en el rango de +40 mV y -70 mV.

El esquema completo se muestra en la Figura 8, en donde se muestra la conexión entre la unidad de neurona FHN y el módulo de acondicionamiento de la señal.

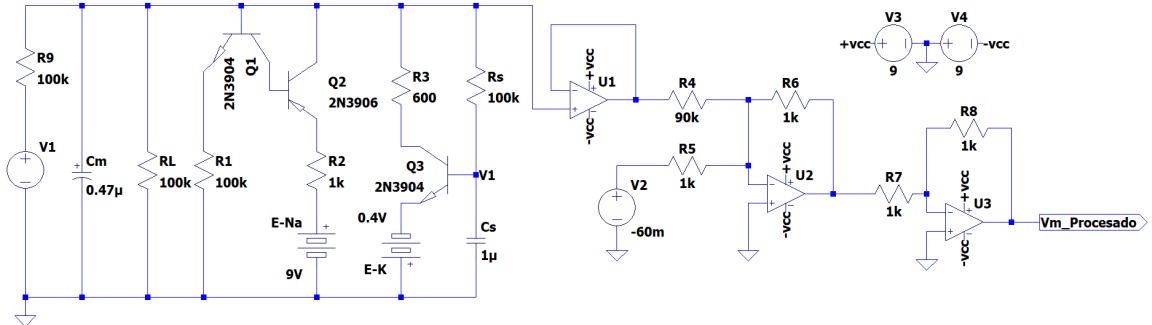


Figura 8: Esquema eléctrico completo del modelo neuronal de FitzHugh-Nagumo para simular el potencial de membrana de un axón ante una estimulación eléctrica externa.

CAPÍTULO 8

Verificación del modelo del nervio vago utilizando *LTspice* como herramienta de simulación

Inicialmente se realizaron simulaciones del modelo de neurona FitzHugh-Nagumo en unidades individuales y posteriormente se construyó un axón conformado con distintas unidades. En cada uno de los casos se modificaron los parámetros de capacitancia y resistencia a fin de identificar los alcances del modelo.

8.1. Simulación de unidad neuronal FitzHugh-Nagumo

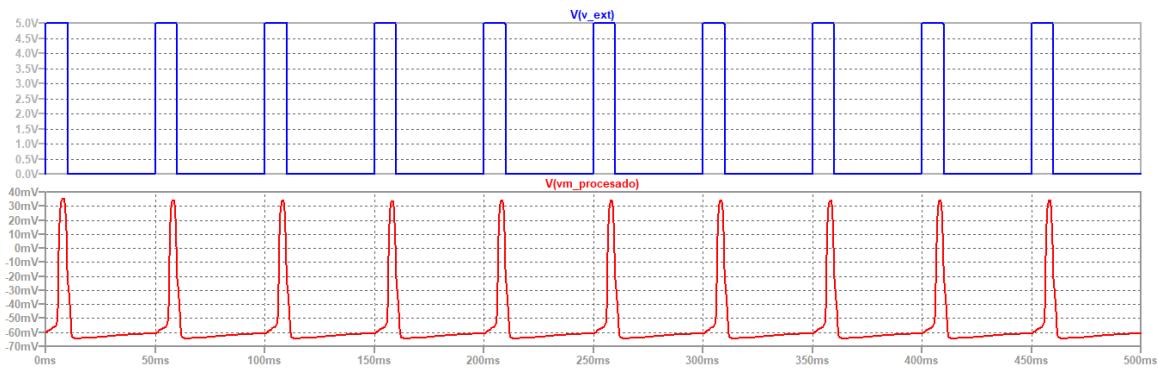


Figura 9: Potencial de membrana obtenido con la configuración que se muestra en la Figura 8.

Empleando la configuración de parámetros del circuito completo de la Figura 8 y aplicando una señal cuadrada de 5 V, 20 Hz y un ciclo de trabajo del 20 % como señal de estimulación, se obtuvo la Figura 9 que muestra un tren de potenciales de acción. Tal como se observa, el potencial de membrana inicia aproximadamente en un valor de -70 mV y

alcanza su valor máximo de aproximadamente +40 mV. Cada potencial de acción generado por el estímulo aplicado, se reproduce en el intervalo de unos pocos milisegundos.

La Figura 10 muestra con más detalle la evolución del potencial de membrana durante la aplicación de un estímulo eléctrico externo y cada una de las fases características que componen un esquema general del potencial de acción.

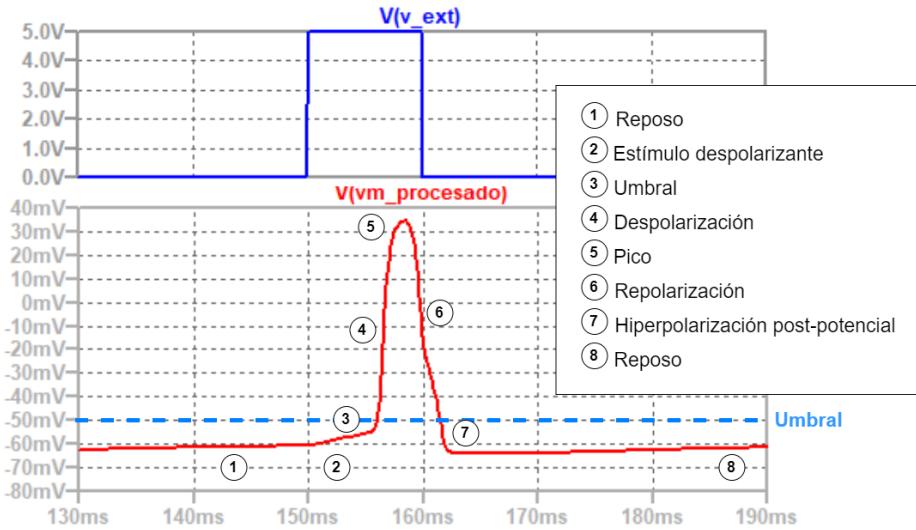


Figura 10: Partes del potencial de acción obtenido a partir de una unidad de neurona de FitzHugh-Nagumo.

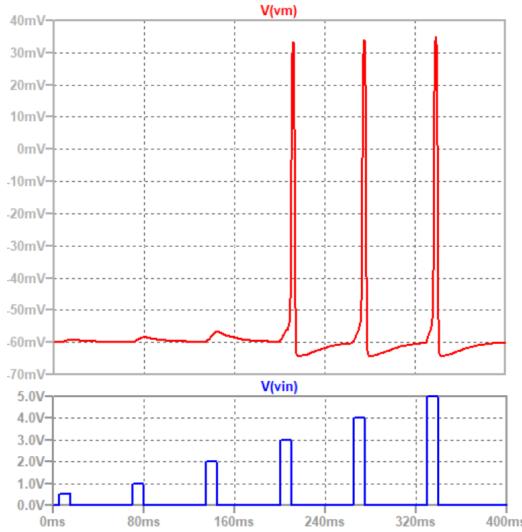


Figura 11: Despolarizaciones en respuesta a distintas amplitudes de voltaje aplicado.

En la Figura 11 se muestran los cambios en el potencial de membrana ante estimulaciones con distintas amplitudes. Tal como se observa, para las amplitudes de 0.5 V, 1 V y 2 V, el estímulo no consigue elevar el potencial de membrana hasta el potencial de umbral, por lo que no se generan potenciales de acción. Mientras que para los voltajes de 3 V, 4 V y 5 V, si se logra superar el potencial de umbral y por lo tanto si se generan potenciales de acción.

A pesar de que los potenciales de acción se generaron con distintos voltajes, estos presentan la misma estructura, ya que una vez superado el potencial umbral, el valor máximo es independiente del valor de excitación.

8.2. Variación de parámetros del modelo

Con el fin de comprobar la robustez del modelo se realizaron distintas pruebas empleando la variación de parámetros. Inicialmente se variaron los parámetros pasivos de capacitancia y resistencia de la membrana celular. Tal como se observa en la Figura 12a la capacitancia determina el tiempo en el que se produce la formación del potencial de acción. Conforme mayor es la capacitancia el potencial de acción se produce en un mayor tiempo después de que se aplica el pulso de estimulación.

Por otra parte, la variación de la resistencia de la membrana que se muestra en la Figura 12b provoca un leve retraso de unos pocos milisegundos en la formación del potencial de acción.

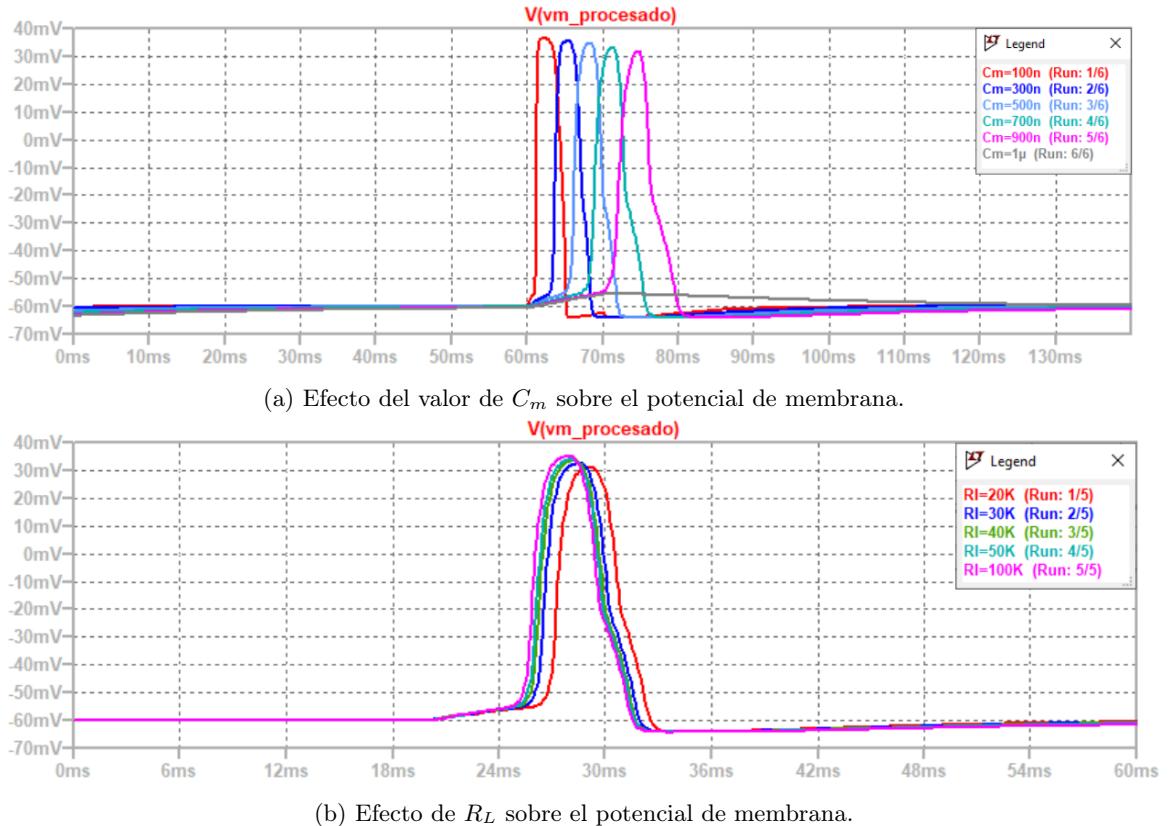
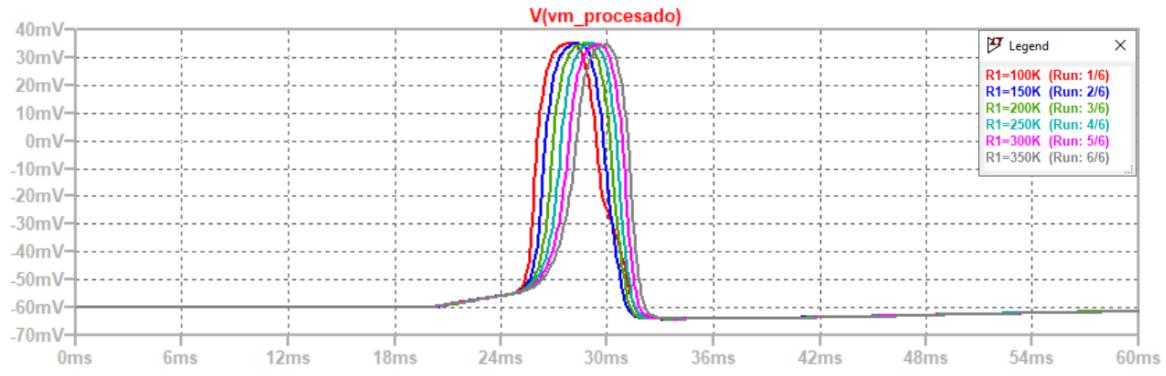
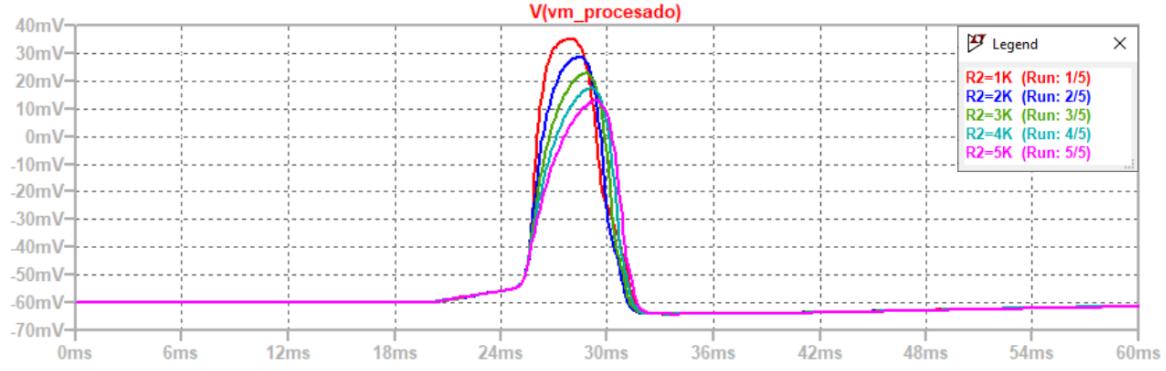


Figura 12: Variación de los parámetros de fase pasiva del modelo FHN.

Posteriormente, se realizó un variación de los parámetros de resistencia en la etapa del circuito que corresponde al Sodio.



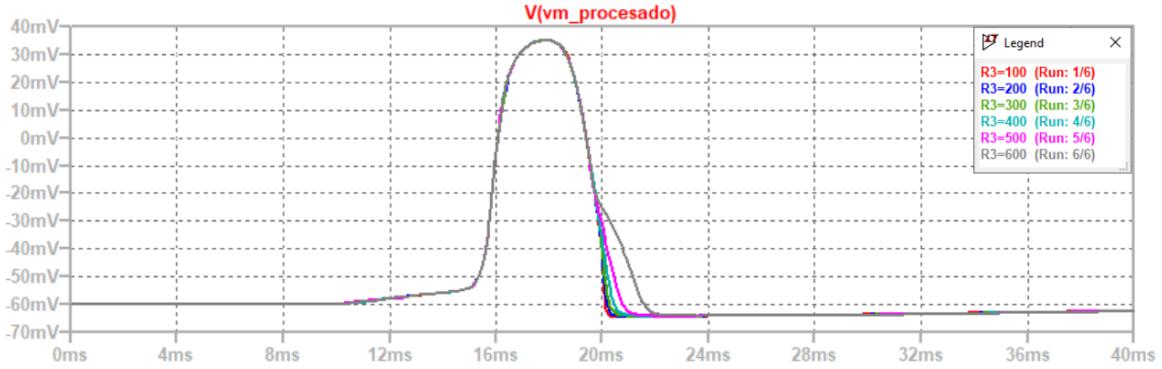
(a) Efecto de R_1 sobre el valor del potencial de membrana.



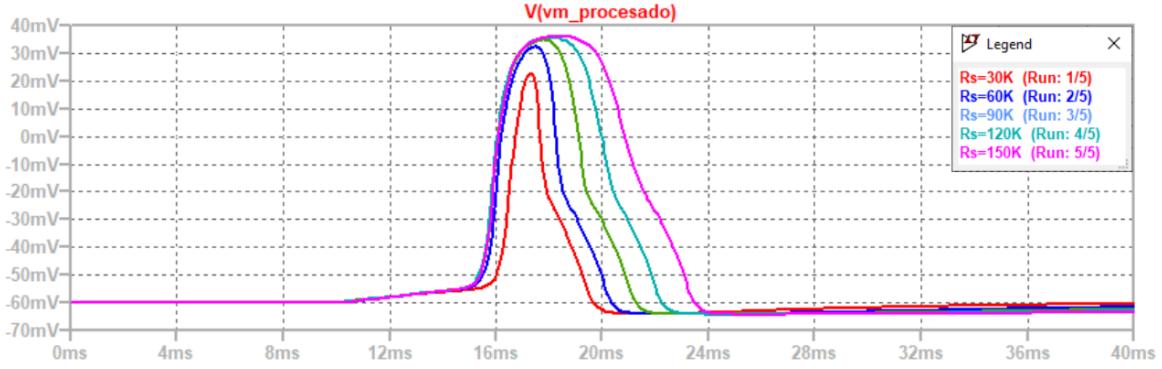
(b) Efecto de R_2 sobre el valor del potencial de membrana.

Figura 13: Variación de los parámetros de la fase Sodio.

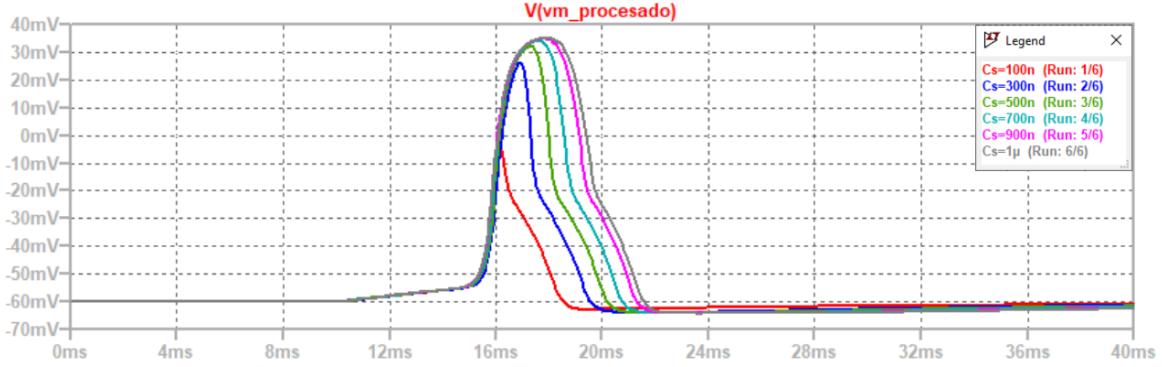
Posteriormente, se realizó un variación de los parámetros de resistencia en la etapa del circuito que corresponde al Potasio.



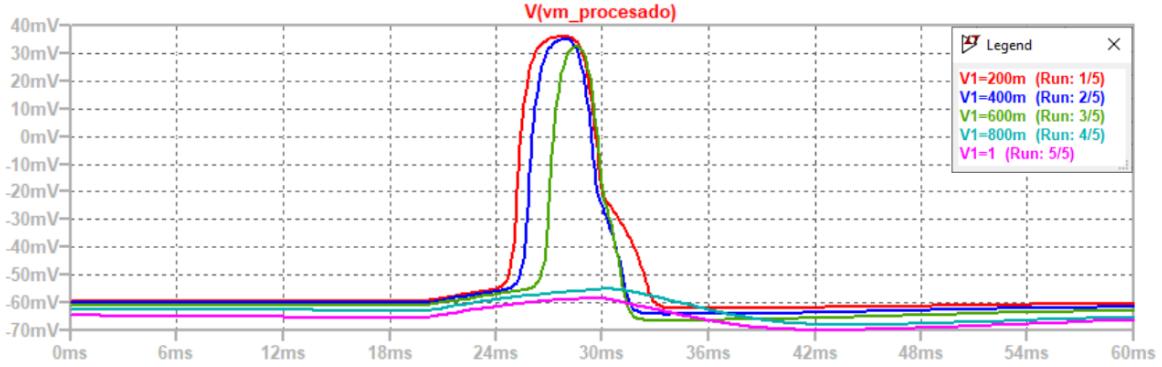
(a) Efecto de R_3 sobre el valor del potencial de membrana.



(b) Efecto de R_s sobre el valor del potencial de membrana.



(c) Efecto de C_s sobre el valor del potencial de membrana.



(d) Efecto de V_1 sobre el valor del potencial de membrana.

Figura 14: Variación de los parámetros de la fase de Potasio.

8.3. Simulación de un axón de neurona con recubrimiento de mielina

Con el fin de simular la transmisión del potencial de acción a través de un axón de neurona con recubrimiento de mielina se construyeron los componentes para una unidad de neurona FHN y el módulo de acondicionamiento, que se muestran en 15 y en 7, respectivamente.

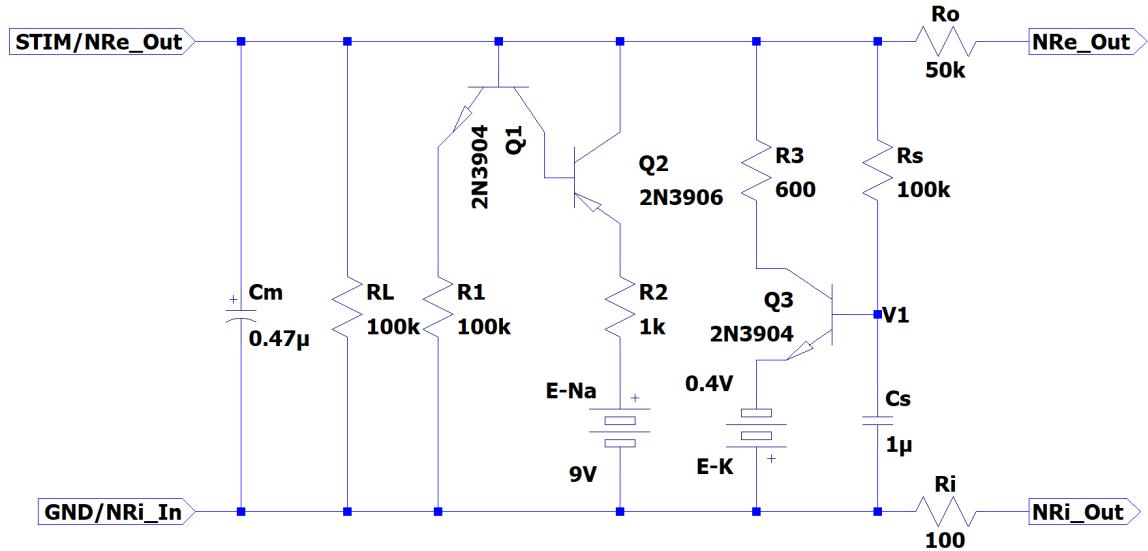


Figura 15: Esquema eléctrico de una unidad de neurona FHN.

Utilizando los componentes antes mencionados se construyó un axón (Figura 16) conformado por cinco unidades de neurona FHN con sus respectivos módulos de acondicionamiento. Tal como se observa en el componente de la Figura 15 las resistencias R_o y R_i transmiten el estímulo de un segmento a otro, representando los nodos de Ranvier que unen los segmentos del axón.

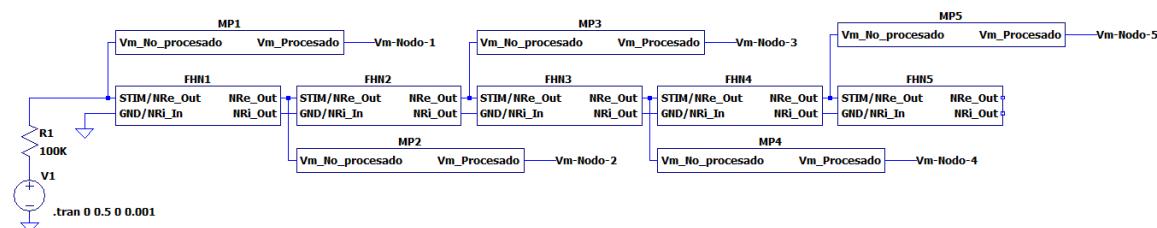


Figura 16: Esquema de Axón modular.

Se utilizó el patrón de entradas de la Figura 17 a fin de conocer el comportamiento del potencial de acción en cada uno de los segmentos definidos en el axón. Esta figura permite apreciar que los estímulos que provocan que le potencial de membrana supere el potencial umbral, generan potenciales de acción en cada uno de los segmentos de axón, sin embargo, para los estímulos sub-umbrales (0.5 V, 1 V y 2 V) el potencial de membrana va decreciendo

conforme transita por los segmentos del axón.

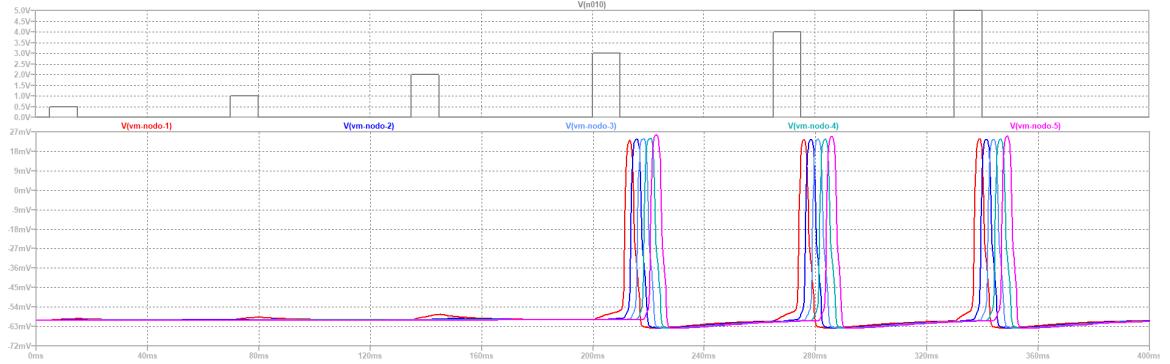


Figura 17: Potenciales de acción generados en cada uno de los segmentos del axón construido.

La Figura 18 muestra con más detalle los potenciales de acción en cada uno de los segmentos del axón. Tal como se muestra existe un desfase entre los potenciales, provocado por el tiempo que tarda el estimulo en llegar de un segmento a otro. Se observa también que los picos de los potenciales de acción poseen valores cercanos entre si y continúan presentando las partes características de la Figura 10.

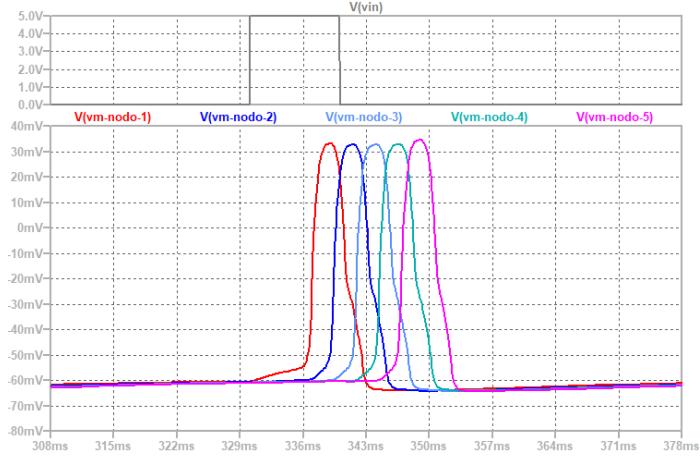


Figura 18: Potenciales de acción en cada uno de los segmentos de axón.

CAPÍTULO 9

Implementación física del modelo del nervio vago

Para validar el diseño, se implementaron los circuitos físicamente. Para esto se trasladaron los esquemas eléctricos de la unidad neuronal FHN de la Figura 8 y del axón con recubrimiento de mielina de la Figura 16 a circuitos construidos con componentes físicos, en la búsqueda de conocer el efecto del uso de componentes no ideales en la generación del potencial de acción y para la realización de las primeras pruebas físicas del primer prototipo de nervio vago artificial. La Figura 19 muestra el circuito construido.

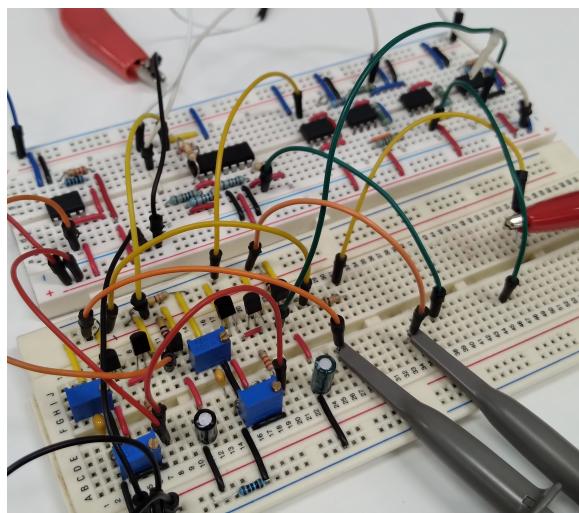


Figura 19: Construcción de un axón con recubrimiento de mielina de 2 unidades neuronales FHN.

9.1. Pruebas físicas con unidad de neurona FitzHugh-Nagumo

La Figura 20 muestra la comparación entre (a) una membrana celular biológica, (b) el circuito físico construido y (c) su esquema eléctrico. En (a) se muestra la ubicación de los canales de Sodio y Potasio, mientras que en (c) se muestran las partes del circuito que cumplen con simular la actividad de cierre y apertura de los canales de Sodio y Potasio.

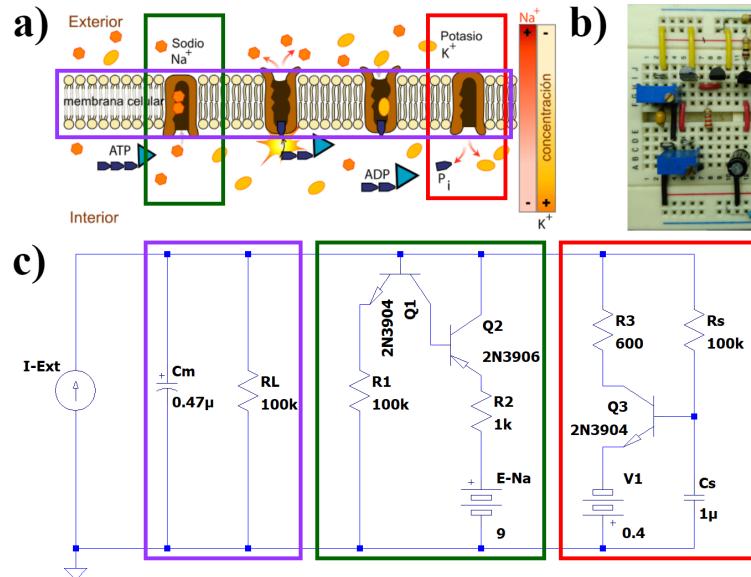


Figura 20: (a) Membrana celular de una célula nerviosa con presencia de canales de Sodio y Potasio, (b) Circuito eléctrico construido para la simulación de una unidad de neurona FHN. (c) Diagrama eléctrico del modelo de neurona FHN.

En las Figuras 21, 22, 23 y 24 se muestran distintos tipos de estímulos y los cambios en el potencial de membrana que provocan. A la izquierda se muestran los esquemas generales de cada tipo de estímulo y su respuesta, mientras que al lado derecho se muestran los resultados obtenido con el circuito construido (Figura 20 b)).

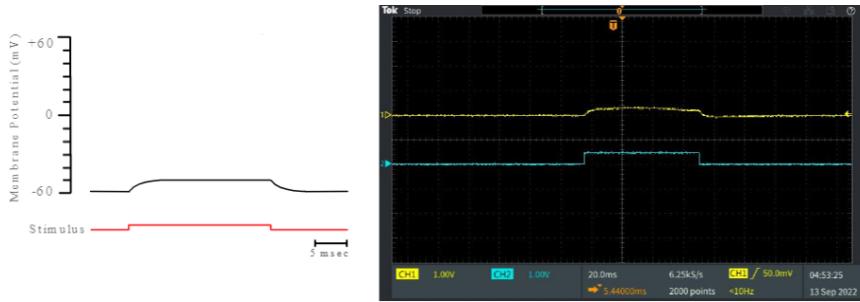


Figura 21: Estímulo sub-umbral.

Al aplicarse un estímulo que no provoca que el potencial de membrana supere el potencial de umbral, no se genera el potencial de acción como respuesta. Tal como se observa se genera un pequeño cambio que se debe a las propiedades pasivas del modelo. Sin embargo, si el

estímulo provoca que se supere el potencial de umbral y es lo suficientemente largo, se provocará un tren de potenciales de acción. La frecuencia de los disparos está determinado por la magnitud y el tiempo que se aplique el estímulo. Tal como se muestra en las figuras de los estímulos débil, medio y fuerte, estos se aplican durante el mismo tiempo, sin embargo, sus amplitudes son de 1.5 V, 3 V y 7 V, respectivamente.

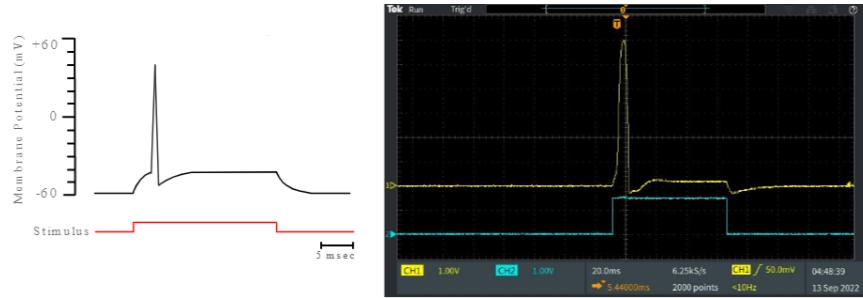


Figura 22: Estímulo débil.

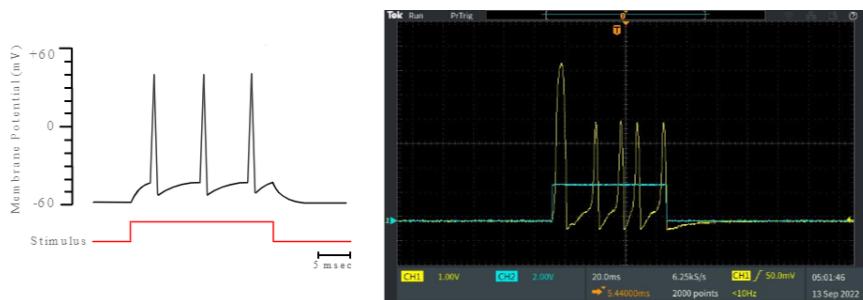


Figura 23: Estímulo medio.

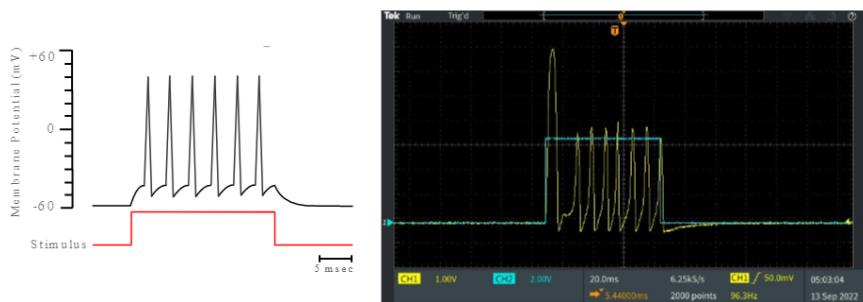


Figura 24: Estímulo fuerte.

9.2. Pruebas físicas con axón con recubrimiento de mielina y dos unidades neuronales

9.3. Diseño de PCB

Se diseñó en el software *Altium Designer 2019* una placa de circuito impreso para la unidad de neurona FitzHugh-Nagumo (Figura 25), con el fin de construir un axón con recubrimiento de mielina modular. La unidad de neurona se compone tres potenciómetros, V_{R_1} , V_{R_2} y V_{R_3} , que corresponden a las resistencias R_L , R_1 y R_s de la Figura 15, respectivamente. Además, en esta versión se implementó un selector de capacitancias para la capacitancia de membrana C_m . La placa fue diseñada para poder insertarse en una placa principal (Figura 26) y posteriormente ir añadiendo unidades una sobre la otra, como se muestra en la Figura 27.

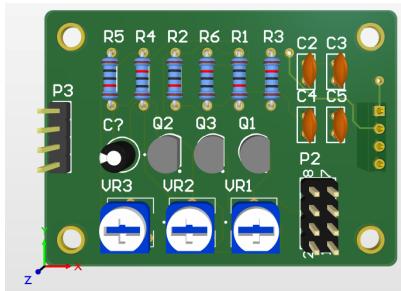


Figura 25: Diseño PCB prototipo para unidad de neurona FitzHugh-Nagumo.

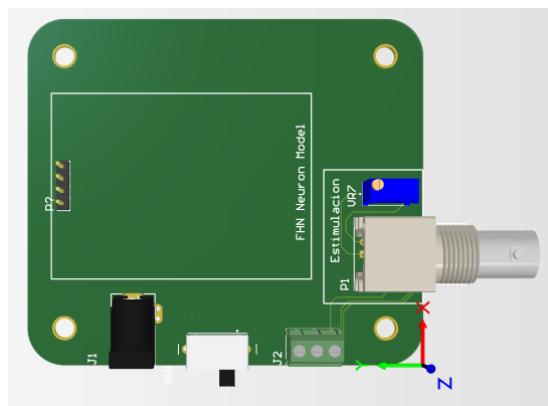


Figura 26: Diseño PCB prototipo para la placa principal.

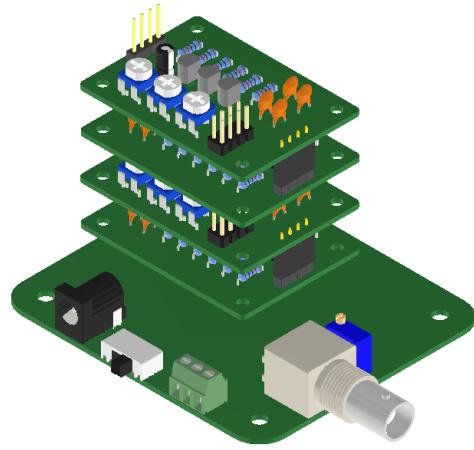


Figura 27: Diseño PCB prototipo para un axón de neurona con 5 unidades de neurona FitzHugh-Nagumo.

CAPÍTULO 10

Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago

10.1. Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago

La Figura 28 muestra distintas vistas del encapsulado diseñado para el estimulador del nervio vago desarrollado en fases anteriores del proyecto. Este se diseñó en *Inventor* haciendo uso de una estrategia multi-sólido. El diseño tiene como base los modelos de *LivaNova*. Este cuenta con un único receptáculo para clavijas.



Figura 28: Distintas vistas para el diseño de encapsulado para el estimulador del nervio vago.

Este primer diseño contó con espesor de 17 mm y cuenta con un cabezal de un solo pin. En su interior es capaz de almacenar la placa del estimulador y su receptor nRF24L01, así como una batería circular con un diámetro de 24 mm.

10.2. Diseño y distribución del cableado del estimulador del nervio vago en el interior del encapsulado

En la búsqueda de la mejora aprovechamiento del espacio en el interior del encapsulado, y así evitar el incremento de las dimensiones, se utilizó la herramienta de cable y arnés de *Inventor*, para establecer las dimensiones específicas de los cables a utilizar para las conexiones entre las distintas partes que componen el estimulador. La Figura 29 muestra los alambres que conectan la batería de alimentación con sus respectivos espacios de conexión en la placa del estimulador, así como la conexión entre la salida del estimulador y el cabezal.

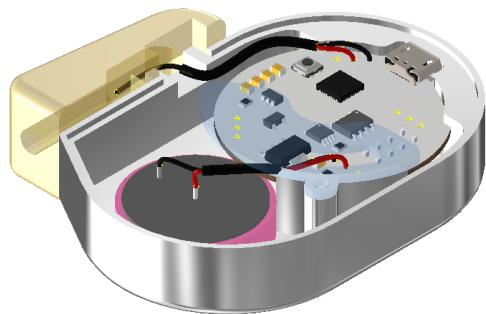


Figura 29: Diseño del cableado del estimulador en el interior del encapsulado.

Las dimensiones de los cables se muestran en la Figura 30.

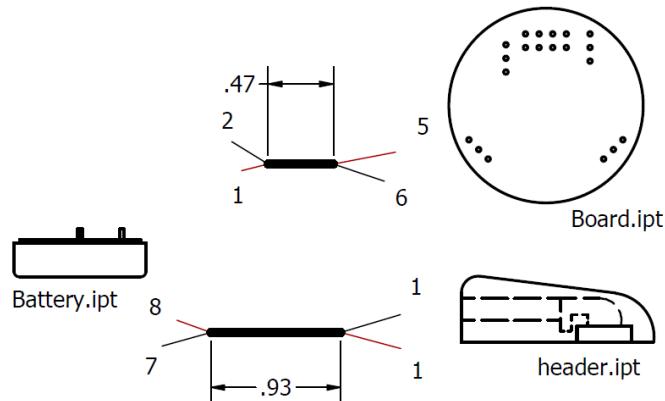


Figura 30: Dimensiones del cableado.

CAPÍTULO 11

Conclusiones

- Se logró desarrollar un prototipo de nervio vago artificial capaz de simular el comportamiento de los potenciales de acción que se transmiten a través de un axón de neurona ante un estímulo artificial. El potencial de acción resultante se encontró en el rango de +40 mV y -70 mV.
- Se diseñó la primera versión de un PCB para las unidades de neurona FitzHugh-Nagumo y su placa principal que incluye sus módulos de alimentación y entrada de estimulación. Además, se logró realizar un diseño modular que permite insertar unidades de neurona al modelo, a fin de simular el comportamiento de la transmisión del potencial de acción a través de un axón de neurona de distintas longitudes.
- Se diseñó un modelo de encapsulado para el estimulador utilizando la herramienta de diseño *Inventor*, que almacena la placa principal del estimulador, su receptor y una batería circular como fuente de alimentación. Este diseño presentó un espesor de 17 mm.
- Se realizó el diseño de los cables necesarios para la conexión de los módulos del estimulador, logrando una mejor distribución de los elementos en el interior del encapsulado.

CAPÍTULO 12

Recomendaciones

Para la continuación de este proyecto se recomienda ampliar las funcionalidades del dispositivo tal como la implementación de una pantalla en la placa principal para la rápida visualización de las señales de respuesta o el diseño de una interfaz de usuario. Para esto podría utilizarse un microcontrolador que permita visualizar las señales en una computadora portátil, esto con el fin de que no se requiera de un osciloscopio para la realización de las pruebas.

También se recomienda el estudio de modelos alternativos de mayor complejidad, para obtener resultados cada vez más cercanos a los valores biológicos al incluir las características que se omitieron en el modelo utilizado en este proyecto.

CAPÍTULO 13

Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud (OMS). “Epilepsia.” (2022), dirección: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (visitado 21-05-2022).
- [2] HUMANA. “Epilepsia.” (2022), dirección: <https://humanagt.org/epilepsia/> (visitado 22-05-2022).
- [3] Cyberonics Inc. “Cyberonics And Sorin Group To Merge, Creating A New Premier Global Medical Technology Company.” (2015), dirección: <https://www.prnewswire.com/news-releases/cyberonics-and-sorin-group-to-merge-creating-a-new-premier-global-medical-technology-company-300041892.html> (visitado 31-07-2022).
- [4] Liva Nova. “What is drug-resistant epilepsy?” (2022), dirección: <https://www.livanova.com/epilepsy-vnstherapy/en-us/living-with-dre> (visitado 22-05-2022).
- [5] A. M. Raslan y K. J. Burchiel, *Functional Neurosurgery and Neuromodulation*. Elsevier Inc, 2018.
- [6] P. Afra, B. Adamolekun, S. Aydemir y G. D. Robert. “Evolution of the Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy System Technology for Drug-Resistant Epilepsy.” (2021), dirección: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmedt.2021.696543/full#F2> (visitado 31-07-2022).
- [7] A. Girón, “Diseño e Implementación de plataforma de hardware y de software que permita la comunicación remota de un neuroestimulador del nervio vago luego de su implantación,” Tesis de licenciatura, Universidad del Valle de Guatemala, 2019.
- [8] R. Cacacho, “Diseño e implementación de un dispositivo implantable para el tratamiento de la epilepsia por medio de la estimulación del nervio vago,” Tesis de licenciatura, Universidad Del Valle de Guatemala, 2019.
- [9] G. Ordoñez, “Diseño e implementación de un prototipo de estimulador del nervio vago para el tratamiento de epilepsia,” Tesis de licenciatura, Universidad Del Valle de Guatemala, 2020.

- [10] M. Álvarez, “Desarrollo y Validación de una Plataforma de Hardware y Software para el Programador Inalámbrico de un Neuroestimulador del Nervio Vago - Fase II,” Tesis de licenciatura, Universidad Del Valle de Guatemala, 2020.
- [11] R. Figueroa, “Integración y Mejora de un Prototipo de Estimulador del Nervio Vago y su Varilla de Programación Inalámbrica para el Tratamiento de Epilepsia Fármaco Resistente - Fase III,” Tesis de licenciatura, Universidad Del Valle de Guatemala, 2021.
- [12] L. Knutson y M. Williams, “Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain, Metabolic Syndrome, Urology, Gastrointestinal and Cardiovascular,” en *Clinical Neurology (Third Edition)*, Lange, 2007.
- [13] J. Seladi-Schulman. “Vagus Nerve: Anatomy and Function, Diagram, Stimulation, Conditions.” (2018), dirección: <https://www.healthline.com/human-body-maps/vagus-nerve> (visitado 20-05-2022).
- [14] L. Wilson-Pauwels, “Nervios Craneales,” Editorial Médica Panamericana, 2003.
- [15] R. Villar, C. López y F. Cussó, *Fundamentos físicos de los procesos biológicos Vol. 3 - Bioelectromagnetismo, ondas y radiación*. Editorial Club Universitario, 2013.
- [16] G. Baonza, “Implementación en hardware de neuronas electrónicas,” Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma de Madrid, 2016.
- [17] Y. H. Joung, “Development of Implantable Medical Devices: From an Engineering Perspective,” *International Neurology Journal*, vol. 17, n.º 3, 2013.
- [18] Oneida Research Services (ORS). “Hermeticity Testing for Implanted Medical Devices.” (2022), dirección: <https://orslabs.com/services/hermeticity/implanted-medical-devices/> (visitado 06-07-2022).
- [19] J. D. Morse, “Electronic Circuit to Mimic the Neural Network for the Saccade Controller,” *Honors Scholar Theses*, 2012.
- [20] N. Nizar, R. Radhamani, D. Kumar, B. Nair, K. Achuthan y S. Diwakar, “Implementation of Analog Electrical Neurons As Virtual Labs For Neuroscience Education,” *IEEE*, 2017.
- [21] M. Kumar, M. Kumar y K. Viraj, “Analysis of Hodgkin Huxley neuron model using LTspice and MATLAB,” *International Journal Of Advance Research, Ideas And Innovations In Technology*, vol. 3, n.º 8, 2022.