

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**

Protocolo de trabajo de graduación presentado por Jonatan Eliazar
Chocón Gómez, estudiante de Ingeniería Mecatrónica

Guatemala,

2022

Resumen

El presente protocolo detalla la propuesta de trabajo para la cuarta fase de un proyecto que busca desarrollar un prototipo de estimulador del nervio vago. Este proyecto se enfoca en el diseño y desarrollo de un dispositivo de bajo costo capaz de replicar el tratamiento VNS (*Vagus Nerve Stimulation*) para el tratamiento de la epilepsia fármaco-resistente. Este proyecto nace de la colaboración de la asociación neurológica HUMANA y la Universidad del Valle de Guatemala, con el fin de brindar apoyo a instituciones neurológicas presentes en el país y así poder facilitar esta clase de tratamientos a una población que no posee los recursos económicos para acceder a este tipo de dispositivos.

El dispositivo desarrollado en fases anteriores busca estimular el nervio vago a través de una serie de descargas aplicadas en intervalos regulares a amplitudes y frecuencias controladas con el fin de disminuir el número de crisis epilépticas, hacer que éstas sean más breves y mejorar la recuperación en el paciente luego de una crisis. Su diseño se encuentra inspirado en el módulo de estimulación de *LivaNova* VNS pulse 102 y su correspondiente módulo de programación.

En esta fase se busca desarrollar un prototipo de encapsulado para el estimulador y un primer prototipo de 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 la 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.

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, ya que 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 la 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, los afectados sufren también 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.

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 fármaco-resistente 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 de 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].

Generadores Pulse M102 y AspireSR M106

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 tipos 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 [6].

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

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. El Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA, es una organización dedicada al estudio, tratamiento y cirugía de la epilepsia desde el año 2006. Cuenta con un grupo multidisciplinario de especialistas en ciencias neurológicas que trabajan en beneficio de los pacientes que padecen problemas neurológicos de difícil control, epilepsia, Parkinson, tumores cerebrales, columna vertebral, entre otros.

La primera fase 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).

Fase I - 2019

El proyecto inicia como trabajo de graduación de los estudiantes Andrés Girón [7], Rodolfo 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 desarrollo un prototipo funcional de varilla programadora capaz de enviar los parámetros de programación al módulo de estimulación de forma inalámbrica sin pérdida 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.

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.

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 ATSAM12E18 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-compatibile.

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 para el envío de parámetros de programación de forma inalámbrica. Por otro parte, se verificaron los parámetros de descarga del estimulador a través de una serie de pruebas por medio de una simulación del 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 a 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.

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.

Marco teórico

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].

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 (aferentes) 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 transversal 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 habla) [14].

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 1 μm 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.

La membrana celular y el impulso nervioso

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 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 la 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].

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 estimulo 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].

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].

Modelo de Hodgkin y Huxley

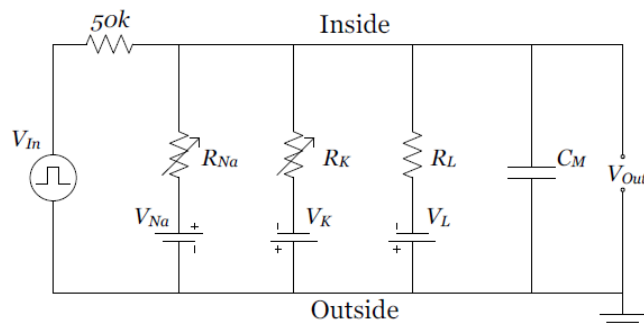


Figura 1: Esquema eléctrico del modelo de Hodgkin-Huxley [16].

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 1 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 $50\text{ k}\Omega$ representan la inyección de corriente al modelo.

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

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

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

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

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

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 .

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 2) 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.

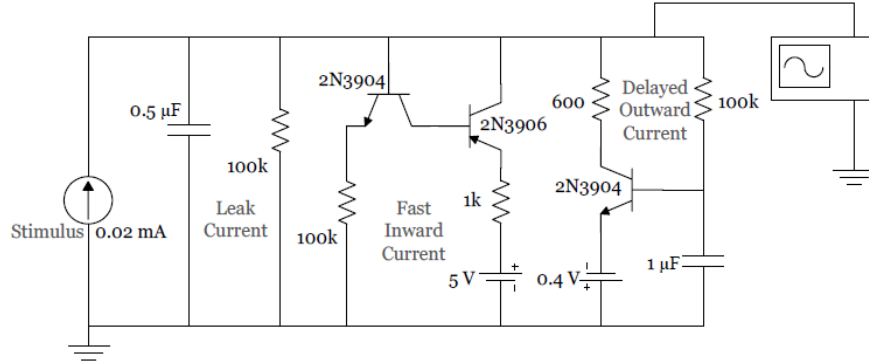


Figura 2: Esquema eléctrico del modelo de FitzHugh-Nagumo [16].

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 3 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 obtenidos por Hodgkin y Huxley.

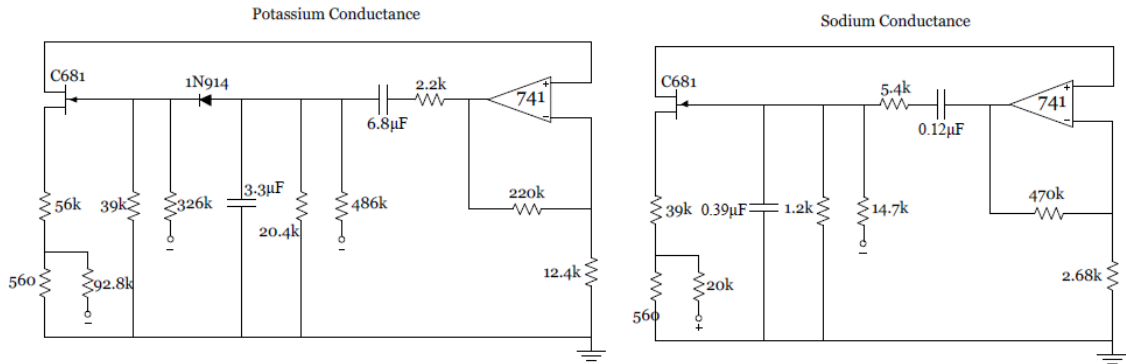


Figura 3: Esquema eléctrico del modelo de Guy Roy [16].

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 4.

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.

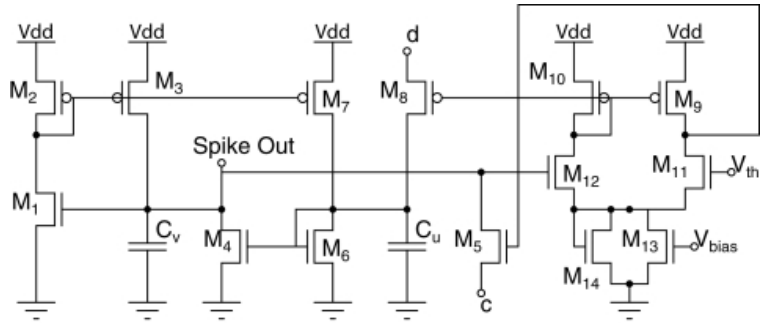


Figura 4: Esquema eléctrico del modelo de Izhikevich [16].

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 médicamente, en el cuerpo humano y que estos sean capaces de permanecer allí después de dicho procedimiento [17].

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 inoxidable biogrados, algunas aleaciones de cobalto, tantalio, niobio, alúmina, zirconia, cuarzo, vidrio biogrado 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 aisle 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 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].

Metodología

Objetivo 1: Seleccionar el modelo adecuado para la implementación en físico del nervio vago artificial

Para lograr esto primero se definirán las características que presentará el modelo tales como los parámetros de la señal que será capa de recibir. Estas se definirán con base a las características del estimulador que se desean evaluar.

Para el cumplimiento de este objetivo se seguirán los siguientes pasos:

- Analizar los resultados de las pruebas físicas y simuladas obtenidos con el prototipo de tejido nervioso propuesto en la fase anterior.
- Realizar una reunión informativa con un médico representante de HUMANA para definir el alcance que tendrá el prototipo de nervio vago artificial.

Objetivo 2: Desarrollar circuitos electrónicos impresos para la plataforma de pruebas del estimulador del nervio vago

Ya seleccionado el modelo a implementar se procederá a diseñar en LTspice un modelo de simulación que permita realizar pruebas de funcionamiento, un PCB para poder realizar la transición de un modelo simulado a un tener una plataforma física en la cual realizar pruebas con el estimulador.

Para el cumplimiento de este objetivo se seguirán los siguientes pasos:

- Realizar un modelo de prueba en LTspice que permita realizar pruebas.
- Definir el número de entradas y salidas que tendrá la plataforma, a fin de que se facilite su conexión durante las pruebas.
- Realizar el modelo del PCB en Altium Designer para definir la ubicación de cada uno de los componentes antes de llevar a cabo la fabricación del PCB en físico.
- Fabricar la placa física del nervio vago artificial.

Objetivo 3: Diseñar e implementar un primer prototipo de encapsulado para el estimulador del nervio vago desarrollado en la fase anterior

Continuando con la visión del proyecto que busca un dispositivo implantable en el cuerpo humano, este objetivo hace uso del prototipo desarrollado en la fase anterior del proyecto para el diseño de un prototipo de encapsulado que logre proteger los circuitos eléctricos del estimulador, así como aislarlos del tejido muscular para evitar poner la vida del paciente en riesgo.

Para el cumplimiento de este objetivo se seguirán los siguientes pasos:

- Determinar las dimensiones del prototipo de encapsulado al considerar la mediciones del prototipo del estimulador. Así también, definir la ubicación de las terminales de salidas y de la batería.
- Diseñar el modelo 3D del prototipo de encapsulado en un software de diseño mecánico, considerando las características de diseño apropiadas para ser implantado en el cuerpo humano.
- Realizar pruebas en un entorno de simulación de las características mecánicas del encapsulado.
- Fabricar el prototipo de encapsulado en PLA impreso en 3D.

Cronograma de actividades

Los siguientes cronogramas de actividades cubren los meses de julio a septiembre. Estos contienen todas las actividades que son necesarias para cumplir con cada uno de los objetivos planteados.

NÚMERO	ACTIVIDAD	FECHA DE INICIO	FECHA DE ENTREGA	DURACIÓN	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE			
					SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
1	Selección del modelo adecuado para el nervio vago artificial															
1.1	Examinar los resultados obtenidos con el nervio vago de la fase anterior	4/7/2022	8/7/2022	10												
1.2	Realizar una reunión informativa con HUMANA	18/7/2022	29/7/2022	7												
1.3	Elaboración del documento escrito	1/8/2022	26/8/2022	20												

Figura 5: Cronograma de actividades del prototipo de nervio vago artificial - Primer Objetivo

NÚMERO	ACTIVIDAD	FECHA DE INICIO	FECHA DE ENTREGA	DURACIÓN	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE			
					SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
2.1	Simulación del modelo de nervio vago seleccionado en Ltspice	18/7/2022	5/8/2022	10												
2.2	Compra de materiales electrónicos necesarios para la implementación	22/7/2022	12/8/2022	10												
2.3	Construcción del prototipo en protoboard	1/8/2022	19/8/2022	12												
2.4	Pruebas de funcionamiento con señales controladas (generador de funciones)	8/8/2022	19/8/2022	15												
2.5	Realizar pruebas con el prototipo de estimulador de la fase anterior	15/8/2022	26/8/2022	8												
2.6	Diseño de PCB en Altium Designer	5/9/2022	16/9/2022	12												
2.7	Pruebas de seguridad al PCB del nervio vago artificial	12/9/2022	23/9/2022	8												
2.8	Pruebas con el PCB con señales controladas y con señales del prototipo de estimulador	12/9/2022	30/9/2022	15												
2.9	Realizar la carcasa para la plataforma de pruebas	5/9/2022	16/9/2022	8												
2.10	Elaboración del documento escrito	15/8/2022	16/9/2022	30												

Figura 6: Cronograma de actividades del prototipo de nervio vago artificial - Segundo Objetivo

NÚMERO	ACTIVIDAD	FECHA DE INICIO	FECHA DE ENTREGA	DURACIÓN	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE			
					SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
3.1	Realizar mediciones al prototipo de estimulador del nervio vago	11/7/2022	22/7/2022	6												
3.2	Diseñar el modelo 3D del prototipo de encapsulado	18/7/2022	29/7/2022	10												
3.3	Realizar pruebas de simulación de características mecánicas	25/7/2022	12/8/2022	15												
3.4	Fabricar el prototipo de encapsulado en PLA impreso en 3D	15/8/2022	26/8/2022	10												
3.5	Realizar las mejoras pertinentes al diseño	5/9/2022	16/9/2022	10												
3.6	Elaboración del documento escrito	15/8/2022	16/9/2022	20												

Figura 7: Cronograma de actividades del prototipo de nervio vago artificial - Tercer Objetivo

Índice preliminar

- Prefacio
- Lista de figuras
- Lista de cuadros
- Resumen
- Abstracto
- Introducción
- Antecedentes
 - Terapia VNS LivaNova
 - VNS Pulse 102 de LivaNova
 - 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
 - Fase I - 2019
 - Fase II - 2020
 - Fase III - 2021
- Justificación

- Objetivos
 - Objetivo General
 - Objetivos Específicos
- Alcance
- Marco Teórico
 - Epilepsia
 - Tipos de convulsiones
 - El Nervio Vago
 - Tratamiento de Estimulación del Nervio Vago (VNS)
 - VNS Pulse 102 de LivaNova
- Metodología
- Resultados
 - 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
 - Fabricar la placa física del nervio vago artificial.
 - Fabricación de carcasa para el plataforma de pruebas.
 - Pruebas con la plataforma de pruebas utilizando señales externas proveídas por un generador de funciones.
 - Pruebas con la plataforma de pruebas utilizando el prototipo de estimulador del nervio vago.
 - Diseñar e implementar un primer prototipo de encapsulado para el estimulador del nervio vago desarrollado en la fase anterior
 - Fabricación del prototipo de encapsulado en PLA impreso en 3D.
 - Valores de las propiedades mecánicas del prototipo.
- Conclusiones
- Recomendaciones
- Referencias
- Anexos
- Modelos y Planos
- Resultados de Pruebas
- Diseño de Circuitos Impresos

Referencias

- [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-vnsththerapy/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 W. D. Roberts, “Evolution of the Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy System Technology for Drug-Resistant Epilepsy,” *Frontiers in Medical Technology*, vol. 3, 2021.
- [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. Knutsen 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 Fuction, 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 Autonoma 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).