

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,

2023

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,

2023

Vo.Bo.:

(f) 

Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

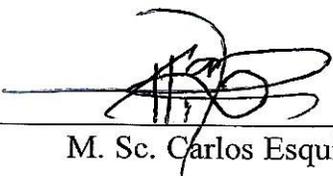
Tribunal Examinador:

(f) 

Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

(f) 

Ing. Kurt Kellner

(f) 

M. Sc. Carlos Esquit

Fecha de aprobación: Guatemala, 20 de junio de 2023 .

Lista de figuras	XI
Lista de cuadros	XIII
Resumen	XV
Abstract	XVII
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. LivaNova	4
2.2. Generadores <i>Pulse</i> M102 y <i>AspireSR</i> M106	4
2.2.1. Componentes implantables	5
2.2.2. Componentes no implantables	6
2.2.3. Materiales de los componentes del generador	6
2.2.4. Señal de estimulación de terapia VNS	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	7
2.3.1. Fase I - 2019	7
2.3.2. Fase II - 2020	8
2.3.3. Fase III - 2021	8
3. Justificación	11
4. Objetivos	13
4.1. Objetivo general	13
4.2. Objetivos específicos	13
5. Alcance	15

6. Marco teórico	17
6.1. Epilepsia	17
6.2. El sistema nervioso	17
6.2.1. Nervios periféricos	18
6.2.2. Estructura del nervio	19
6.2.3. El nervio vago	20
6.3. La membrana celular y el impulso nervioso	20
6.3.1. La membrana celular	20
6.3.2. El impulso nervioso: Potencial de acción	21
6.3.3. Registro del potencial de acción	22
6.3.4. Potencial de acción compuesto (PAC)	22
6.3.5. Tipos de fibras nerviosas	23
6.4. Modelos neuronales	25
6.4.1. Modelo de Hodgkin y Huxley	25
6.4.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo	26
6.4.3. Modelo de Hoshimiya	27
6.4.4. Modelo de Roy	28
6.4.5. Modelo de Izhikevich	28
6.5. Dispositivos implantables	29
6.5.1. Requerimientos y características de los sistemas implantables	29
7. Selección del modelo neuronal	31
7.1. Estudio del modelo de unidad de neurona	32
7.2. Generación del potencial de acción compuesto	34
8. Verificación del modelo del nervio vago utilizando <i>LTspice</i> como herramienta de simulación	37
8.1. Simulación de unidad neuronal de Hoshimiya	37
8.2. Variación de parámetros del modelo de Hoshimiya	39
8.3. Simulación de señal de estimulación con etapas de subida y bajada progresivas	42
8.4. Simulación de un axón de neurona conformado por n unidades de Hoshimiya	43
9. Implementación física del modelo del nervio vago	47
9.1. Pruebas físicas con unidad de neurona de Hoshimiya	48
9.2. Caracterización de los potenciales de acción de fibras individuales	48
9.3. Axón de dos unidades neuronales	50
9.4. Módulo generador de -12V	50
9.5. Diseño y fabricación del prototipo 1 de la unidad de neurona de Hoshimiya .	52
9.6. Diseño y fabricación del prototipo 2 de la unidad de neurona de Hoshimiya .	53
9.7. Diseño y fabricación de prototipo de placa principal y panel de control del nervio vago artificial	54
9.8. Pruebas de funcionamiento con el prototipo final	56
9.8.1. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya (salida no acondicionada)	56
9.8.2. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando el módulo generador de -12 V (salida acondicionada)	57
9.8.3. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando una fuente de voltaje DC Keithley para el módulo de acondicionamiento .	58

9.8.4.	Estimulación de un axón de neurona conformado por dos unidades de neurona de Hoshimiya	59
9.8.5.	Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando distintas frecuencias y anchos de pulso	60
9.8.6.	Estimulación de un nervio conformado por dos axones de neurona . . .	61
9.8.7.	Señal de estimulación con etapa de subida progresiva	62
10.	Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago	65
10.1.	Diseño de prototipos de encapsulado en Autodesk Inventor	65
10.2.	Experimentación en el entorno de trabajo de cable y arnés de Inventor para el diseño y distribución del cableado del estimulador del nervio vago en el interior del encapsulado	67
10.3.	Fabricación del prototipo de encapsulado	68
11.	Conclusiones	71
12.	Recomendaciones	73
13.	Bibliografía	75
14.	Anexos	79
14.1.	Repositorio	79
15.	Glosario	81

Lista de figuras

1.	Evolución de los generadores de terapia VNS [7].	5
2.	Partes de la señal de estimulación de terapia VNS [8].	6
3.	Organización anatómica del sistema nervioso [17].	18
4.	Partes principales de la membrana celular [25].	21
5.	Representación del potencial de acción compuesto $C(t)$ en términos de los potenciales de acción de fibras nerviosas y sus características de conducción [29].	22
6.	Ilustración del potencial de acción compuesto evocado medido en un nervio periférico y la configuración de medición [30].	24
7.	Esquema eléctrico del modelo de Hodgkin-Huxley [31].	25
8.	Esquema eléctrico del modelo de FitzHugh-Nagumo [33].	27
9.	Esquema eléctrico del modelo HN de Hoshimiya et al. [36].	27
10.	Esquema eléctrico del modelo de Guy Roy [31].	28
11.	Esquema eléctrico del modelo de Izhikevich [31].	29
12.	Esquema eléctrico del modelo de Hoshimiya construido en LTspice.	32
13.	Esquema eléctrico del módulo de procesamiento de la señal del potencial de membrana.	33
14.	Esquema eléctrico completo del modelo neuronal de Hoshimiya para simular el potencial de membrana de un segmento axón ante una estimulación eléctrica externa.	34
15.	Esquema eléctrico del sumador.	35
16.	Tren de potenciales de acción de la unidad neuronal de Hoshimiya.	37
17.	Partes del potencial de acción obtenido a partir de una unidad de neurona de Hoshimiya.	38
18.	Despolarizaciones en respuesta a distintas amplitudes de voltaje aplicado.	38
19.	Corrientes iónicas de los canales de Na (amarillo), K (verde) y de fuga (rosa) durante la generación de un potencial de acción (rojo).	39
20.	Variación de los parámetros de fase pasiva del modelo de Hoshimiya.	40
21.	Variación de los parámetros de la fase Sodio.	40
22.	Variación de los parámetros de la fase de Potasio.	41

23.	Potenciales de acción (rojo) generados a partir de señal de estimulación de 30 Hz y ancho de pulso de 1 ms (azul).	42
24.	Potenciales de acción generados durante las etapas de subida y bajada progresivas de la señal de estimulación de 30 Hz, 5 V de amplitud máxima y ancho de pulso de 1 ms.	43
25.	Esquema eléctrico de una unidad de neurona de Hoshimiya.	44
26.	Axón de neurona conformado por dos unidades de neurona de Hoshimiya.	44
27.	Esquema de Axón modular.	45
28.	Potenciales de acción generados en cada uno de los segmentos del axón construido.	45
29.	Potenciales de acción en cada uno de los segmentos de axón.	46
30.	Construcción de un axón de 2 unidades neuronales de Hoshimiya.	47
31.	(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 de Hoshimiya. (c) Diagrama eléctrico del modelo de neurona de Hoshimiya.	48
32.	Caracterización de los potenciales de acción.	49
33.	Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya.	50
34.	Generador de voltaje -12V.	50
35.	Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya utilizando el generador de -12V. <i>Duty Cycle</i> = 10%.	51
36.	Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya utilizando el generador de -12V. <i>Duty Cycle</i> = 50%.	51
37.	Diseño PCB prototipo para unidad de neurona de Hoshimiya.	52
38.	Diseño PCB prototipo para unidad de neurona de Hoshimiya.	52
39.	Fases de la fabricación de las unidades de neurona de Hoshimiya.	53
40.	Partes del prototipo de unidad de neurona de Hoshimiya.	53
41.	Unidades del prototipo 2 y sus posibles configuraciones.	54
42.	Placa principal del nervio vago artificial.	55
43.	Panel de control del nervio vago artificial.	55
44.	Partes del prototipo de la placa de principal del nervio vago artificial.	56
45.	Potenciales de acción obtenidos con el prototipo final con $V_{Estim} = 5 V$, $f = 10 Hz$ y <i>Duty Cycle</i> = 1% con períodos de visualización que se muestran en (a), (b) y (c).	57
46.	Potenciales de acción obtenidos con el prototipo final usando módulo generador de -12 V, con $V_{Estim} = 5 V$, $f = 10 Hz$ y <i>Duty Cycle</i> = 1% con períodos de visualización que se muestran en (a), (b) y (c).	58
47.	Potenciales de acción modificados por módulo de acondicionamiento alimentado por fuente de voltaje DC Keithley 2231 A-30.	59
48.	Potenciales de acción obtenidos con 2 unidades del prototipo final en serie. Para esta prueba se tuvo $V_{Estim} = 5 V$, $f = 10 Hz$ y <i>Duty Cycle</i> = 1% con períodos de visualización que se muestran en (a) y (b).	59
49.	Potenciales de acción obtenidos con distintas frecuencias y <i>Duty Cycle</i> (<i>DC</i>). Para esta prueba se tuvo $V_{Estim} = 5 V$	60
50.	Potencial de acción compuesto y potenciales de acción de fibras individuales.	61
51.	Contribución de las fibras individuales sobre el potencial de acción compuesto.	62

52.	Respuesta de la membrana de una unidad de Hoshimiya a pulsos con amplitud entre 0.5 y 5 V en intervalos de 0.5 V, con $f = 20\text{ Hz}$ y $t_{pulso} = 0.5\text{ ms}$	62
53.	Respuesta de la membrana de una unidad de Hoshimiya a pulsos con amplitud entre 100 y 900 mV en intervalos de 100 mV, con $f = 20\text{ Hz}$ y $t_{pulso} = 0.5\text{ ms}$	63
54.	Prototipo 1 de encapsulado del estimulador del nervio vago.	65
55.	Distintas vistas del diseño de encapsulado para el estimulador del nervio vago.	66
56.	Prototipo 2 de encapsulado del estimulador del nervio vago.	66
57.	Comparación de los prototipos de encapsulado.	67
58.	Diseño de cables en el entorno de cable y arnés de Autodesk Inventor.	68
59.	Configuración de la impresión 3D en Ultimaker CURA.	68
60.	Prototipo final de encapsulado.	69
61.	Pieza base y tapa del encapsulado.	69

Lista de cuadros

1.	Materiales de los componentes del generador [8].	6
2.	Parámetros de la señal de estimulación del modelo 102 de LivaNova [8]. . . .	7
3.	Clasificación convencional de tipos de fibras en nervios mixtos [30].	24
4.	Parámetros para el modelo neuronal de Hoshimiya [45].	33

El presente trabajo constituye la primera fase de diseño y fabricación del primer prototipo 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. Esta fase busca alcanzar avances relevantes en el desarrollo futuro de un dispositivo implantable. Esto a partir del diseño de un encapsulado que integre los módulos del estimulador del nervio vago y una herramienta para la experimentación con señales de tratamiento VNS de los estimuladores actuales y de futuras iteraciones de mejora del proyecto.

El encapsulado para el prototipo de estimulador se diseñó en el *software* de diseño CAD 3D de Autodesk Inventor a través de una estrategia de diseño multi-sólido. El diseño se fabricó por el método de impresión 3D utilizando filamento de PLA y consideró la integración de la placa electrónica del módulo estimulador, el módulo de radiofrecuencia y la batería de alimentación.

Por otra parte, el dispositivo de pruebas desarrollado tuvo como unidad fundamental el modelo de neurona de Hoshimiya. Esto porque presenta robustez y resultados que se asemejan al comportamiento biológico de la membrana celular de un axón de neurona ante una estimulación eléctrica externa.

El prototipo de nervio vago artificial permitió visualizar potenciales de acción generados a partir de la estimulación de una señal cuadrada con características similares a las que presenta el estimulador VNS *Pulse* M102. Los potenciales de acción obtenidos contaron con características biológicas como el potencial de reposo, potencial de umbral, y las fases de repolarización, despolarización e hiperpolarización. Además, el prototipo fue capaz de entregar una curva representativa de la contribución de fibras individuales que conforman un nervio o también denominado potencial de acción compuesto (PAC).

This work constitutes the first phase of design and manufacturing of the first encapsulation prototype for the vagus nerve stimulator and an artificial vagus nerve, which can be used as a testing platform for the stimulator prototypes developed in previous phases of the project. This phase seeks to achieve relevant advances in the future development of an implantable device. This is based on the design of an encapsulation that integrates the vagus nerve stimulator modules and a tool for experimentation with VNS treatment signals from current stimulators and future iterations of improvement of the project.

The encapsulation for the stimulator prototype was designed in Autodesk Inventor 3D CAD design software through a multi-solid design strategy. The design was manufactured by the 3D printing method using PLA filament and considered the integration of the electronic board of the stimulator module, the radiofrequency module and the power battery.

On the other hand, the testing device developed had the Hoshimiya neuron model as its fundamental unit. This is because it presents robustness and results that resemble the biological behavior of the cell membrane of a neuron axon when faced with external electrical stimulation.

The artificial vagus nerve prototype made it possible to visualize action potentials generated from the stimulation of a square signal with characteristics similar to those presented by the VNS Pulse M102 stimulator. The action potentials obtained had biological characteristics such as the resting potential, threshold potential, and the repolarization, depolarization and hyperpolarization phases. Furthermore, the prototype was able to deliver a curve representative of the fiber contribution individuals that make up a nerve or also called compound action potential (CAP).

Las neuronas son unidades fundamentales del sistema nervioso encargadas de la recepción, transmisión y procesamiento de información. Estas transmiten la información en forma de señales, eléctricas y químicas, afectando grupos de neuronas, glándulas o músculos. Ante un aumento en la actividad eléctrica simultánea de las neuronas se producen movimientos y comportamientos involuntarios, esto se denomina epilepsia. La epilepsia es un trastorno crónico en las que las neuronas presentan una actividad anormal y causan ataques o crisis epilépticas.

La terapia de Estimulación del Nervio Vago o *Vagus Nerve Stimulation* (VNS, por sus siglas en inglés) es un tratamiento de neuromodulación dedicado a personas con epilepsia fármaco resistente. La eficacia de este tratamiento en la reducción de la frecuencias de las convulsiones se confirmó con un estudio de 10 años que demostró el beneficio creciente con el tiempo. A pesar de esto, una parte de la población candidata a optar por este tratamiento no posee los recursos económicos necesarios.

El presente trabajo constituye la primera fase de diseño y fabricación del primer prototipo 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 de bajo costo desarrollados en fases anteriores del proyecto. Con esto se busca poder evaluar los parámetros eléctricos de las señales de estimulación que son capaces de administrar los prototipos de estimuladores e integrar sus módulos en un encapsulado.

Los prototipos desarrollados fueron capaces de generar potenciales de acción, de axones, y una representación de los potenciales de acción compuesto, de nervios. En el prototipo se implementó el modelo neuronal de Hoshimiya mediante una placa de circuito impreso doble capa con diseño modular que permite la conexión de unidades de neurona individuales. Esto con el fin de evaluar el comportamiento de la membrana, durante la transmisión del impulso nervioso, de un axón con distintas longitudes. Además, se diseñaron unidades de neurona que permiten la variación de parámetros de capacitancia y resistencia que determinan la dinámica de los potenciales de acción.

Por otra parte, se diseñó y fabricó un encapsulado en impresión 3D empleando filamento de PLA. Este encapsulado consideró la integración de la placa principal del estimulador del nervio vago, el módulo de radiofrecuencia y una batería de alimentación.

En el siguiente capítulo, el capítulo 2, se presentan los antecedentes del proyecto. En este se describen los principales ejemplares de estimulador del nervio vago presentes en el mercado. Además, se presentan los resultados y limitaciones obtenidos en las fases 1, 2 y 3 de este proyecto.

El capítulo 3 presenta la justificación de esta fase del proyecto. El capítulo describe brevemente el alcance de las fases anteriores y el impacto que tendrá la continuación del proyecto con esta fase.

El capítulo 4 presenta los objetivos general y específicos del proyecto. Por su parte, el capítulo 5 presenta el alcance de esta fase a través de la descripción de los resultados obtenidos con los prototipos desarrollados.

El capítulo 6 presenta la teoría fundamental empleada para el desarrollo del primer prototipo de nervio vago artificial y del encapsulado.

El capítulo 7 describe el proceso de selección de la unidad neuronal fundamental para la construcción del nervio vago artificial. Posteriormente, se describe el modelo seleccionado (funcionamiento, componentes y limitaciones) y los circuitos básicos que conforman las unidades fundamentales (segmentos de axón), el módulo de acondicionamiento y el módulo de generación de potenciales de acción compuesto (PAC).

El capítulo 8 describe las pruebas de verificación del modelo seleccionado utilizando la herramienta de simulación LTspice. Las simulaciones consistieron en la estimulación de la unidad de Hoshimiya para la visualización de las respuestas generadas ante distintos estímulos externos. Esto se realizó a partir de la modificación de la amplitud de las señales y la variación de parámetros del circuito. Finalmente, se realizaron pruebas con las unidades conectadas en serie para la conformación de axones de neurona.

El capítulo 9 describe las pruebas realizadas con la implementación del modelo en físico, inicialmente utilizando un *protoboard* y posteriormente empleando placas de circuito impreso. Las pruebas realizadas consistieron en la caracterización simple de los potenciales de acción generados con la unidad de Hoshimiya. Así también, en este capítulo se describe el diseño y la fabricación de los prototipos de la unidad de neurona de Hoshimiya, placa principal y panel de control del nervio vago artificial. Finalmente, se presentan los resultados obtenidos con los prototipos finales en pruebas similares a las realizadas en la herramienta de simulación.

El capítulo 10 presenta el diseño y fabricación del prototipo de encapsulado para el estimulador del nervio vago. En este capítulo se describen las características de los prototipos y su proceso de fabricación en impresión 3D. Finalmente, el capítulo 11 presenta las conclusiones obtenidas en el proyecto y el capítulo 12 describe las recomendaciones para la continuación de las siguientes fases del proyecto.

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 uno 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 en sus ámbitos social y económico.

En la primera línea de tratamiento en epilepsia, se encuentran los fármacos anticonvulsivantes [2]. A pesar de que un buen grupo de las epilepsias requieren únicamente de un tratamiento farmacológico para que sus efectos sean controlados o cesen definitivamente, existe otro grupo denominado como epilepsia de difícil control, epilepsia fármaco resistente o epilepsia refractaria. Este se conforma 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 [3].

La epilepsia tiene un impacto en la economía de los pacientes y sus familias con respecto a los elevados costos de tratamiento médico y la pérdida de la productividad laboral [1]. Además, 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. Cerca del 80 % de los afectados por esta enfermedad viven en países de ingresos bajos y medianos. En los países de ingresos bajos, cerca de tres cuartos de la población afectada podría no recibir el tratamiento necesario [1]. Por lo que la necesidad de desarrollar una alternativa de tratamiento de bajo costo es de suma importancia para reducir el impacto de esta enfermedad.

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 [4].

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 fármaco resistente, epilepsia refractaria o epilepsia de difícil control 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 [5].

Como procedimiento alternativo LivaNova ofrece un tratamiento de neuromodulación, dedicado a personas con epilepsia fármaco resistente, conocido como Estimulación del Nervio Vago o *Vagus Nerve Stimulation* (VNS, por sus siglas en inglés). 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. Los resultados del estudio indicaron que se logró una reducción general de las convulsiones del 52 % en el primer año de tratamiento y un 76 % en el año diez [6].

2.2. Generadores *Pulse* M102 y *AspireSR* M106

Los generadores de terapia VNS han evolucionado con el paso de los años, actualmente, el mercado cuenta con una gran variedad de iteraciones de generadores. Estos presentan cambios en la cantidad de pines, forma, tamaño y sistemas de programación [7]. El primer generador (M100) fue aprobado por la FDA en 1997. Este fue un generador de bucle abierto de doble clavija que contaba con una batería de monofluoruro de litio y carbono almacenada en un encapsulado de titanio sellado herméticamente.

El *Pulse* M102 fue el primer sistema polarizado de un solo pin, con el fin de disminuir los problemas de comunicación del cable con el generador. Por su parte, el *AspireSR* M106 fue el primer generador de detección y respuesta lanzado en el 2015. Este también proporcionó la primera forma de terapia automática y de circuito cerrado. A través de su modo de estimulación automática opcional (AutoStim) este generador realiza la detección y respuesta ante un rápido aumento de la frecuencia cardíaca que puede estar asociado con una convulsión.

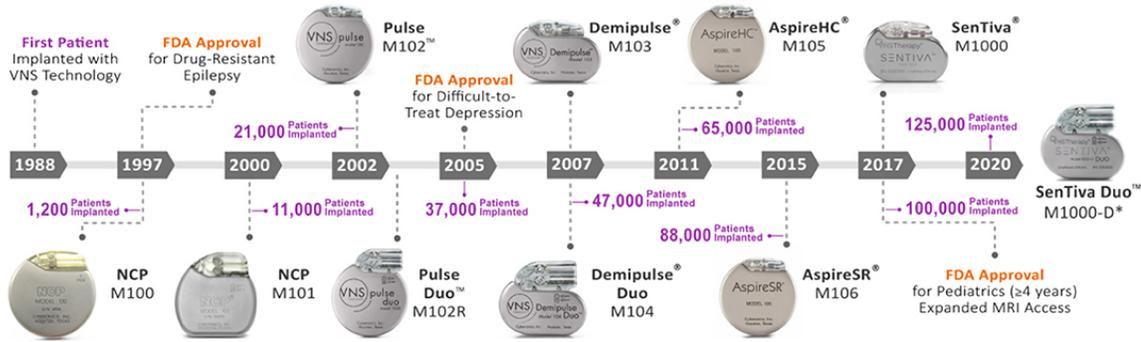


Figura 1: Evolución de los generadores de terapia VNS [7].

2.2.1. Componentes implantables

El tamaño del generador, la duración de la batería y características de software han cambiado con el tiempo, sin embargo, la mayoría de los componentes se han conservado durante la evolución de la tecnología de terapia VNS. A continuación, se listan los componentes principales de los generadores [7]:

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 varillas 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 [7].

2.2.3. Materiales de los componentes del generador

El Cuadro 1 proporciona una lista de los materiales que conforman los componentes para todos los modelos de generador. Estos materiales son biológicamente compatibles y son ampliamente utilizados en implantes médicos.

Componente	Material
Encapsulado	Titanio sellado herméticamente
Cabezal	Poliuretano - Tecothane TT-1075D-M
Bloques de conectores de cables	Acero inoxidable
Tapón de tornillo de fijación	Silicona

Cuadro 1: Materiales de los componentes del generador [8].

2.2.4. Señal de estimulación de terapia VNS

La Figura 2 muestra una representación gráfica de los parámetros programables de la señal de estimulación de terapia VNS. Los valores de los parámetros de la señal de estimulación del generador M102 se presentan en el Cuadro 2.

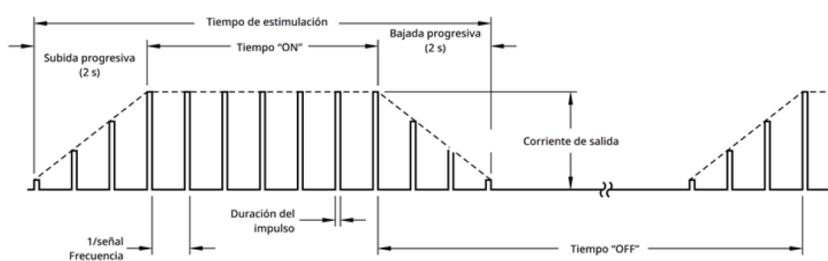


Figura 2: Partes de la señal de estimulación de terapia VNS [8].

Parámetro	Valores
Corriente de salida (mA)	0-3.5
Frecuencia (Hz)	1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30
Ancho de pulso (μ s)	130, 250, 500, 750, 1000
Tiempo encendido (s)	7, 14, 21, 30, 60
Tiempo apagado (m)	0.2, 0.3, 0.5, 0.8, 1.1, 1.8, 3

Cuadro 2: Parámetros de la señal de estimulación del modelo 102 de LivaNova [8].

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

El 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 de la terapia VNS del *Pulse* M102 y *AspireSR* M106 de LivaNova para el tratamiento de la epilepsia fármaco resistente. El proyecto inicialmente se dividió en dos partes 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 [9], Rodolfo Cacacho [10] 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.

Se desarrolló también 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 empleó el mismo microcontrolador que en el módulo de estimulación y un módulo RF SPSGRFC que comunica ambos módulos por medio de SPI.

Una de las limitaciones que se tuvo en esta fase fue un alto consumo de energía en el módulo de potencia, mientras que otras fueron la implementación de un solo modo de funcionamiento, el estándar, y la ausencia de la función de rampa (inicial y final) para

la señal de estimulación. Además, con las dimensiones de la placa diseñada se obtuvo un área mayor en comparación con el generador *Pulse* M102. Finalmente, las dimensiones de la antena del módulo RF utilizado hacen imposible la implantación del estimulador en el cuerpo humano.

2.3.2. Fase II - 2020

Esta fase fue desarrollada por Gustavo Ordoñez [11] y Miguel Alvarez [12]. En esta fase se logró desarrollar un prototipo de estimulador del nervio vago de menor tamaño y con un mayor número de funcionalidades. Se implementó el modo de rampa (inicial y final) y se generó una señal con parámetros con porcentajes de error menores al 5%. Por otra parte, se logró reducir el área del PCB: de 25 cm^2 a un área de 20 cm^2 al utilizar una placa doble capa y dispositivos de montaje superficial.

En esta fase se realizaron pruebas de comunicación entre los módulos RF (ubicados en el módulo estimulador y en la varilla programadora) para determinar si estos eran capaces de comunicarse entre sí a través de un tejido carnoso. Para las pruebas realizadas se utilizó carne de pollo y se logró comprobar que dichos módulos son capaces de comunicarse entre sí a través del tejido.

Una de las limitaciones que se tuvo en esta fase fue 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 microcontrolador *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

Esta fase fue desarrollada por Rodrigo Figueroa [13]. En esta se diseñó una interfaz portátil para la varilla programadora conformada por una placa de circuitos y una pantalla LCD que se instalaron en una carcasa fabricada en impresión 3D utilizando filamento de PLA+. Por otra parte, se logró también establecer un protocolo de comunicación entre la varilla programadora y el estimulador a través de módulos RF *NRF24L01*.

En esta fase también 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. Para esto 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, de precio asequible, con resistencia mecánica y peso reducido.

Por otra parte, esta fase se dedicó también a verificar los parámetros de descarga del estimulador. Para esto se construyó un circuito eléctrico RC que simuló de manera apropiada la respuesta que presenta el nervio vago al momento de ser estimulado por una fuente 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 fueron el desarrollo de los prototipos finales únicamente de manera digital y la ausencia de pruebas físicas con las partes desarrolladas. La poca disponibilidad de microcontroladores ATSAMD12E18 limitó las pruebas de validación de estimulación neuronal con el prototipo de estimulador de forma física.

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.

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 ha realizado la verificación de 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 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 prototipo de encapsulado diseñado en Autodesk Inventor que permita realizar el diseño de la distribución e integración de los módulos y cables del estimulador, y de una solución de fabricación a través de la impresión 3D del encapsulado diseñado.

4.1. 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.

4.2. 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.

El enfoque de este trabajo de graduación consistió en el desarrollo de un primer prototipo de encapsulado para el estimulador del nervio vago y de un nervio vago artificial como plataforma de pruebas.

En esta fase se desarrolló un prototipo de nervio vago artificial capaz de emular potenciales de acción que se generan en un axón ante la aplicación de una señal de estimulación externa. Los potenciales de acción contaron con las siguientes características: potencial de reposo, potencial umbral, y las fases de despolarización, repolarización e hiperpolarización. Se debe destacar que el prototipo de nervio vago artificial utilizó como unidad fundamental el modelo de Hoshimiya, una simplificación del modelo de Hodgkin-Huxley, por lo que algunas características específicas de los potenciales de acción fueron omitidas.

El prototipo fue capaz de entregar una curva representativa de la contribución de fibras individuales que conforman un nervio o potencial de acción compuesto (PAC). Este no contó con una amplitud dentro del rango biológico, sin embargo, permitió apreciar la contribución de potenciales de acción individuales en la curva del PAC.

Se desarrollaron circuitos electrónicos para las unidades de neurona (segmentos de axón de neurona), placa principal y panel de control. Las unidades diseñadas permitieron distintas configuraciones: en paralelo, para la representación de axones individuales con características propias; y en serie, para la construcción de axones con distintas longitudes. Estas unidades contaron con parámetros ajustables de resistencia y capacitancia que determinan los estados, de apertura y cierre, de los canales iónicos de Sodio y Potasio. Por su parte, la placa principal contó con un módulo de alimentación principal de 12 V, módulo de acondicionamiento, entrada de estimulación y panel de control desmontable.

Ante la falta de disponibilidad del prototipo de estimulador del nervio vago desarrollado en fases anteriores de este proyecto, las pruebas realizadas con el nervio vago artificial no se realizaron con las señales de estimulación de este prototipo. Como alternativa de fuente de estimulación se utilizó el generador de funciones Tektronix AFG1022. En este fue posible la generación de señales de estimulación en el rango de frecuencias de 10 a 25 Hz y anchos de

pulso de 200 a 1000 μs , valores semejantes a los parámetros que presenta el *Pulse* M102 de LivaNova. Además, fue posible la construcción de un segmento corto de la fase de subida progresiva de la señal de terapia VNS.

Finalmente, el encapsulado fue diseñado con la herramienta de diseño CAD: 3D de Autodesk Inventor empleando una estrategia multi-sólido que consideró las dimensiones del estimulador, el módulo de radiofrecuencia y la batería de alimentación. Este prototipo se limitó al diseño y fabricación en impresión 3D utilizando filamento de PLA:. En esta fase no se consideró el uso de los materiales seleccionados en el estudio de costo-efectividad y biocompatibilidad realizado en la fase anterior.

6.1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que se manifiesta en forma de crisis inesperadas y espontáneas, debido a la actividad eléctrica excesiva de un grupo de neuronas hiperexcitables. 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 [14].

Una neurona “epiléptica” por sí sola no es capaz de desencadenar una convulsión, sin embargo, un agregado de neuronas, tal como lo haría un marcapasos, es capaz de generar impulsos a frecuencia elevada. La propagación de estos impulsos a neuronas vecinas crea una reacción en cadena que se manifiesta en una convulsión [15].

En 2005, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) propuso una definición conceptual para facilitar a los médicos el diagnóstico de la epilepsia: “la epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad” [16].

6.2. El sistema nervioso

El sistema nervioso es una red compleja de procesamiento de información conformada por estructuras especializadas que regulan las funciones psicológicas del organismo [17]. Según su naturaleza el sistema nervioso desempeña 4 funciones importantes:

1. Sensorial (recopilando la información del ambiente externo).
2. Integradora (de la información de todas las fuentes para su evaluación).

3. Efectora (para la reproducción de respuestas motoras).
4. Reguladora interna (Homeostasis:).

El sistema nervioso se divide en dos partes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) [18]. Estos sistemas se encuentran anatómicamente separados, sin embargo, desempeñan sus funciones de manera interconectada e integrada [17].

El SNC constituye el centro de control del cuerpo. Este se encuentra alojado en estructuras óseas como el canal vertebral y la cavidad craneal, y se encarga de la recepción, integración e interpretación de la información que viaja a través de los nervios del SNP y es percibida a través de las entradas de los músculos, órganos involuntarios y sentidos [19].

El SNP se conforma por células y haces de fibras nerviosas que se extienden por todo el organismo fuera del SNC (cráneo y médula espinal) [18]. Este sistema puede dividirse en los sistemas nerviosos somático (SNS), que consiste en fibras nerviosas que transmiten información desde los músculos esqueléticos, la piel y órganos viscerales, y el sistema nervioso autónomo (SNA) que se compone de dos ramas principales, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. [17].

La Figura 3 muestra la organización anatómica del sistema nervioso. Por su parte, el SNC comprende el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal, mientras que el SNP se divide en los sistemas SNS y SNA.

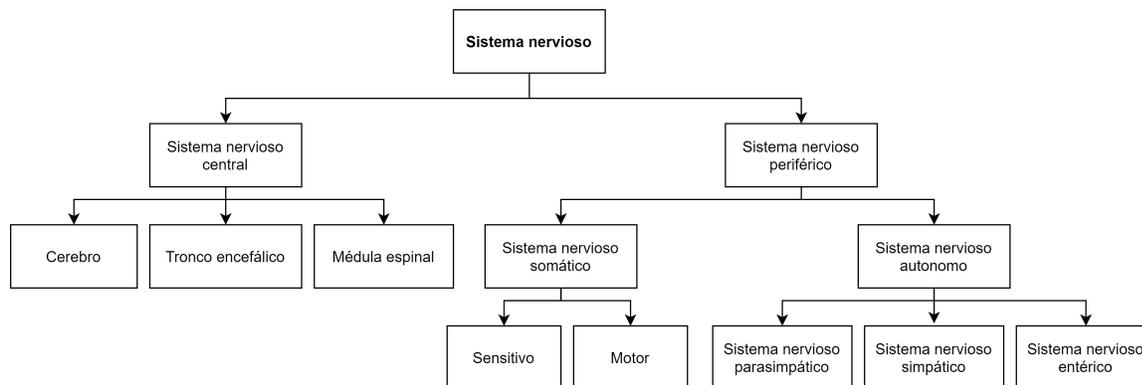


Figura 3: Organización anatómica del sistema nervioso [17]

6.2.1. Nervios periféricos

Los nervios periféricos incluyen los nervios craneales y los nervios raquídeos o espinales que conectan, respectivamente, el encéfalo y la médula espinal con estructuras periféricas como la superficies cutánea y los músculos esqueléticos [20]. Cada nervio periférico consta de tres elementos tisulares básicos: axones, células de Schwann y vainas de mielina, y endoneurio, perineurio y epineurio [21].

Existen 12 nervios craneales. Estos 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 [22]. Estos poseen componentes sensitivos

(Aferente:) como motores (Eferente:). 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).

Los nervios craneales pertenecen al SNP (III al XII) en donde cuatro de ellos (III, VII, IX y X) posee fibras somáticas y autónomas [23].

6.2.2. Estructura del nervio

Un nervio es un grupo de filamentos o fibras de nervios periféricos (axones), cada uno de estos filamentos corresponde al axón de una neurona. En conjunto estas forman un fascículo, de manera similar a las fibras que componen un cable eléctrico [20]. Las fibras nerviosas se encuentran cubiertas por una capa aislante en forma de vainas blancas llamada mielina.

El nervio en su interior cuenta con tejidos conectivos llamados endoneuro, perineuro y epineuro [24]. El endoneuro consiste en una envoltura fina de tejido conjuntivo fibroso que cubre cada axón del nervio y rellena el espacio delimitado externamente por el perineuro que consiste en vainas de tejido conjuntivo, fibroso y fino, que cubre los grupos de axones o fascículos. Por otra parte, el epineuro es una vaina fibrosa fuerte, que cubre el nervio completo [20].

El diámetro de los axones está determinado por su función específica, los diámetros se encuentran entre 2 y 20 μm , aunque para algunos casos específicos puede llegar a ser mayor. Así es el caso del axón del calamar que puede llegar a tener una longitud de 30 cm y un diámetro del orden de 1 mm. 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.

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, mientras que las vainas de mielina poseen 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 [25].

6.2.3. El nervio vago

El nervio vago, décimo nervio craneal o nervio craneal X, contiene fibras sensitivas y motoras (mixto). Sus fibras sensitivas se originan en los receptores de la faringe, la laringe, la tráquea, el corazón, los pulmones, los bronquios, el esófago, el estómago, el intestino delgado y la vesícula biliar. Los axones sensitivos terminan en el bulbo raquídeo y en la protuberancia [26].

El nervio vago 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 y movimientos musculares en la boca (incluyendo el habla) [27].

6.3. La membrana celular y el impulso nervioso

6.3.1. La membrana celular

La membrana celular 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, de mosaico fluido de la Figura 4, 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 [25].

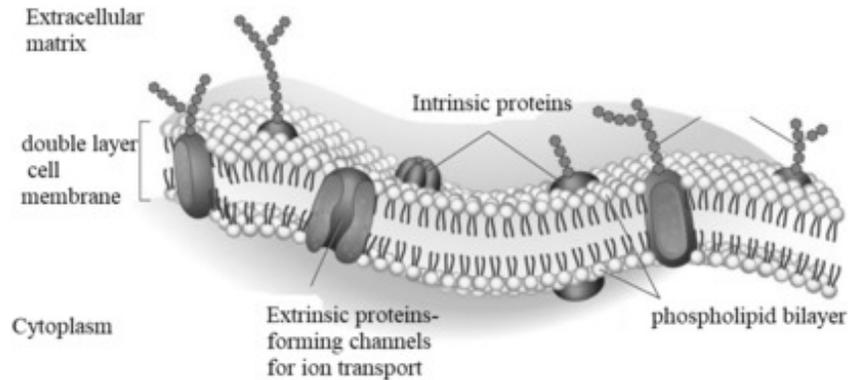


Figura 4: Partes principales de la membrana celular [25].

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 la “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.

El 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.

La apertura de canales, principalmente los iones Na^+ y K^+ , provoca variaciones notables en el potencial de membrana, generando un cambio de polaridad, haciéndose 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 [25].

6.3.3. Registro del potencial de acción

Los potenciales de acción en un nervio pueden medirse a través de un registro extracelular para obtener potenciales de acción monofásicos y bifásicos. A continuación, se describe la configuración de los electrodos en cada registro:

1. Registro monofásico del potencial de acción: Para la lectura monofásica del potencial de acción, se inserta un micro-electrodo en la fibra nerviosa y otro electrodo se posiciona en la superficie exterior.
2. Registro bifásico del potencial de acción: En este procedimiento ambos electrodos se colocan en la superficie exterior de la fibra nerviosa.

6.3.4. Potencial de acción compuesto (PAC)

El potencial de acción compuesto es una lectura monofásica de la contribución de los potenciales de acción de las distintas clases de fibras nerviosas que conforman un nervio mixto [28].

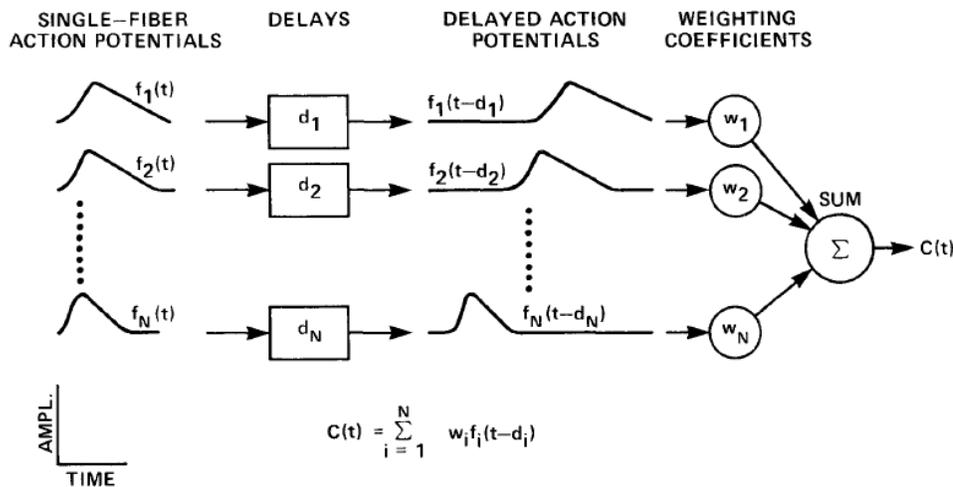


Figura 5: Representación del potencial de acción compuesto $C(t)$ en términos de los potenciales de acción de fibras nerviosas y sus características de conducción [29].

Los potenciales de acción medidos en un axón presentan la propiedad de “todo o nada”, es decir, que superado el potencial de umbral, su amplitud no depende del tamaño del estímulo. Por otra parte, en un nervio no se presenta esta propiedad, sino que su amplitud es dependiente del tamaño del estímulo. Esto es porque el potencial de acción registrado es resultado de la actividad conjunta de las fibras nerviosas que conforman el nervio.

Considerando las distintas clases de fibras nerviosas que conforman un nervio mixto, el potencial de acción compuesto representa una suma algebraica de los potenciales de acción “todo o nada” de muchos axones [28]. Tal como lo muestra la Figura 5 el potencial de acción compuesto se puede describir a partir de tres términos: un conjunto finito de potenciales de acción de una sola fibra, etapas de *delay* y coeficientes de ponderación [29].

La Figura 5 muestra los potenciales de acción de fibras individuales finitas definidos como $f_1(t)$, $f_2(t)$... $f_N(t)$. Cada fibra individual se ve afectada por un tiempo de retardo o *delay*, que se ve representado como d_i , donde i corresponde al tipo de fibra. Este es el tiempo transcurrido desde el instante de estimulación hasta que el potencial de acción llega al punto de registro.

Los principales factores que determinan el tiempo de retardo son la distancia recorrida a lo largo del nervio y la velocidad de propagación características de cada fibra. Los potenciales de acción de distintas clases de fibras, afectados por distintos tiempos de retardo, son representados por $f_1(t - d_1)$, $f_2(t - d_2)$..., $f_N(t - d_N)$.

Los coeficientes de ponderación w_1 , w_2 ... w_N representan la influencia de cada clase de fibra individual a la formación del potencial de acción compuesto (PAC). Los factores que determinan la influencia de las fibra sobre el PAC son la ubicación de la fibra en el nervio respecto del punto de estimulación y la cantidad de fibras de cada clase.

El PAC, representado como $C(t)$, es la suma ponderada de los potenciales de acción de cada clase de fibra presente en el interior del nervio [29].

6.3.5. Tipos de fibras nerviosas

Gasser y Erlanger determinaron en 1924 la forma del potencial de acción compuesto (PAC) de un nervio periférico a partir de grabaciones de osciloscopio de nervios aislados. Al experimentar con distintas corrientes de estimulación se mostraron cambios en la forma de la curva, por lo que consideraron que esto se debía a la presencia de distintas poblaciones de fibras que respondían a distintos niveles de corriente [30].

El aumento de la corriente de estimulación provocaba la aparición de nuevos picos en la curva. Estos picos representaban a grupos de fibras con rangos de velocidad claramente diferentes, esto se muestra en la Figura 6. A partir de esta observación Gasser y Erlanger derivaron la clasificación de los distintos tipos de fibras que se muestran en el Cuadro 3.

La clasificación de Erlanger y Gasser hace uso de las letras A, B y C para la clasificación de los tipos de fibras nerviosas periféricas motoras y sensitivas. A continuación, se describen lo tipos de fibras:

- Tipo A: estas fibras poseen una vaina de mielina y su diámetro oscila entre 1 y 22 μm . Estas poseen las velocidades de conducción más altas, entre 5 y 120 m/s. Las fibras de este tipo son las más comunes, por esta razón se ha establecido una subclasificación adicional (α , β , λ y δ).
- Tipo B: estas fibras están provistas de una vaina de mielina más delgada en comparación con las fibras de tipo A. Su diámetro oscila entre 1 y 3 μm . Por su parte, estas

fibras presentan velocidades de conducción de 3-14 m/s.

- Tipo C: las fibras de tipo C son amielínicas a diferencia de las fibras tipo A y B. Estas fibras poseen los diámetros y velocidades de conducción más bajas las cuales varían entre 0.1-1 μm y 0.2-2 m/s, respectivamente.

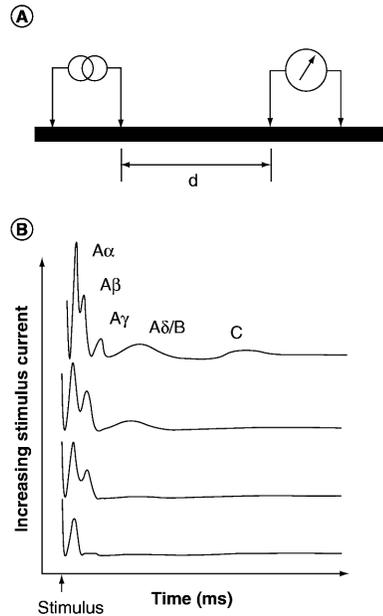


Figura 6: Ilustración del potencial de acción compuesto evocado medido en un nervio periférico y la configuración de medición [30].

Tipo de fibra	Diámetro ($\text{m}\mu$)	Velocidad de conducción (m/s)	Funciones generales
A- α	13-22	17-120	α -moto-neuronas, terminaciones primarias del huso muscular, órganos tendinosos de Golgi, tacto
A- β	8-13	40-70	Tacto, sinestesia, terminaciones secundarias del huso muscular
A- γ	4-8	15-40	Tacto, presión, γ -moto-neuronas
A- δ	1-4	5-15	Dolor, tacto crudo, presión, temperatura
B	1-3	3-14	autónomo pre-ganglionar
C	0.1-1	0.2-2	Dolor tacto, presión, temperatura, autónomo post-ganglionar

Cuadro 3: Clasificación convencional de tipos de fibras en nervios mixtos [30].

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 [31].

6.4.1. Modelo de Hodgkin y Huxley

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.

La experimentación de Hodgkin y Huxley permitió identificar las tres corrientes iónicas de sodio, potasio y una corriente de fuga conformado por iones de Cl^- . Estos canales iónicos dependientes del voltaje, específicos para el sodio y para el potasio, regulan el flujo de iones a través de la membrana celular [31].

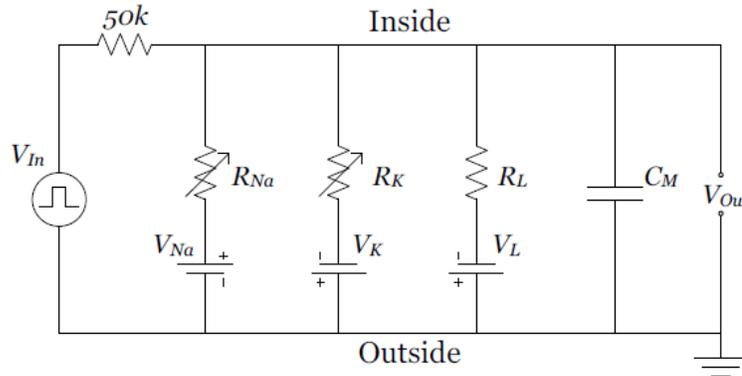


Figura 7: Esquema eléctrico del modelo de Hodgkin-Huxley [31].

En la Figura 7 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 . Los canales se encuentran representados 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.

A continuación, se muestra la ecuación (1) del modelo Hodgkin-Huxley para una sección de la membrana:

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

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.

6.4.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Este modelo toma su nombre de Richard FitzHugh, quién propuso el modelo teórico en 1961 [32], mientras que el circuito equivalente fue propuesto por Jin-ichi Nagumo, Suguro Arimoto y Shuji Yoshizawa [33].

El modelo FitzHugh-Nagumo es una versión simplificada del modelo de Hodgkin y Huxley [34]. Este ha sido ampliamente utilizado en muchas aplicaciones biofísicas porque reproduce fielmente el comportamiento de picos del modelo de Hodgkin y Huxley. El modelo puede ser descrito a través de las ecuaciones (2) y (3). La ecuación (2) modela un proceso rápido, básicamente el potencial de acción, y la ecuación (3) modela toda la actividad del canal iónico [34].

$$\frac{dV}{dt} = \alpha(w - 3V - V^3 + I) \quad (2)$$

$$\frac{dw}{dt} = -(V - a + bw)/\alpha \quad (3)$$

Donde V es el voltaje y w representa las variables de activación de Hodgkin-Huxley, denominada variable de recuperación. La variable I representa la corriente externa.

La Figura 8 muestra el esquema eléctrico del modelo FitzHugh-Nagumo.

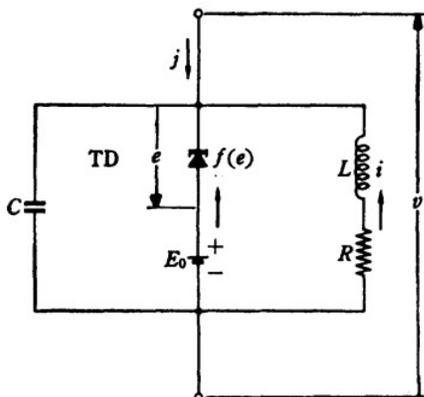


Figura 8: Esquema eléctrico del modelo de FitzHugh-Nagumo [33].

6.4.3. Modelo de Hoshimiya

El modelo fue propuesto inicialmente por S. Hoshimiya, S. Yoshida, K. Shogen y T. Matsuo [35]. Este modelo es capaz de mostrar descargas periódicas ante una inyección de corriente de estimulación adecuada. Cuenta con 4 ramas tal como el modelo de Hodgkin-Huxley. Las variables V , C , R_L , E_L y I_{ext} representan el potencial de membrana, la capacitancia de membrana, resistencia de fuga, potencial de equilibrio de Nernst de fuga y la corriente externa, respectivamente.

Las ramas (a) y (b) corresponden a los canales de Sodio entrante y de Potasio de salida retardada de la ecuación de Hodgkin-Huxley [36]. E_{Na} y E_K corresponden a los potenciales de equilibrio de Nernst de Sodio y Potasio, respectivamente.

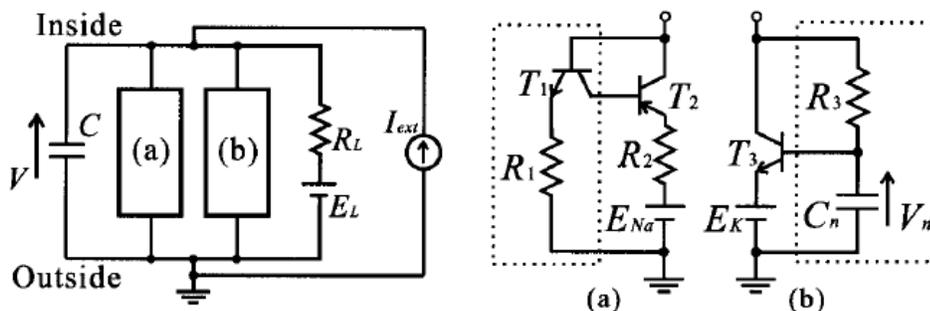


Figura 9: Esquema eléctrico del modelo HN de Hoshimiya et al. [36].

Este modelo puede utilizarse para realizar estudios como modelo de evaluación para instrumento de pinza de voltaje, modelo de órgano eléctrico del pez débilmente eléctrico y como simulador de propagación del potencial de acción a lo largo de un axón o músculo [35].

6.4.4. 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 [37].

Tal como se observa en las Figura 10, 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.

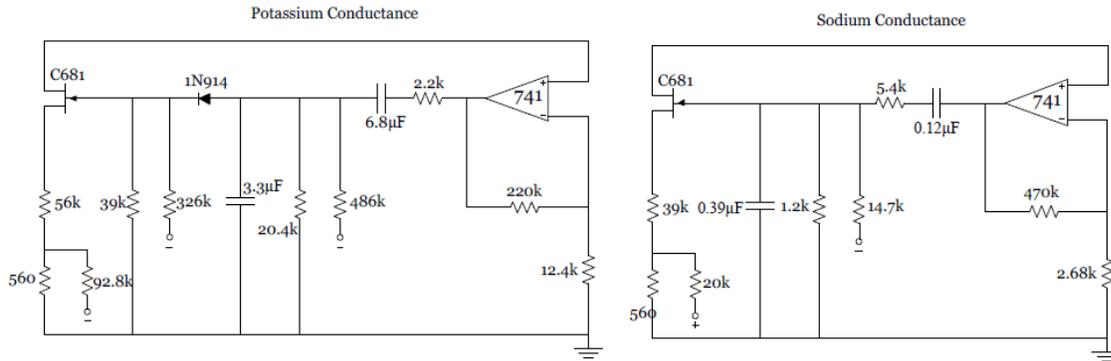


Figura 10: Esquema eléctrico del modelo de Guy Roy [31].

6.4.5. Modelo de Izhikevich

En el 2003, Eugene Izhikevich presentó un modelo de neurona que exhibe la dinámica del modelo Hodgkin-Huxley, pero con la eficiencia computacional de un modelo de neurona de integración y disparo. El modelo se compone de dos variables, una representa el potencial y la otra el mecanismo de recuperación de la membrana [31].

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 [31]. Su esquema eléctrico se muestra en la Figura 11.

Las ecuaciones para describir este modelo son las siguientes:

$$\frac{du(t)}{dt} = a(bu - u) \quad (4)$$

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

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.

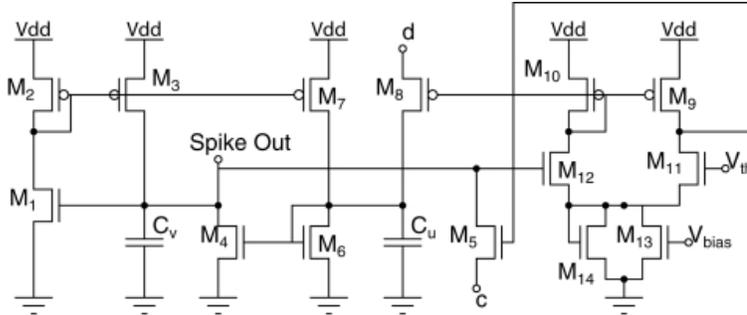


Figura 11: Esquema eléctrico del modelo de Izhikevich [31].

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 médicamente, en el cuerpo humano y que estos sean capaces de permanecer allí después de dicho procedimiento [38].

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, este posee una temperatura constante de 36.5°C y se ve afectado por reacciones eléctricas y químicas. Cuando un material externo se introduce se realizan una serie de acciones con el fin de defender al organismo del cuerpo externo.

Cuando un 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 [38].

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 [39].

Actualmente, se cuenta con los siguientes materiales biocompatibles: titanio y algunas de sus aleaciones, metales nobles y sus aleaciones, aceros inoxidable biogradados, algunas aleaciones de cobalto, tantalio, niobio, alúmina, zirconia, cuarzo, vidrio biogradado 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 [38].

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 [40].

Selección del modelo neuronal

Para la selección del modelo se tuvieron cinco diseños alternativos bajo consideración, estos fueron: El modelo de Hodgkin-Huxley [41], de FitzHugh-Nagumo [31], Hoshimiya et al. [35], Guy Roy [37] e Izhikevich [42]. Se seleccionó el modelo a partir de la revisión de los artículos científicos de los autores antes mencionados, en los que se consideraron los factores de complejidad, robustez, costo de construcción y precisión.

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 [31]. Este modelo no fue seleccionado por la complejidad de la simulación de los mecanismos iónicos en función del tiempo y del voltaje.

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 el modelo de Guy Roy 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 [32].

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, sin embargo, al igual que el modelo de Guy Roy, por sus componentes este carece de robustez como plataforma de pruebas.

El modelo de Hoshimiya presenta características como el potencial de acción, período refractario y potencial de reposo que pueden identificarse en los resultados que presenta este modelo [31]. 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 [32].

7.1. Estudio del modelo de unidad de neurona

Tal como se muestra en la Figura 12 y en el Cuadro 4 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 [43].

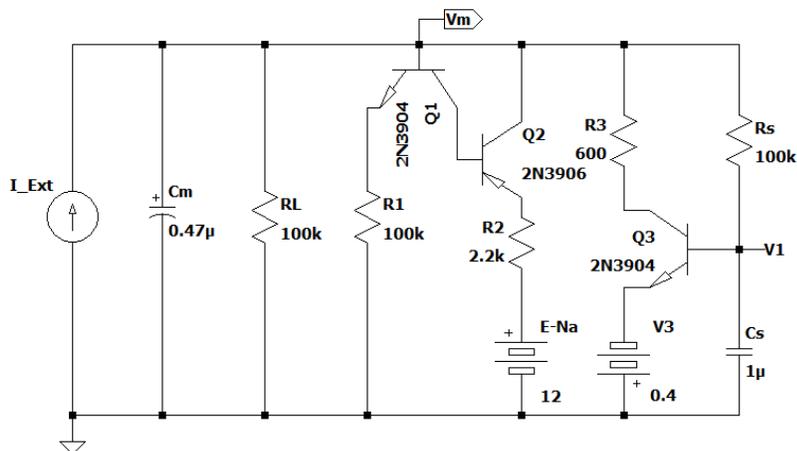


Figura 12: Esquema eléctrico del modelo de Hoshimiya construido en LTspice.

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 una 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 [44].

Parámetro	Valor
C_m	0.47 uF
R_L	100 k Ω
R_1	100 k Ω
R_2	2.2 k Ω
R_3	600 Ω
R_s	100 k Ω
C_s	1 uF
Q_1, Q_3	2N3904
Q_2	2N3906
E_{Na}	5 V
E_K	-0.4 V

Cuadro 4: Parámetros para el modelo neuronal de Hoshimiya [45].

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 13.

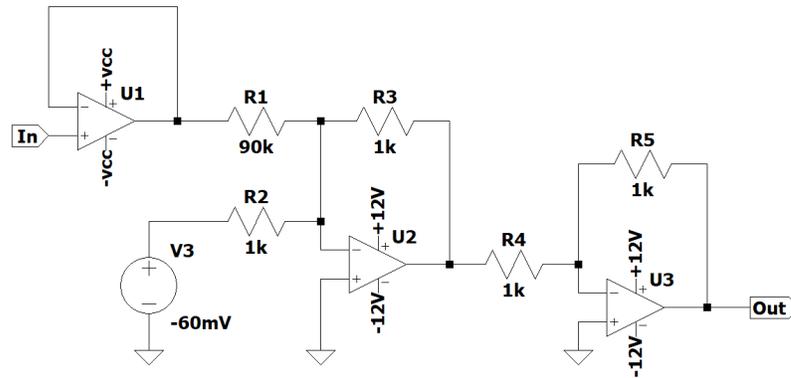


Figura 13: Esquema eléctrico del módulo de procesamiento de la señal del potencial de membrana.

El circuito de acondicionamiento se conforma de 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 de dos amplificadores operacionales, 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.

El sumador inversor se configuró de manera 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 14, en donde se muestra la conexión entre la unidad de neurona de Hoshimiya y el módulo de acondicionamiento de la señal.

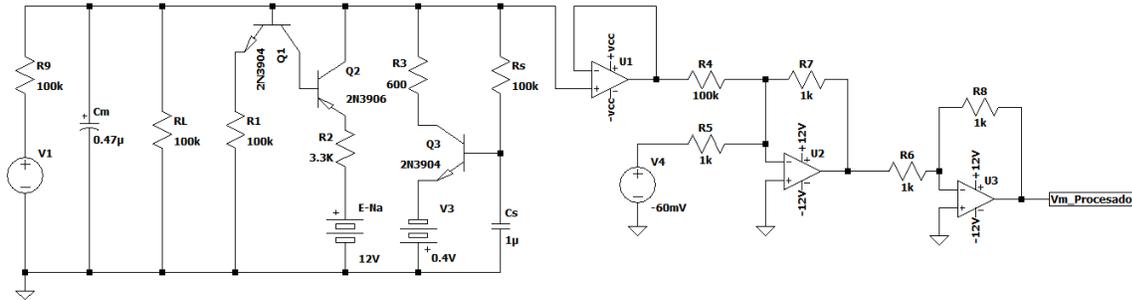


Figura 14: Esquema eléctrico completo del modelo neuronal de Hoshimiya para simular el potencial de membrana de un segmento axón ante una estimulación eléctrica externa.

7.2. Generación del potencial de acción compuesto

La Figura 15 muestra el esquema eléctrico de la etapa de suma y ponderación para la simulación de un potencial de acción compuesto medido mediante electrodos de registro dispuestos en un nervio mixto.

Para el diseño de esta etapa se utilizó un amplificador sumador inversor U_1 . Este sumador tiene como entradas los potenciales de acción de las distintas clases de fibras individuales que componen el nervio. Las resistencias R_1 , R_2 , R_3 y R_4 en conjunto con R_f cumplen la función de coeficientes de ponderación. Estos coeficientes sirven para tomar en cuenta todas las influencias sobre la contribución de cada clase de fibra en el potencial de acción compuesto.

La ecuación 6 describe la salida de la etapa de suma. La relación de $\frac{R_f}{R_1}$, $\frac{R_f}{R_2}$, ..., $\frac{R_f}{R_n}$ determina el efecto de los potenciales de acción de las fibras individuales (V_1 , V_2 y V_3) sobre el potencial de acción compuesto.

$$V_{out} = -R_f \left(\frac{V_1}{R_1} + \frac{V_2}{R_2} + \dots + \frac{V_n}{R_n} \right) \quad (6)$$

Debido a que se trata de un amplificador sumador inversor, se implementó un amplificador inversor U_2 con ganancia 1 para invertir nuevamente la señal.

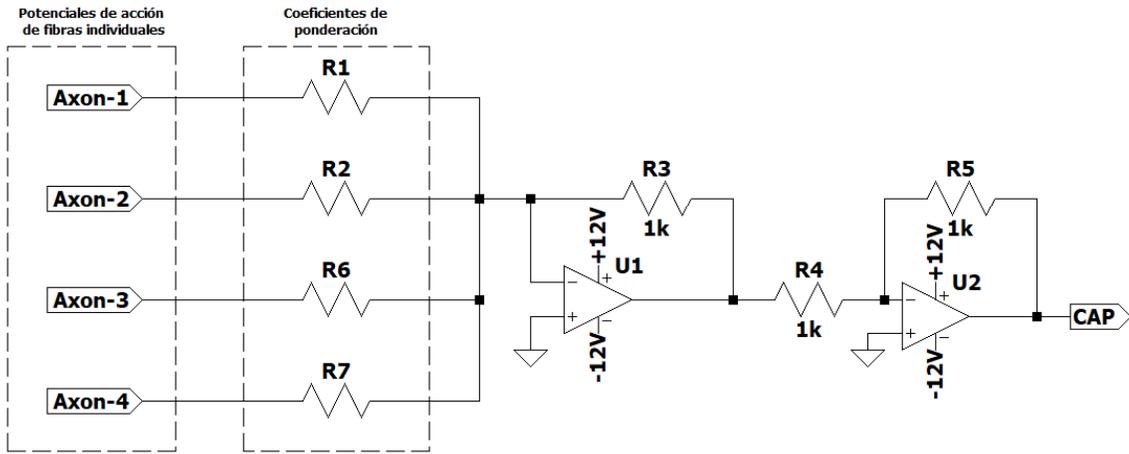


Figura 15: Esquema eléctrico del sumador.

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

Para la verificación del modelo se realizaron simulaciones del modelo de neurona de Hoshimiya 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 de Hoshimiya

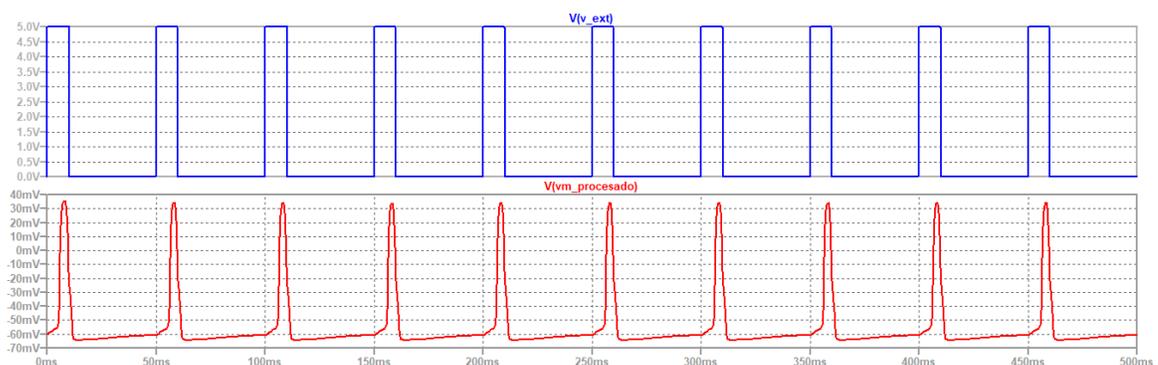


Figura 16: Tren de potenciales de acción de la unidad neuronal de Hoshimiya.

Empleando la configuración de parámetros del circuito completo de la Figura 14 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 16 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 al-

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

La Figura 17 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.

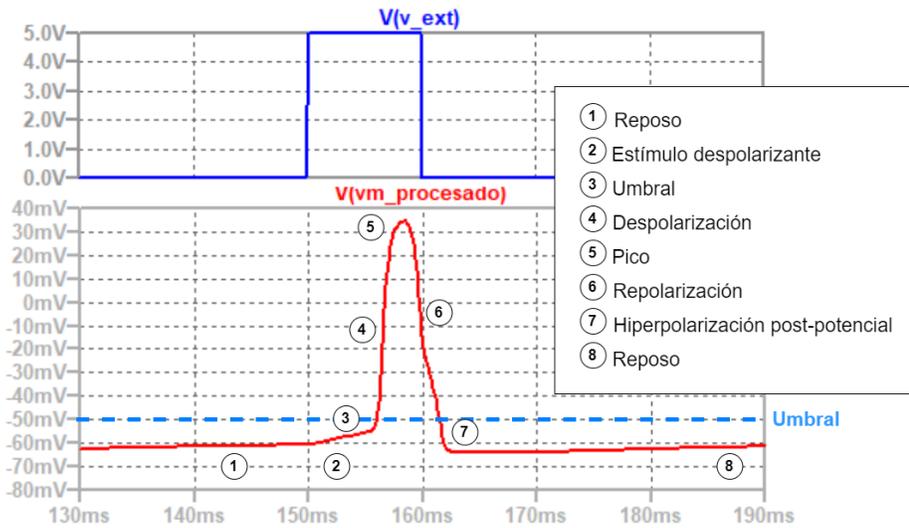


Figura 17: Partes del potencial de acción obtenido a partir de una unidad de neurona de Hoshimiya.

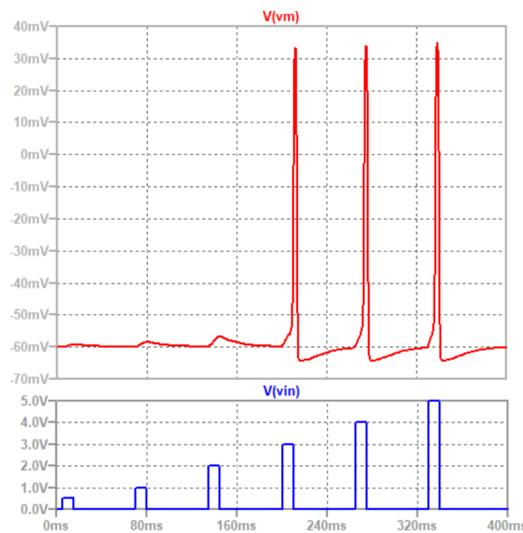


Figura 18: Despolarizaciones en respuesta a distintas amplitudes de voltaje aplicado.

En la Figura 18 se muestran los cambios en el potencial de membrana ante estimulaciones con distintas amplitudes. Tal como se observa, para las amplitudes de 0.5, 1 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, 4 y 5 V se logra superar el potencial de umbral y por lo tanto se generan potenciales de acción. A pesar de que los potenciales de acción se generaron con distintos voltajes de estimulación, estos presentan

la misma estructura, ya que una vez superado el potencial de umbral, el valor máximo es independiente del valor de excitación.

La Figura 19 muestra las corrientes que se desarrollan en las etapas de Sodio (Na), Potasio (K) y de fuga del circuito de la Figura 12.

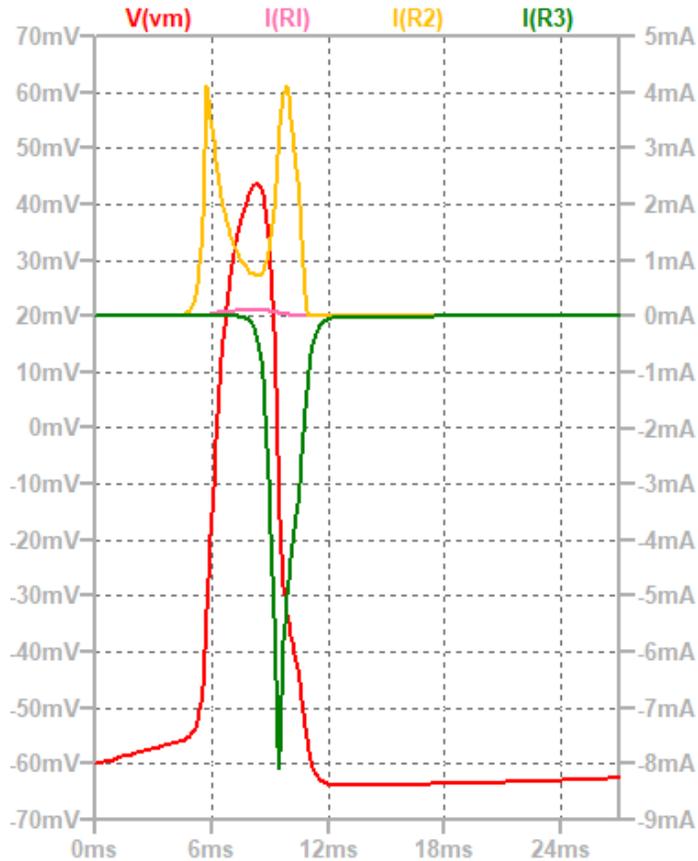
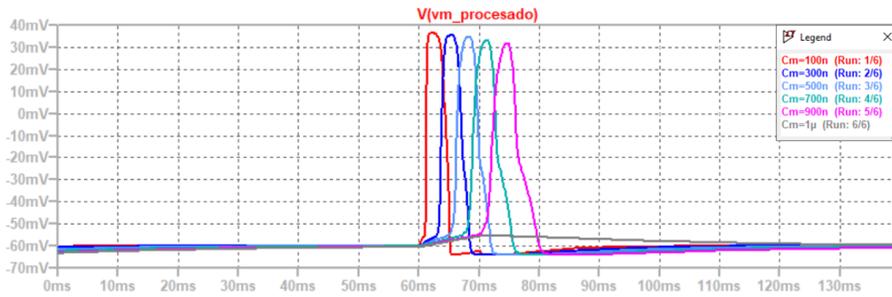


Figura 19: Corrientes iónicas de los canales de Na (amarillo), K (verde) y de fuga (rosa) durante la generación de un potencial de acción (rojo).

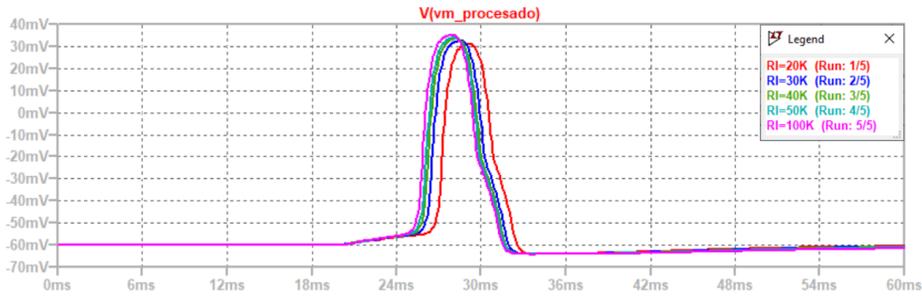
8.2. Variación de parámetros del modelo de Hoshimiya

Con el fin de comprobar la robustez del modelo se realizaron distintas pruebas empleando la variación de parámetros para el circuito de la Figura 12. Inicialmente se variaron los parámetros pasivos de capacitancia, C_m , y resistencia de la membrana celular, R_L .

Tal como se observa en la Figura 20a la capacitancia, C_m , determina el tiempo en el que se produce la formación del potencial de acción. Cuanto mayor es la capacitancia, mayor es el tiempo de espera para que se produzca el potencial de acción posterior a la aplicación del pulso de estimulación. Por otra parte, la variación de la resistencia de la membrana, R_L , que se muestra en la Figura 20b provoca un retraso de unos pocos milisegundos en la formación del potencial de acción.



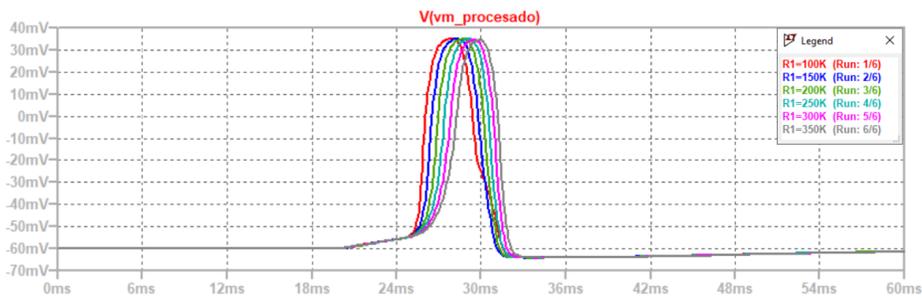
(a) Efecto del valor de C_m sobre el potencial de acción.



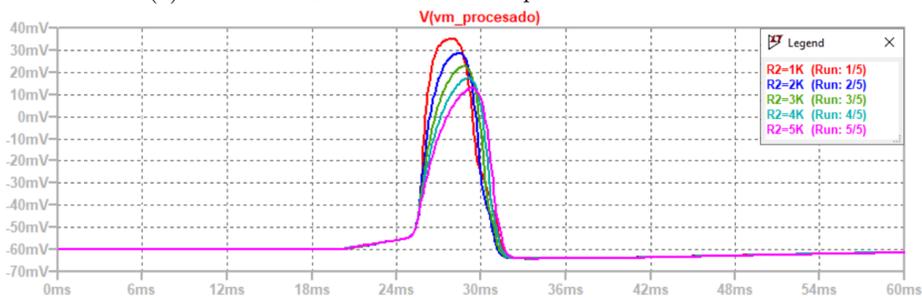
(b) Efecto de R_L sobre el potencial de acción.

Figura 20: Variación de los parámetros de fase pasiva del modelo de Hoshimiya.

Posteriormente, se realizó una variación de los parámetros de resistencia en la etapa del circuito que corresponde al Sodio. Las Figuras 21a y 21b muestran los cambios en la forma de los potenciales de acción que se generan.



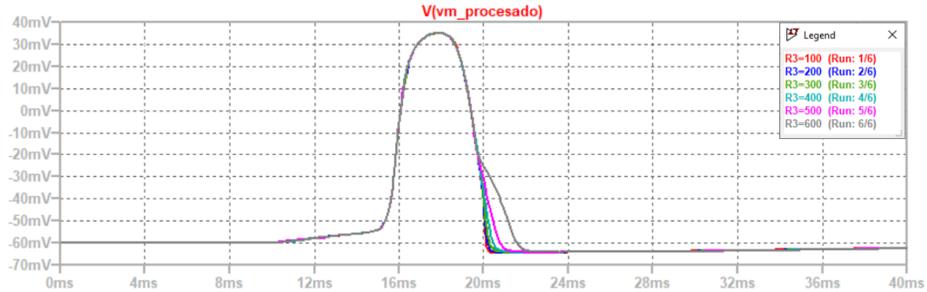
(a) Efecto de R_1 sobre el valor del potencial de membrana.



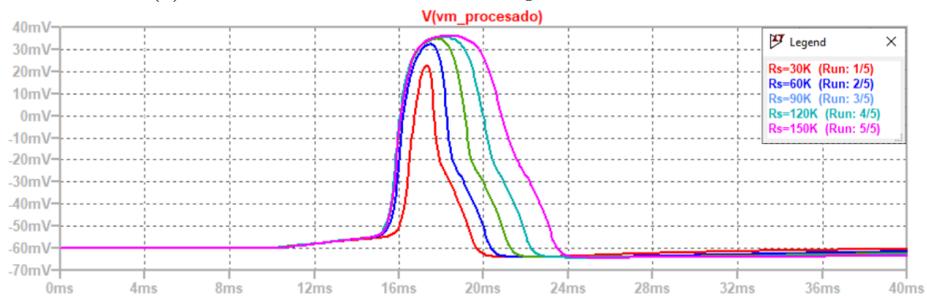
(b) Efecto de R_2 sobre el valor del potencial de membrana.

Figura 21: Variación de los parámetros de la fase Sodio.

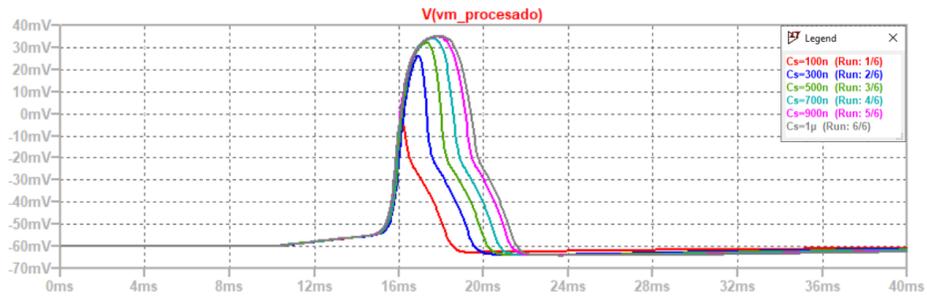
Posteriormente, se realizó una variación de los parámetros de resistencia en la etapa del circuito que corresponde al Potasio. Las Figuras 22a, 22b, 22c y 22d muestran el comportamiento del potencial de acción ante la variación de los parámetros correspondientes a la etapa de Potasio.



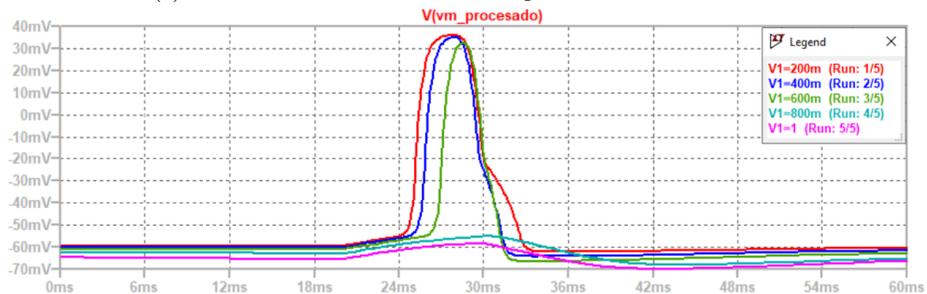
(a) Efecto de R_3 sobre el valor del potencial de membrana.



(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 22: Variación de los parámetros de la fase de Potasio.

8.3. Simulación de señal de estimulación con etapas de subida y bajada progresivas

La Figura 23 muestra en azul la señal de estimulación aplicada a una unidad de Hoshimiya y en rojo los potenciales de acción generados. La señal de estimulación se simuló en LTspice considerando las partes de la señal que se muestra en la Figura 2 y los parámetros de la señal de terapia VNS que se muestran en el Cuadro 2.

Para la estimulación se empleó una señal cuadrada de 30 Hz con una amplitud máxima de 5 V y ancho de pulso de 1 ms (3% del ciclo de trabajo). Además, se configuró con 2 segundos de subida progresiva, 2 segundos de bajada progresiva y 2 segundos de estimulación con amplitud constante.

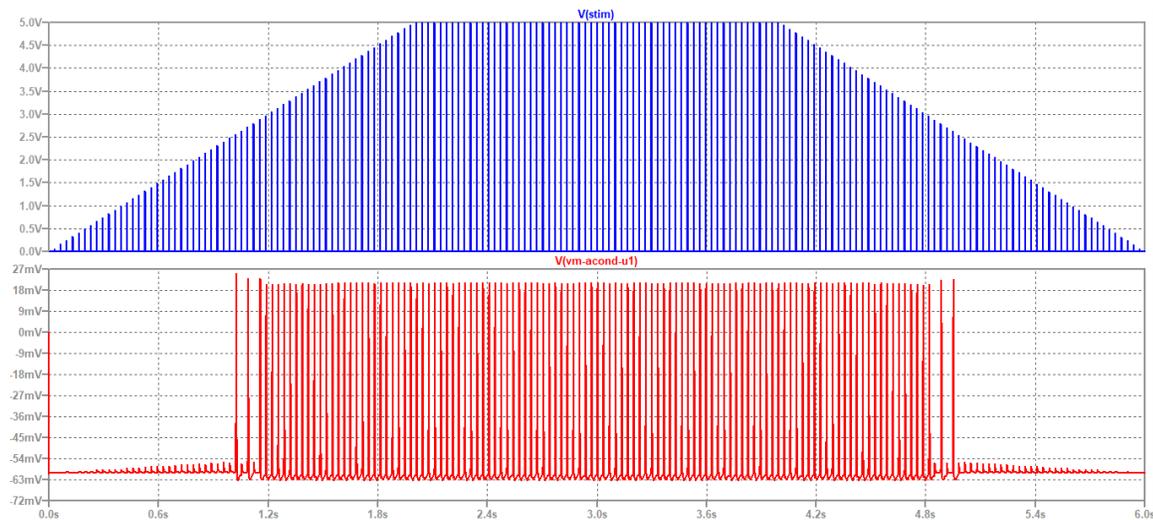
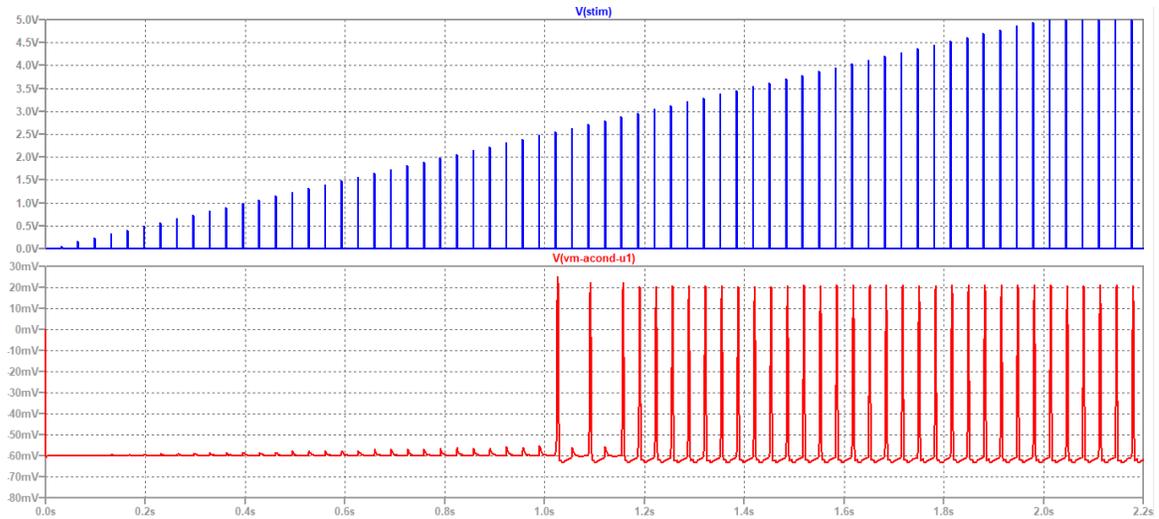


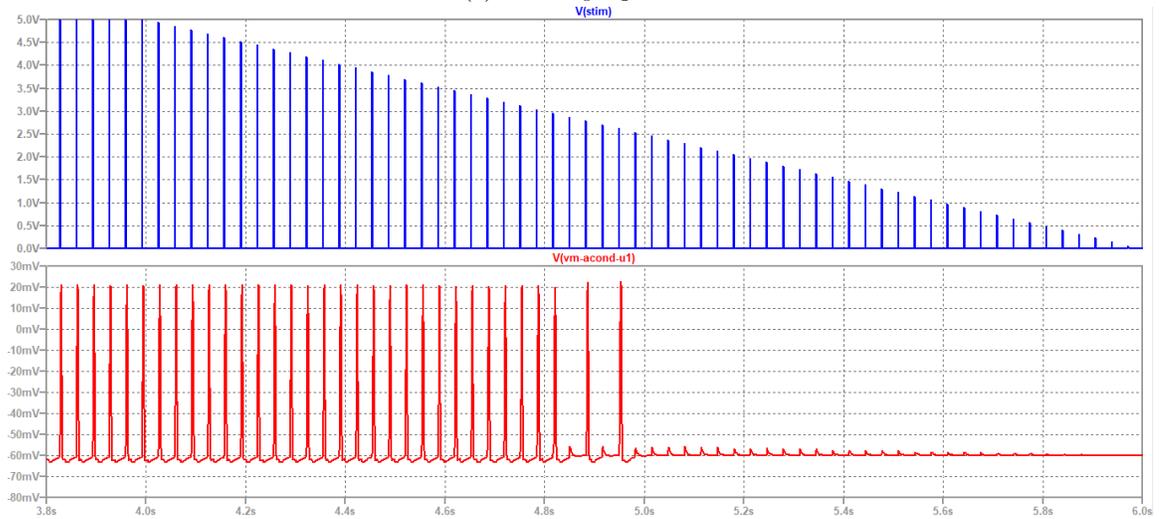
Figura 23: Potenciales de acción (rojo) generados a partir de señal de estimulación de 30 Hz y ancho de pulso de 1 ms (azul).

Tal como se observa, los potenciales de acción se generan a partir de pulsos con amplitudes mayores a 2.5 V. Las Figuras 24a y 24b, muestran con mayor detalle los cambios en el potencial de membrana durante las etapas de rampa de subida y bajada, respectivamente. En ambos casos, los pulsos de menor amplitud generan cambios en el potencial de membrana que aumentan o disminuyen proporcionalmente a la amplitud de los pulsos de estimulación.

Durante la etapa de rampa se observan pequeños cambios en el potencial de membrana y posteriormente, de potenciales de acción distanciados. Esto, en conjunto, representa una estimulación progresiva para el axón. El distanciamiento es producido porque los pulsos de estimulación no provocan el cambio en el potencial de membrana suficiente para superar el potencial umbral, sin embargo, ante la acumulación del efecto de más de un pulso el potencial umbral es superado y se genera el potencial de acción.



(a) Subida progresiva.



(b) Bajada progresiva.

Figura 24: Potenciales de acción generados durante las etapas de subida y bajada progresivas de la señal de estimulación de 30 Hz, 5 V de amplitud máxima y ancho de pulso de 1 ms.

8.4. Simulación de un axón de neurona conformado por n unidades de Hoshimiya

Las unidades de Hoshimiya de la Figura 25 representan segmentos de axón de neurona. La conexión en serie de estas unidades permite construir axones de n unidades, por lo que es posible observar el comportamiento intracelular y extracelular de axones de distintas longitudes ante un estímulo externo.

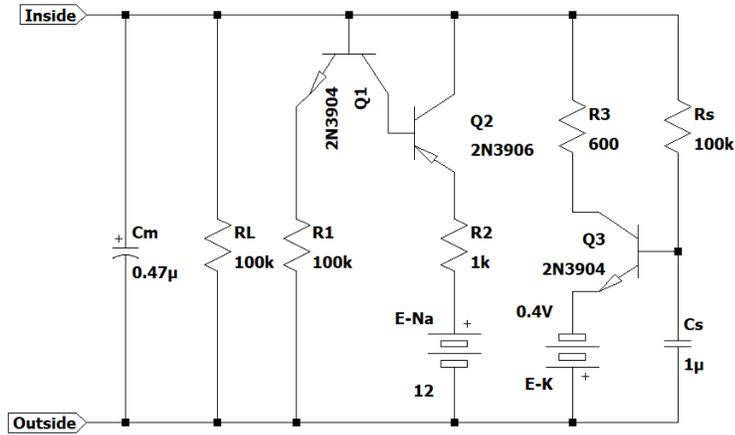
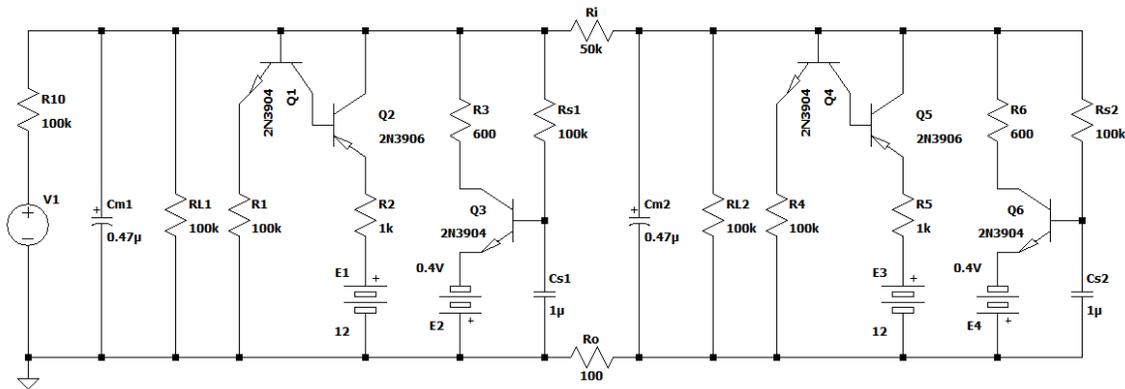
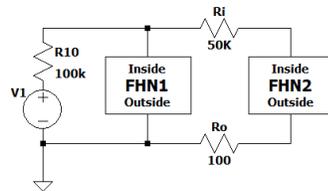


Figura 25: Esquema eléctrico de una unidad de neurona de Hoshimiya.

La conexión entre las unidades neuronales se realizó a través de las resistencias R_o y R_i , tal como se muestra en la Figura 26. Estas resistencias transmiten el estímulo nervioso de un segmento a otro, tal como lo harían los nodos de Ranvier.



(a) Representación utilizando componentes.



(b) Representación en bloques.

Figura 26: Axón de neurona conformado por dos unidades de neurona de Hoshimiya.

Utilizando la unidad de neurona de Hoshimiya y el módulo de acondicionamiento, que se muestran en las Figuras 25 y 13, respectivamente, se construyó un axón conformado de cinco segmentos. La Figura 27 muestra la conexión de las unidades que conforman el axón.

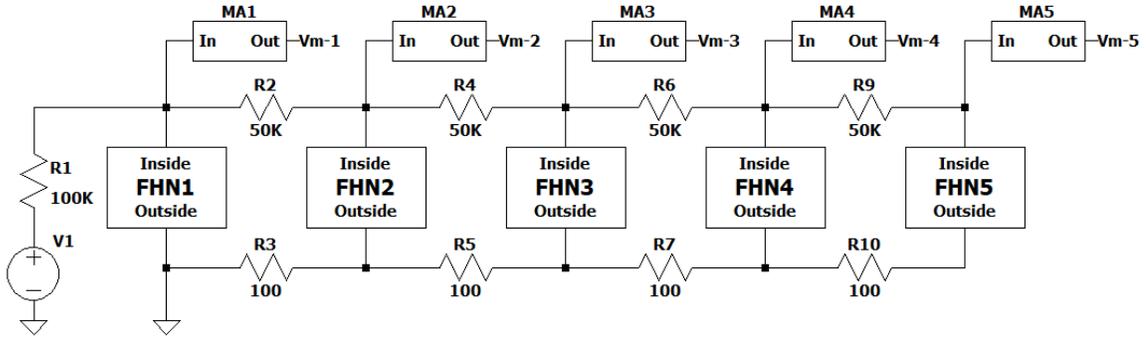


Figura 27: Esquema de Axón modular.

Se utilizó el patrón de entradas de la Figura 28 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 el 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, 1 y 2 V) el potencial de membrana decrece conforme transita por los segmentos del axón.

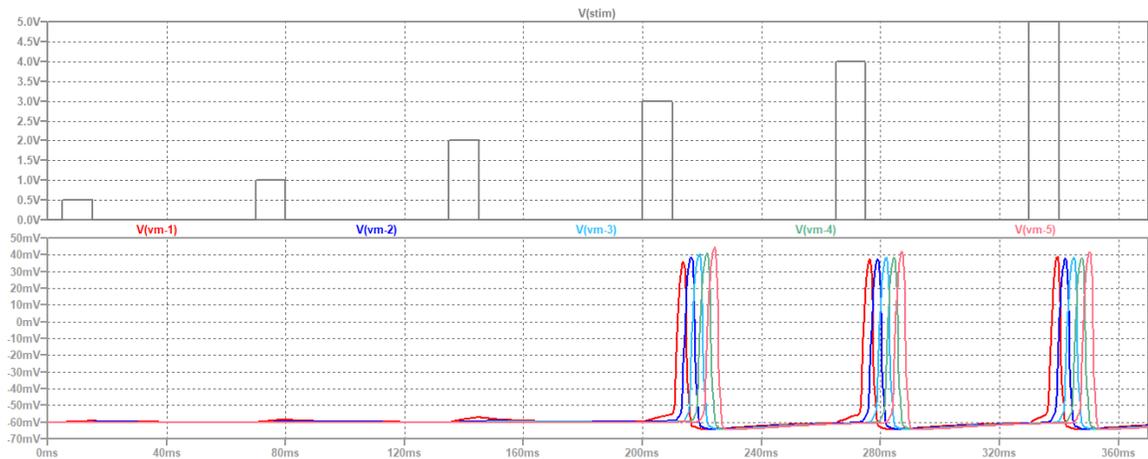


Figura 28: Potenciales de acción generados en cada uno de los segmentos del axón construido.

La Figura 29 muestra con más detalle los potenciales de acción en cada uno de los segmentos del axón, para el caso en el que el estímulo es de 5 V. Tal como se muestra, existe un desfase entre los potenciales provocado por el tiempo que tarda el estímulo 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 17.

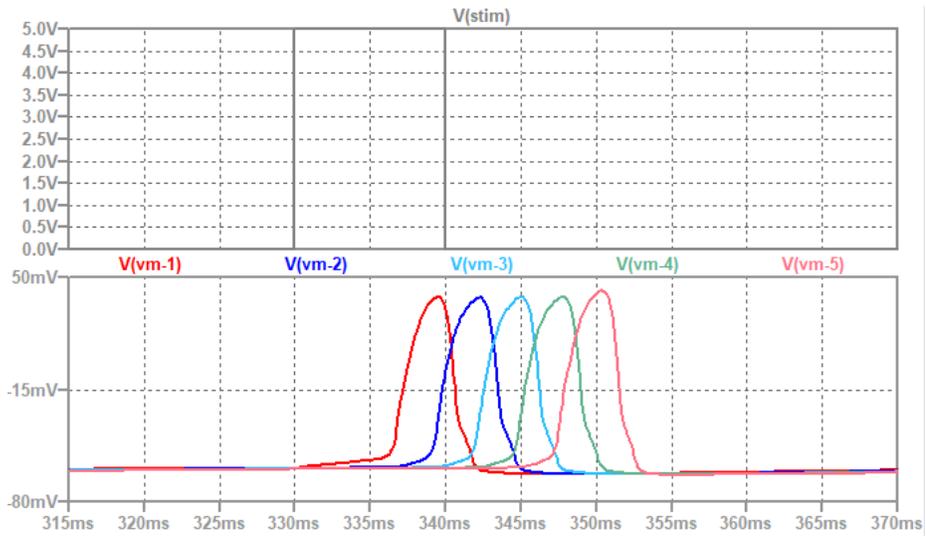


Figura 29: Potenciales de acción en cada uno de los segmentos de axón.

Implementación física del modelo del nervio vago

Para la validación del diseño propuesto se construyeron los circuitos en una *proto-board*. Para esto se trasladaron los esquemas eléctricos de la unidad neuronal de Hoshimiya de la Figura 14 y del axón de la Figura 27 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 30 muestra el circuito construido.

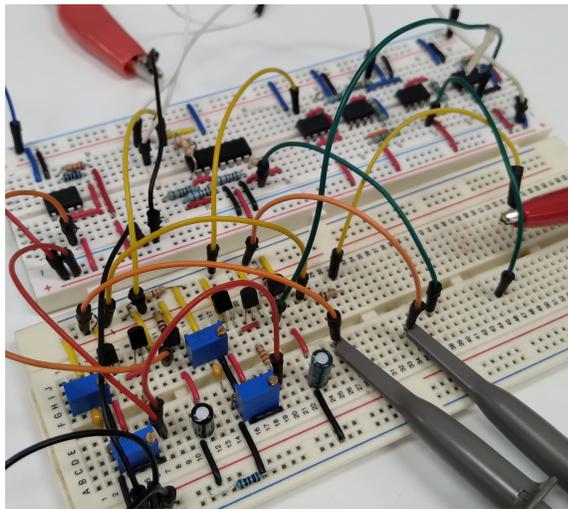


Figura 30: Construcción de un axón de 2 unidades neuronales de Hoshimiya.

9.1. Pruebas físicas con unidad de neurona de Hoshimiya

La Figura 31 muestra la comparación entre (a) una membrana celular biológica, (b) el circuito físico construido y (c) su esquema eléctrico. En las 3 figuras se han colocado recuadros para identificar las partes en común. 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.

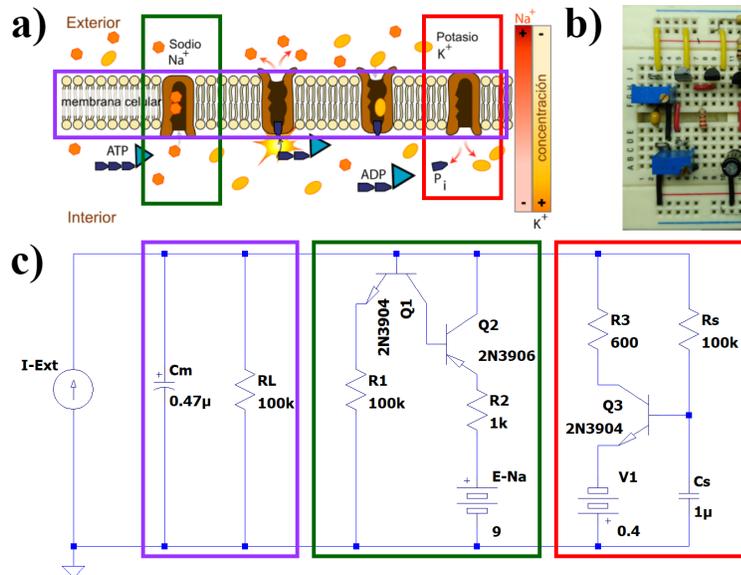
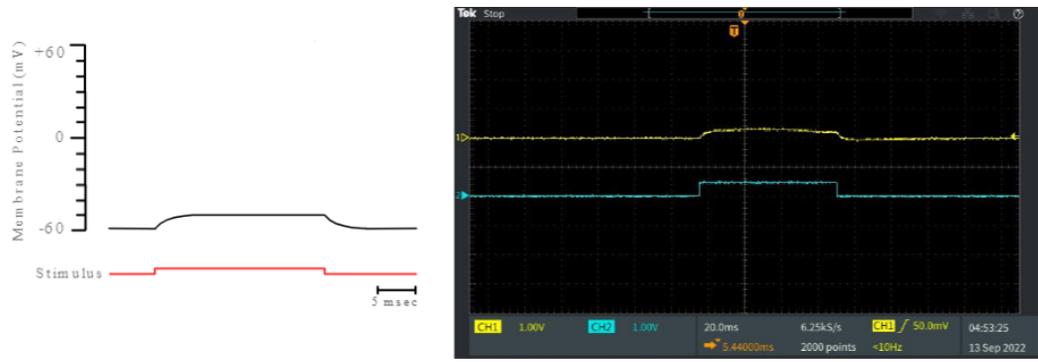


Figura 31: (a) Membrana celular de una célula nerviosa con presencia de canales de Sodio y Potasio, (b) Circuito eléctrico construido para la simulación de una unidad de neurona de Hoshimiya. (c) Diagrama eléctrico del modelo de neurona de Hoshimiya.

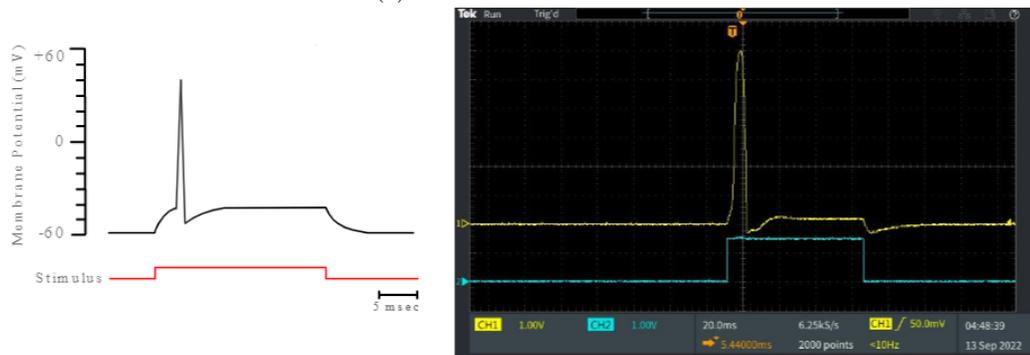
9.2. Caracterización de los potenciales de acción de fibras individuales

En las Figuras 32a, 32b, 32c y 32d 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 obtenidos con el circuito construido de la Figura 31.

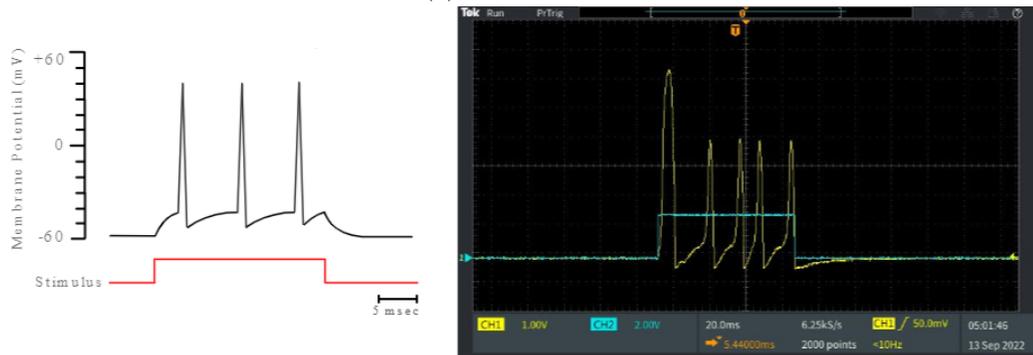
Al aplicarse un estímulo que no provoca que el potencial de membrana supere el potencial de umbral, no se genera el potencial de acción como respuesta. Tal como se observa se genera un pequeño cambio que se debe a las propiedades pasivas del modelo. Sin embargo, si el estímulo provoca que se supere el 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, 3 y 7 V, respectivamente.



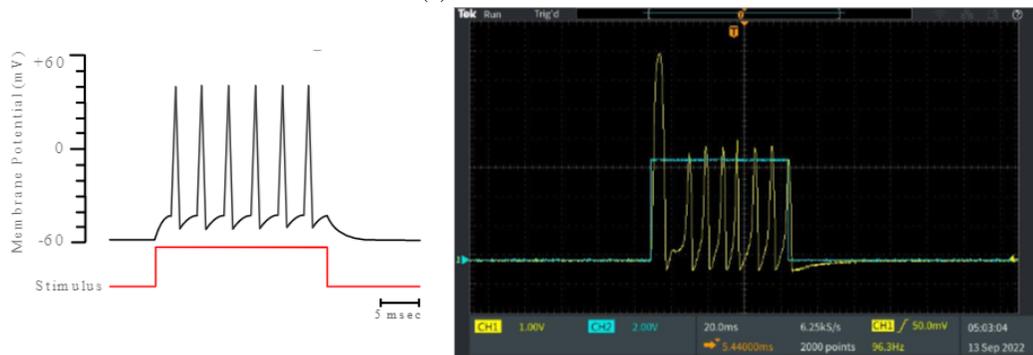
(a) Estímulo sub-umbral.



(b) Estímulo débil.



(c) Estímulo medio.



(d) Estímulo fuerte.

Figura 32: Caracterización de los potenciales de acción.

9.3. Axón de dos unidades neuronales

Se construyó el circuito que se muestra en la Figura 26a para observar su funcionamiento utilizando componentes físicos. Los voltajes utilizados para alimentar este circuito fueron obtenidos de una fuente de voltaje DC Keithley 2231 A-30. Se debe destacar la presencia de ruido en la imagen obtenida, sin embargo, esto no impide observar claramente las características principales de los potenciales de acción.



Figura 33: Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya.

9.4. Módulo generador de -12V

Se diseñó un generador de -12V para la alimentación de los amplificadores de la etapa de acondicionamiento. Este módulo se implementó para reducir el número de voltajes externos necesarios para el funcionamiento de la placa de pruebas. En la Figura 34 se muestra el generador. Este es alimentado por un voltaje de +12 V y funciona a partir de un circuito integrado NE555 configurado en modo astable.

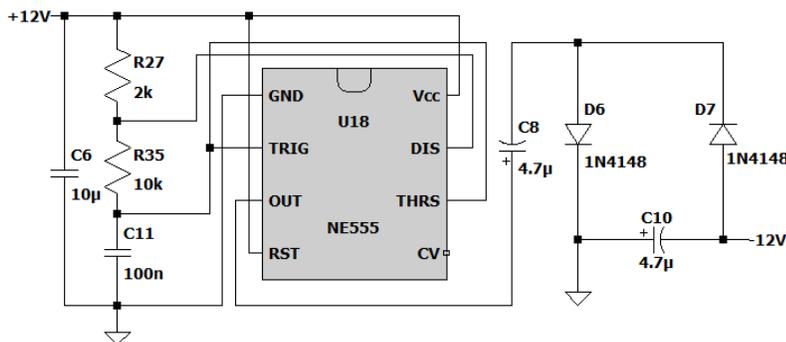


Figura 34: Generador de voltaje -12V.

La Figura 35 muestra el potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales. A diferencia del resultado obtenido a partir del uso de una fuente de voltaje DC Keithley 2231 A-30, existe una mayor cantidad de ruido en la imagen obtenida. Ante una mayor explosividad provocada por un mayor *Duty Cycle* se obtuvo la Figura 36 en la que se distinguen las características de ambos potenciales de acción.



Figura 35: Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya utilizando el generador de -12V. *Duty Cycle* = 10 %.



Figura 36: Potencial de acción de un axón conformado por dos unidades neuronales de Hoshimiya utilizando el generador de -12V. *Duty Cycle* = 50 %.

9.5. Diseño y fabricación del prototipo 1 de la unidad de neurona de Hoshimiya

Se realizó el diseño de una placa de circuito impreso para la unidad de neurona de Hoshimiya de la Figura 12. El diseño de la placa se realizó en el software de automatización de diseño electrónico y PCB Altium Designer 2019. El *footprint* y distribución de los componentes, así como el diseño de pistas en las capas superior e inferior de la PCB se muestran en la Figura 37a. En la Figura 37b, se observa la vista preliminar de la placa diseñada. Las dimensiones de la placa fueron 4.95×3.68 cm y por lo tanto, presentó un área total de 18.21 cm².

La placa requiere de los siguientes valores para su funcionamiento: señal de estimulación, GND, ± 12 V, -0.4 V y -0.06 V. Además, el diseño contempló terminales para la conexión en serie de más unidades semejantes a este prototipo, pudiendo apilar unidades. Esto con el fin de construir un axón modular de n unidades.

La unidad de neurona posee 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 25, respectivamente. Además, se implementó un selector de capacitancias para emular distintos valores de capacitancia de la membrana.

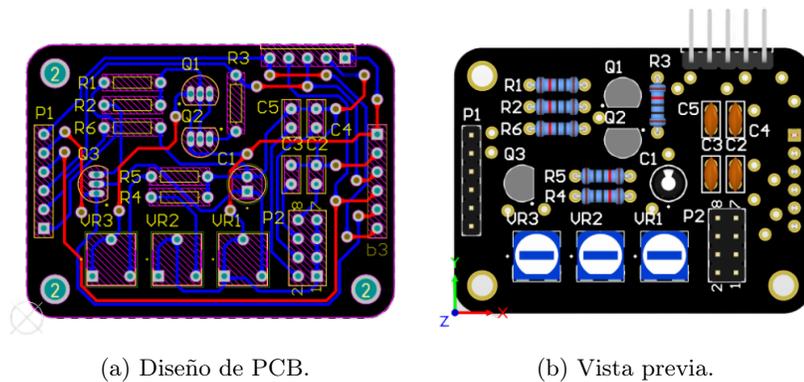


Figura 37: Diseño PCB prototipo para unidad de neurona de Hoshimiya.

La Figura 38a muestra la placa fabricada con los componentes ya soldados, mientras que la Figura 38b muestra el ensamblaje de las unidades, apiladas una sobre la otra.

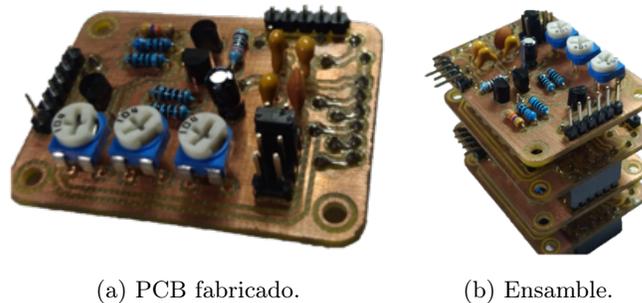


Figura 38: Diseño PCB prototipo para unidad de neurona de Hoshimiya.

9.6. Diseño y fabricación del prototipo 2 de la unidad de neurona de Hoshimiya

La disposición de las unidades del prototipo 1 dificultó la variación de los valores de resistencia y capacitancia en las unidades de manera simultánea. Por lo que en búsqueda de tener una mejor configuración se diseñó un segundo prototipo de las unidades.

Para el diseño del prototipo 2 se emplearon cables con conectores JST-PH para la conexión entre unidades, lo que permitió la variación de valores de resistencia y capacitancia de las distintas unidades sin afectar las conexiones del axón construido. Además, para este prototipo se utilizaron componentes de superficie que permitieron reducir las dimensiones de la PCB a 4.3×3.1 cm y por lo tanto, un área de 12.33 cm².

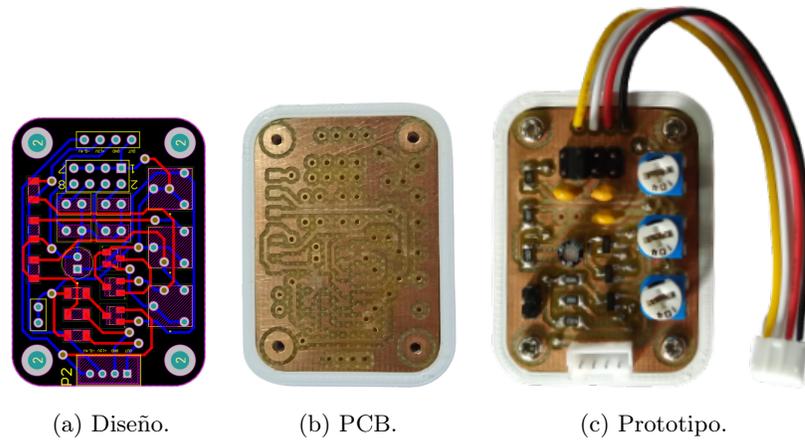


Figura 39: Fases de la fabricación de las unidades de neurona de Hoshimiya.

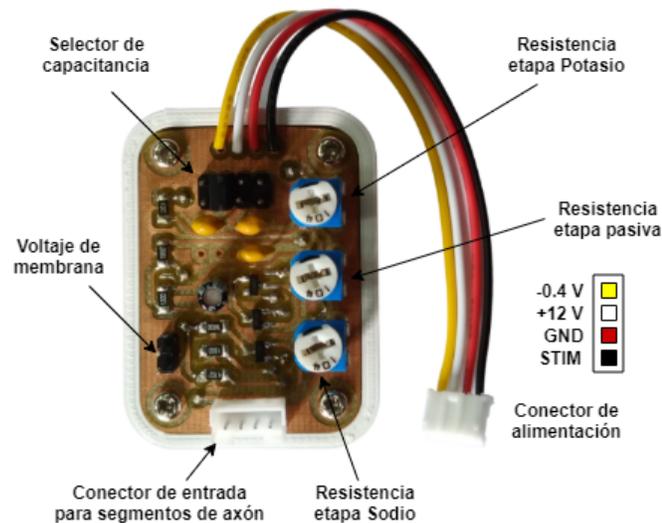
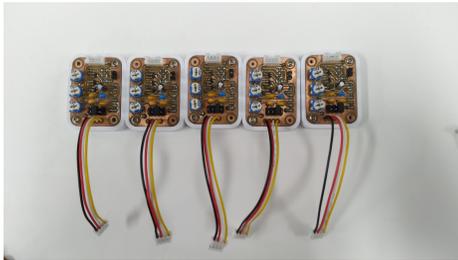


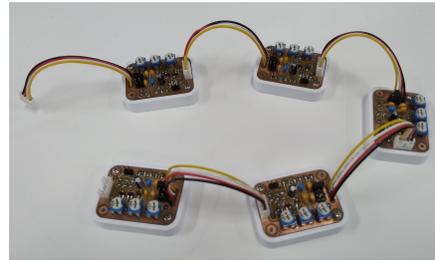
Figura 40: Partes del prototipo de unidad de neurona de Hoshimiya.

La Figura 39 muestra las fases de diseño y fabricación del prototipo 2. Esta versión, igual que la anterior, cuenta con un selector de capacitancias y potenciómetros para la variación de los valores de las resistencias de las fases pasiva, de Sodio y de Potasio. La Figura 40 muestra con más detalle las partes de la unidad.

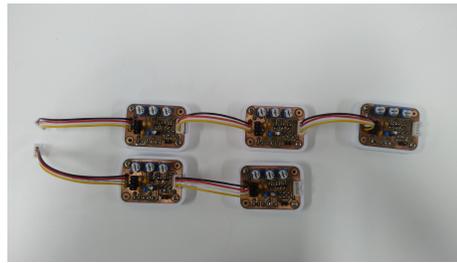
La Figura 41 muestra la conexión y las posibles configuraciones para las unidades de Hoshimiya fabricadas.



(a) Unidades del prototipo 2 fabricadas.



(b) Axón de 5 segmentos.



(c) Axones de distintas longitudes.

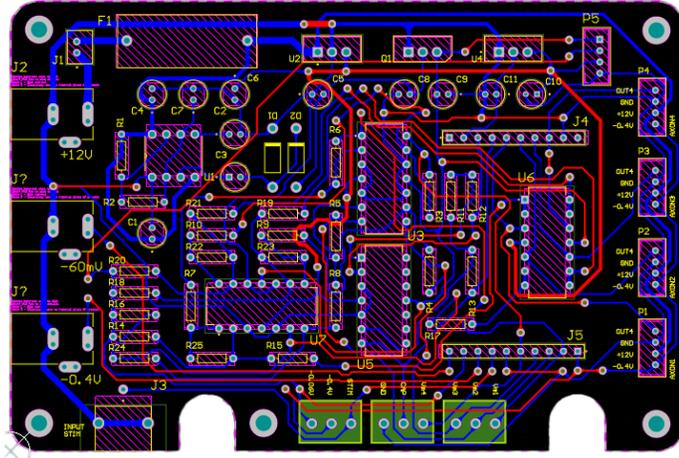
Figura 41: Unidades del prototipo 2 y sus posibles configuraciones.

9.7. Diseño y fabricación de prototipo de placa principal y panel de control del nervio vago artificial

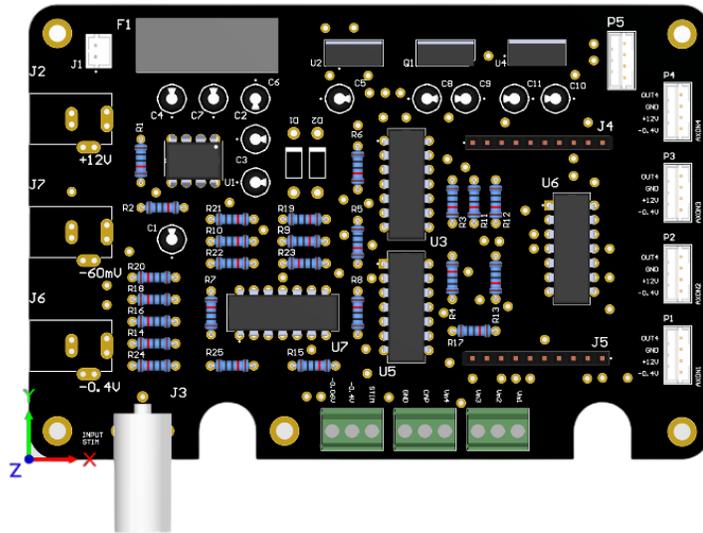
La Figura 42 muestra el diseño y la vista previa de la placa de principal del nervio vago artificial. En esta placa se implementaron los módulos de alimentación, acondicionamiento, entradas y salidas.

La placa principal requiere una alimentación de 12 V para su funcionamiento. Además, la placa cuenta con conectores de entrada para los voltajes de -0.4 V y -0.06 V, así como un conector BNC hembra para la señal de estimulación.

En el diseño de la placa se implementó un fusible de 2 A para la protección del circuito ante la posibilidad de una sobrecarga o cortocircuito. La Figura 42b muestra la distribución de los componentes en la placa diseñada. En la zona izquierda de la placa se encuentran los conectores de entrada de los voltajes de alimentación, mientras que en la zona de la derecha se encuentran los conectores de alimentación para los axones. La Figura 44 muestra con más detalle las partes de la placa.

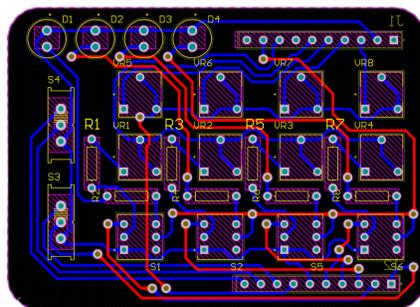


(a) Diseño de la placa principal.

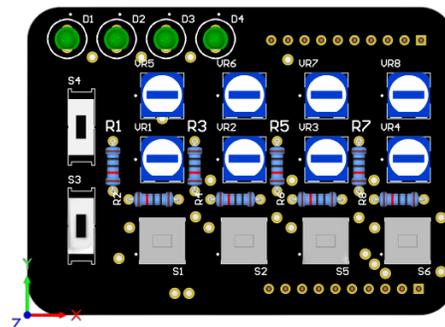


(b) Vista previa de la placa principal.

Figura 42: Placa principal del nervio vago artificial.



(a) Diseño del panel de control.



(b) Vista previa del panel de control.

Figura 43: Panel de control del nervio vago artificial.

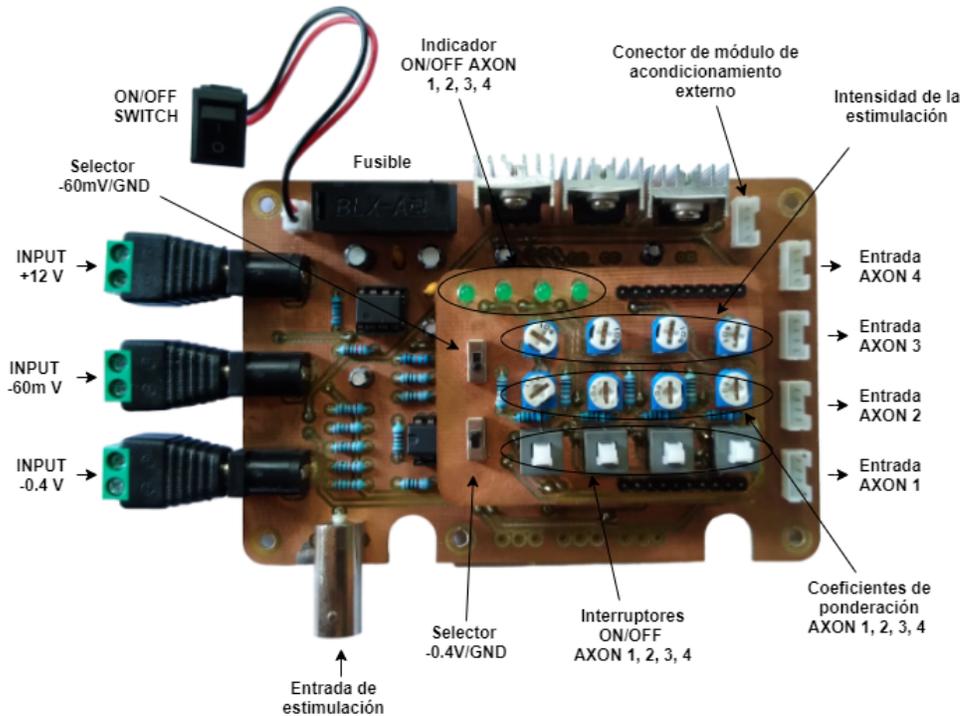


Figura 44: Partes del prototipo de la placa de principal del nervio vago artificial.

9.8. Pruebas de funcionamiento con el prototipo final

Las pruebas consistieron en la estimulación de unidades de neurona empleando señales con parámetros similares a la señal de salida del *Pulse M102* de LivaNova. Estas señales de estimulación se obtuvieron a partir del generador de funciones Tektronix AFG1022 ya que no se tuvo disponibilidad del estimulador del nervio vago desarrollado en fases anteriores.

9.8.1. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya (salida no acondicionada)

La Figura 45 muestra, en distintos períodos de visualización, los potenciales de acción generados a partir de la estimulación de una de las unidades del prototipo 2. Con esto se buscó emular la estimulación de un segmento de axón. La señal de estimulación empleada consistió en una señal cuadrada de 5 V de 10 Hz y un ancho de pulso de 1 ms.

En amarillo se muestra la señal de estimulación y en azul los potenciales de acción generados. Se debe destacar que se generaron potenciales de acción de igual amplitud para cada uno de los pulsos de estimulación aplicados a la unidad, esto se debió a que el tiempo entre pulsos de estimulación superó el período refractario de la membrana.

Los potenciales de acción se midieron directamente en los pines de salida de la unidad fabricada, por lo que su amplitud no fue modificada a través del módulo de acondicionamiento. La amplitud de los potenciales de acción registrados se encontraron entre 0 y 9 V. A pesar de

que los potenciales de acción no presentan los valores de amplitud reales, su comportamiento es el esperado, estos poseen las características representadas en la Figura 17.

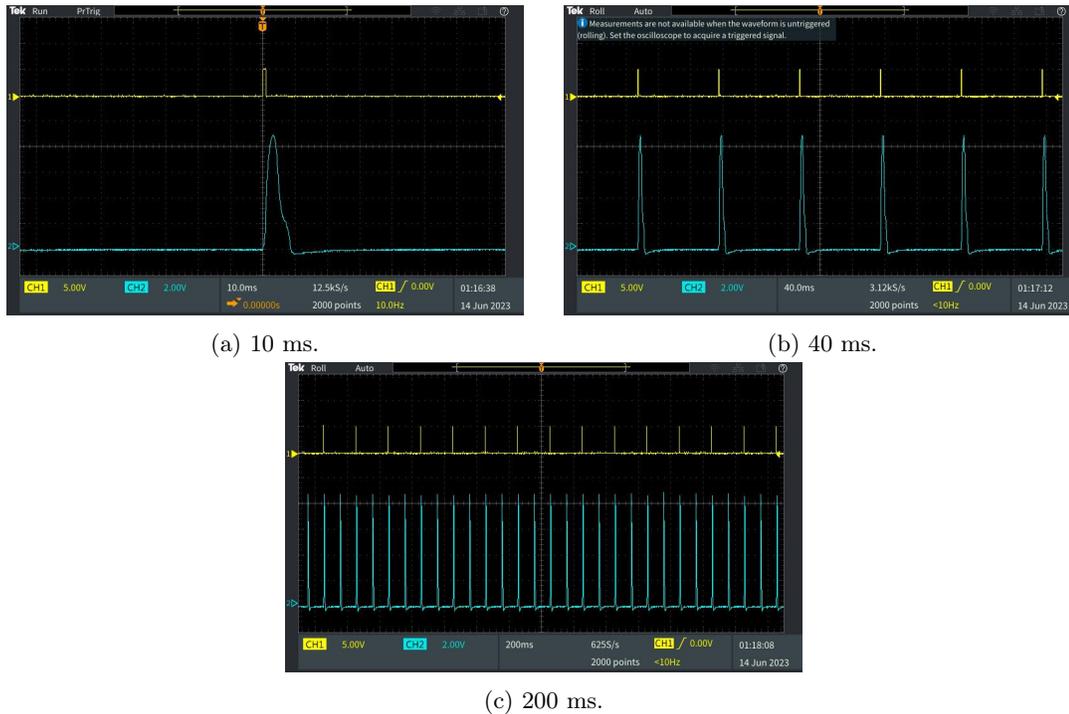


Figura 45: Potenciales de acción obtenidos con el prototipo final con $V_{Estim} = 5 V$, $f = 10 Hz$ y $Duty Cycle = 1\%$ con períodos de visualización que se muestran en (a), (b) y (c).

9.8.2. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando el módulo generador de -12 V (salida acondicionada)

La Figura 46 muestra los potenciales de acción generados a partir de la estimulación de un segmento de axón cuya amplitud se modificó a través del módulo de acondicionamiento. Para este módulo se implementó el generador de -12 V de la Figura 34, esto con el fin de minimizar el número de fuentes de voltaje necesarias para el funcionamiento del prototipo.

La implementación de este módulo permitió obtener una señal de menor amplitud, sin embargo, se debe destacar la presencia de ruido en la señal. El ruido se debe principalmente al método de generación de la señal de -12 V que alimenta los amplificadores operacionales. El módulo posee como unidad principal un circuito integrado NE555 configurado en estado estable. Por lo que la señal oscilatoria que genera la señal de -12 V es la misma que afecta a la señal acondicionada de salida. Al tratarse de una señal en la escala de mV, el efecto de las oscilaciones en la señal negativa se propaga también a la señal acondicionada.

A pesar de que los potenciales de acción de las Figuras 46a, 46b y 46c presentan ruido, la señal describe las fases de despolarización y repolarización que se generan en respuesta al estímulo aplicado. La fase de hiperpolarización no es visible por el efecto de las oscilaciones.

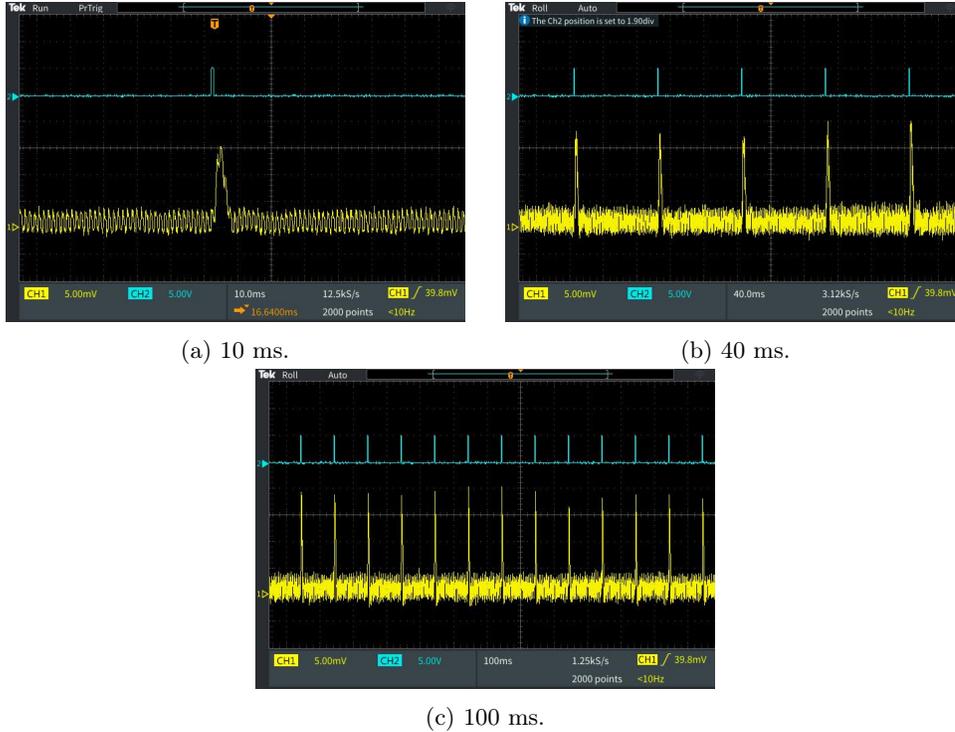


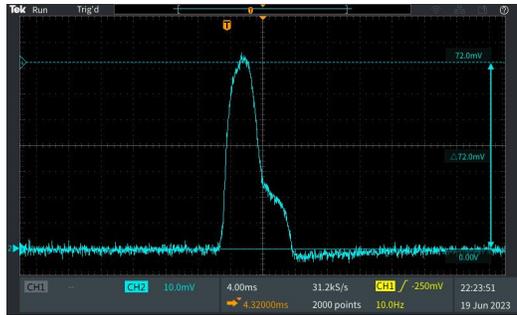
Figura 46: Potenciales de acción obtenidos con el prototipo final usando módulo generador de -12 V , con $V_{Estim} = 5\text{ V}$, $f = 10\text{ Hz}$ y $Duty\ Cycle = 1\%$ con períodos de visualización que se muestran en (a), (b) y (c).

9.8.3. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando una fuente de voltaje DC Keithley para el módulo de acondicionamiento

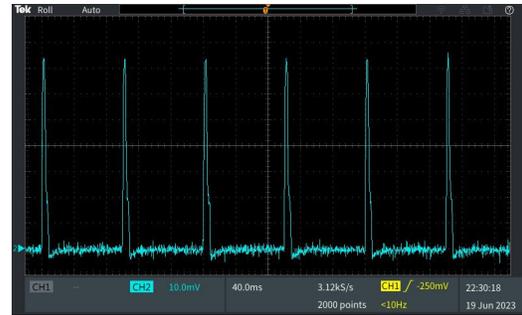
La Figura 47 muestra los potenciales de acción de amplitud modificada mediante el módulo de acondicionamiento que fue alimentado por una fuente de voltaje DC Keithley 2231 A-30. Esta fuente es capaz de entregar una señal de voltaje con ondulación y ruido menores a 5 mVpp , por lo que en este caso la señal de salida se encuentra libre de oscilaciones de gran amplitud en comparación con la Figura 46.

Estos resultados se obtuvieron a partir de la construcción del módulo de acondicionamiento en una *proto-board*, ya que la placa principal del nervio vago no cuenta con una entrada de voltaje externa.

La Figura 47a muestra con mayor detalle las fases del potencial de acción. La transición desde el estado de reposo a la fase de despolarización de la membrana, hasta llegar al pico, para luego decaer en la fase de repolarización. Al contrario de la Figura 46a, la fase de hiperpolarización logra visualizarse. Por su parte, la Figura 47b muestra, en un mayor período de visualización, un tren de potenciales de acción.



(a) Potencial de acción (vista ampliada).

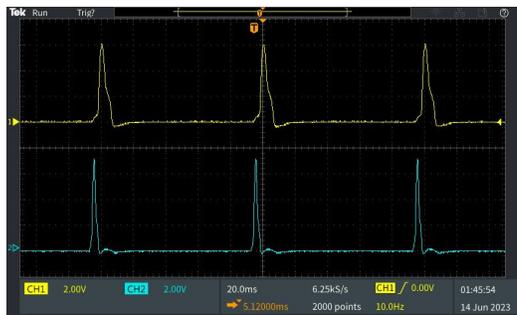


(b) Tren de potenciales de acción.

Figura 47: Potenciales de acción modificados por módulo de acondicionamiento alimentado por fuente de voltaje DC Keithley 2231 A-30.

9.8.4. Estimulación de un axón de neurona conformado por dos unidades de neurona de Hoshimiya

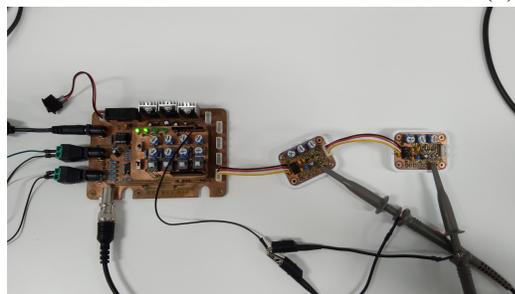
Las Figuras 48a y 48b muestran los potenciales de acción de dos segmentos de axón conectados en serie. El desfase en el tiempo entre ambas señales es consecuencia de la conexión en serie ya que el estímulo se propaga por los segmentos de axón, uno después de otro. Tal como se muestra en la Figura 48c los voltajes se midieron directamente en las salidas de las unidades, por lo que estos no fueron acondicionados para mostrar un mayor detalle de su comportamiento.



(a) 10 ms.



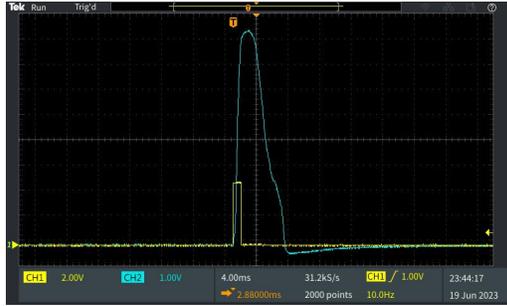
(b) 100 ms.



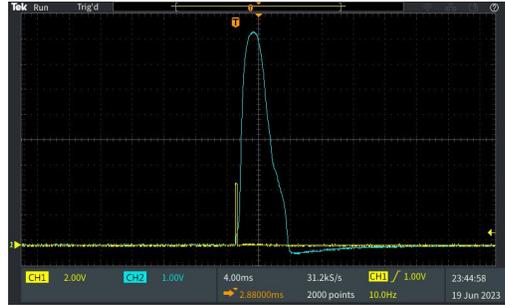
(c) Configuración de las unidades.

Figura 48: Potenciales de acción obtenidos con 2 unidades del prototipo final en serie. Para esta prueba se tuvo $V_{Estim} = 5 V$, $f = 10 Hz$ y $Duty Cycle = 1\%$ con períodos de visualización que se muestran en (a) y (b).

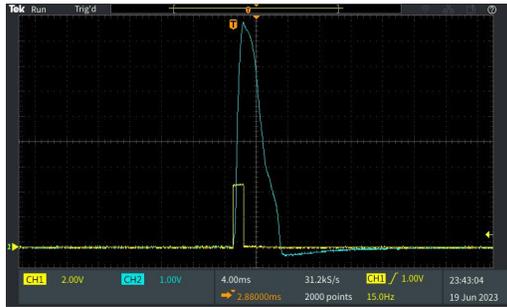
9.8.5. Estimulación de una unidad de neurona de Hoshimiya utilizando distintas frecuencias y anchos de pulso



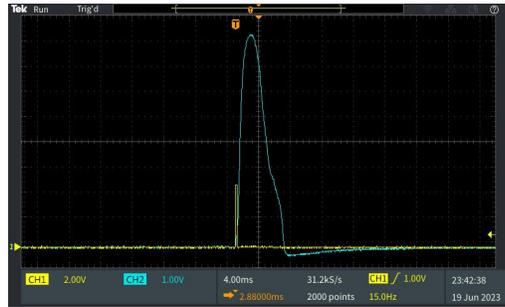
(a) $f = 10 \text{ Hz}$, $DC = 1.0\%$ ($T_{on} = 1 \text{ ms}$).



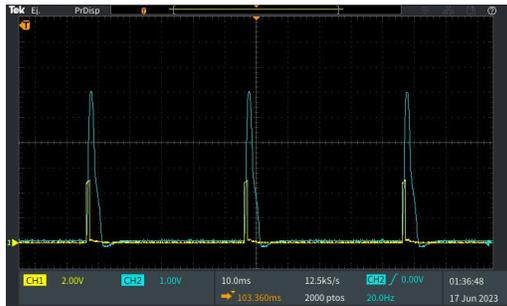
(b) $f = 10 \text{ Hz}$, $DC = 0.25\%$ ($T_{on} = 250 \mu \text{ s}$)



(c) $f = 15 \text{ Hz}$, $DC = 2.0\%$ ($T_{on} = 1.3 \text{ ms}$)



(d) $f = 15 \text{ Hz}$, $DC = 0.4\%$ ($T_{on} = 266 \mu \text{ s}$)



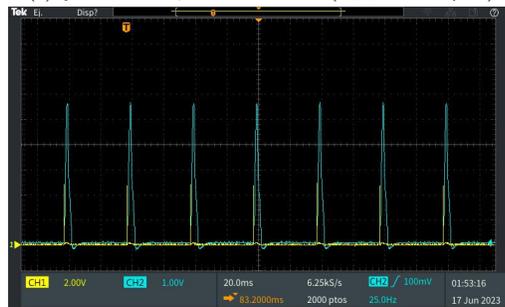
(e) $f = 20 \text{ Hz}$, $DC = 2.0\%$ ($T_{on} = 1 \text{ ms}$)



(f) $f = 20 \text{ Hz}$, $DC = 0.5\%$ ($T_{on} = 250 \mu \text{ s}$)



(g) $f = 25 \text{ Hz}$, $DC = 2.5\%$ ($T_{on} = 1 \text{ ms}$)



(h) $f = 25 \text{ Hz}$, $DC = 0.5\%$ ($T_{on} = 200 \mu \text{ s}$)

Figura 49: Potenciales de acción obtenidos con distintas frecuencias y *Duty Cycle* (DC). Para esta prueba se tuvo $V_{Estim} = 5 \text{ V}$.

Un factor determinante en la generación de un potencial de acción es el tiempo de estimulación. Por esto, se realizaron pruebas con las unidades a fin de conocer el rango de valores de ancho de pulso que el nervio vago artificial es capaz de registrar. Además, se utilizaron distintas frecuencias para observar el comportamiento de las unidades ante estimulaciones con frecuencias entre 10 y 25 Hz. El Cuadro 2 muestra los parámetros de frecuencia y ancho de pulso del estimulador *Pulse* M102 de LivaNova que se utilizaron para las pruebas. Se consideraron estos valores ya que los prototipos de estimulador diseñados en fases anteriores poseen los mismos parámetros de salida.

Las pruebas consistieron en la estimulación de un segmento de axón con señales cuadradas de 5 V con distintas frecuencias y anchos de pulso. Las Figuras 49a, 49c, 49e y 49g muestran la generación de potenciales de acción utilizando señales con frecuencias de 10, 15, 20 y 25 Hz, respectivamente. En los cuatro casos se utilizó un ancho de pulso igual o mayor (Figura 49c) a un milisegundo, el valor máximo que es capaz de entregar el *Pulse* M102 de LivaNova. Por otra parte, las Figuras 49b, 49d, 49f y 49h muestran la generación de potenciales de acción a partir de estímulos con anchos de pulso entre 266 y 200 μs . La estimulación con valores menores a los antes mencionados no generaron potenciales de acción.

El nervio vago artificial fue capaz de generar potenciales de acción a partir de estímulos con tiempos de duración entre 1000 y 200 μs . Además, se observó que en el rango de frecuencias de 1 a 25 Hz se consigue que la membrana celular alcance el potencial de reposo previo a una segunda estimulación, esto va aunado con que el tiempo entre estímulos supera el período refractario de la membrana.

9.8.6. Estimulación de un nervio conformado por dos axones de neurona

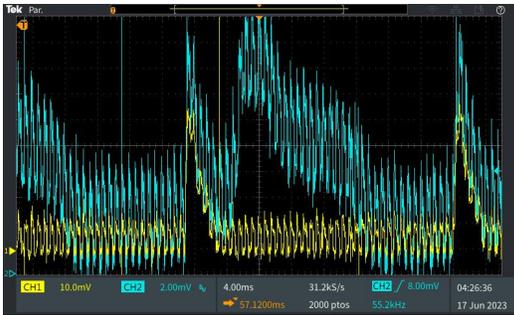
Esta prueba buscó emular el potencial de acción compuesto producido en un nervio de dos fibras nerviosas ante una estimulación externa. La Figura 50a muestra los potenciales de acción generados a partir de unidades configuradas con distintos valores de resistencia y capacitancia. Estas unidades emulan axones con distintas velocidades de conducción (en amarillo se muestra el potencial de acción con mayor velocidad de conducción).



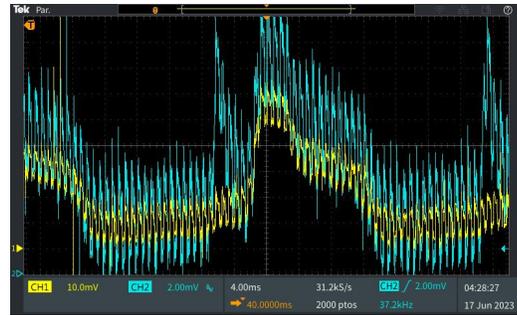
(a) Potenciales de acción de fibras individuales.

(b) Potencial de acción compuesto.

Figura 50: Potencial de acción compuesto y potenciales de acción de fibras individuales.



(a) Potenciales de acción de fibra 1.



(b) Potencial de acción de fibra 2.

Figura 51: Contribución de las fibras individuales sobre el potencial de acción compuesto.

La Figura 50b muestra el potencial de acción compuesto que se produce a partir de la contribución de los potenciales de acción de las dos fibras individuales que se muestran en la Figura 50a. Tal como se observa, el potencial de acción compuesto posee dos picos, PA1 y PA2, que corresponden a los potenciales de acción de fibras individuales amarilla y azul, respectivamente. Por su parte, en la Figura 51 se visualiza la superposición de las potenciales de acción individuales (amarillo) sobre el potencial de acción compuesto (azul).

9.8.7. Señal de estimulación con etapa de subida progresiva

Se realizaron pruebas con las unidades de neurona Hoshimiya para conocer el comportamiento del potencial de membrana durante las etapas de subida y bajada progresivas que implementa el *Pulse M102* de LivaNova en frecuencias ≥ 10 Hz.

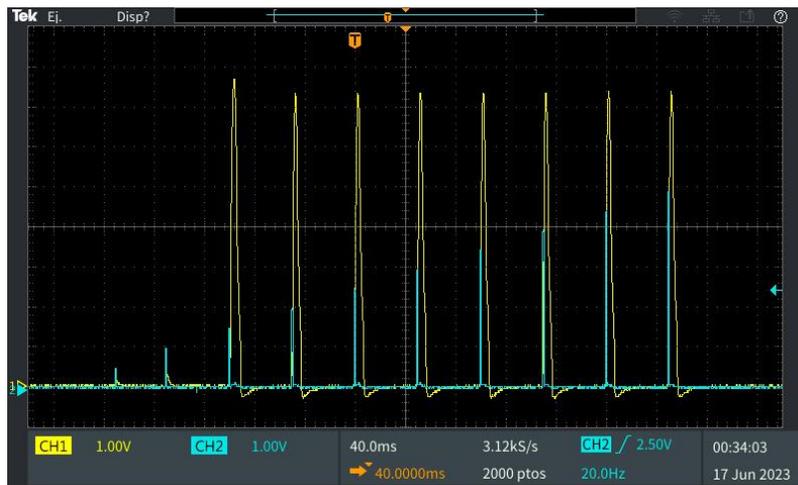


Figura 52: Respuesta de la membrana de una unidad de Hoshimiya a pulsos con amplitud entre 0.5 y 5 V en intervalos de 0.5 V, con $f = 20$ Hz y $t_{pulso} = 0.5$ ms.

Para esto se configuró una señal que emulara la etapa de subida progresiva con las características que se muestran en la Figura 2 y considerando los parámetros del Cuadro 2. Para la generación de esta señal se empleó el generador de funciones Tektronix AFG1022,

haciendo uso de la función de creación de señal arbitraria definida por el usuario. Esto se realizó debido a la falta de disponibilidad del prototipo de estimulador de fases anteriores.

La Figura 52 muestra los cambios en el potencial de membrana (amarillo) en una de las unidades de Hoshimiya ante la señal de subida progresiva generada (azul). En esta se muestra la respuesta a pulsos de estimulación de 0.5 a 5 V aplicados en intervalos de 0.5 V, 20 Hz y anchos de pulso de 0.5 ms. Mientras que la Figura 53 muestra los cambios en el potencial de membrana para pulsos con amplitud entre 100 y 900 mV aplicados en intervalos de 100 mV, 20 Hz y anchos de pulso de 0.5 ms.



Figura 53: Respuesta de la membrana de una unidad de Hoshimiya a pulsos con amplitud entre 100 y 900 mV en intervalos de 100 mV, con $f = 20 \text{ Hz}$ y $t_{pulsos} = 0.5 \text{ ms}$.

Tal como se aprecia en la Figura 53, estos pulsos no generan potenciales de acción porque no se supera del potencial umbral, en cambio, generan pequeños cambios proporcionales a la amplitud del pulso aplicado. Este comportamiento se observó también en las simulaciones de LTspice de la Figura 24. Por su parte, la Figura 52 muestra la generación de los primeros potenciales de acción. En conjunto, ambas figuras muestran el cambio progresivo en el potencial de membrana durante la etapa de rampa.

Diseño de encapsulado para estimulador del nervio vago

El estimulador del nervio vago desarrollado en fases anteriores se conforma de tres módulos principales para su funcionamiento: la placa principal que integra todos los componentes del módulo estimulador (microcontrolador, regulador de voltaje y potenciómetro digital), un módulo de comunicación nRF24L01+ y una batería como fuente de alimentación. Para la distribución e integración de estos componentes se diseñó un primer prototipo de encapsulado en Autodesk Inventor.

10.1. Diseño de prototipos de encapsulado en Autodesk Inventor

La Figura 54 muestra el prototipo 1 del encapsulado del estimulador del nervio vago. Este se diseñó en Inventor haciendo uso de una estrategia multi-sólido. El diseño tiene como base los modelos de LivaNova.

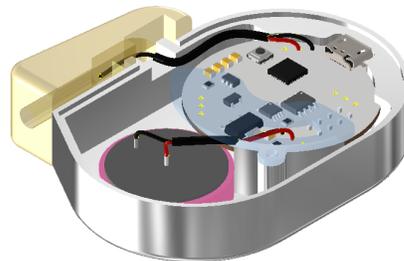


Figura 54: Prototipo 1 de encapsulado del estimulador del nervio vago.

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 principal del módulo estimulador, el módulo receptor nRF24L01 y una batería circular con un diámetro de 24 mm. La Figura 55 muestra distintas vistas del prototipo 1.



Figura 55: Distintas vistas del diseño de encapsulado para el estimulador del nervio vago.

En la búsqueda de un mejor aprovechamiento del espacio interior del encapsulado se diseñó un segundo prototipo. La Figura 56 muestra el prototipo 2 del encapsulado del estimulador del nervio vago. Este segundo prototipo contó con un espesor de 18.5 mm y así como el prototipo 1, este también cuenta con un cabezal de un solo pin y es capaz de almacenar los módulos principales del estimulador.



Figura 56: Prototipo 2 de encapsulado del estimulador del nervio vago.

La Figura 57 muestra los dos prototipos de encapsulado diseñados. El primer prototipo presentó un área de 2638.07 mm^2 . En cambio, el segundo prototipo presentó un área de 2308.07 mm^2 . Los cambios en la distribución de los módulos del estimulador y la minimización de los espacios vacíos en el interior del encapsulado permitieron una reducción de 330 mm^2 en el área ocupada por el encapsulado.

Los dos prototipos de encapsulado cuentan con dos piezas: una base y una tapa. La base cuenta con espacios definidos para instalación de la placa principal y la batería de alimentación, mientras que la tapa cuenta con sujetadores que fijan los módulos en el interior del encapsulado. A través de la operación “labio” que provee Inventor se diseñó una ranura en todo el contorno de las piezas para facilitar su ensamblaje. Debe destacarse que los diseños no cuentan con orificios para tornillos.

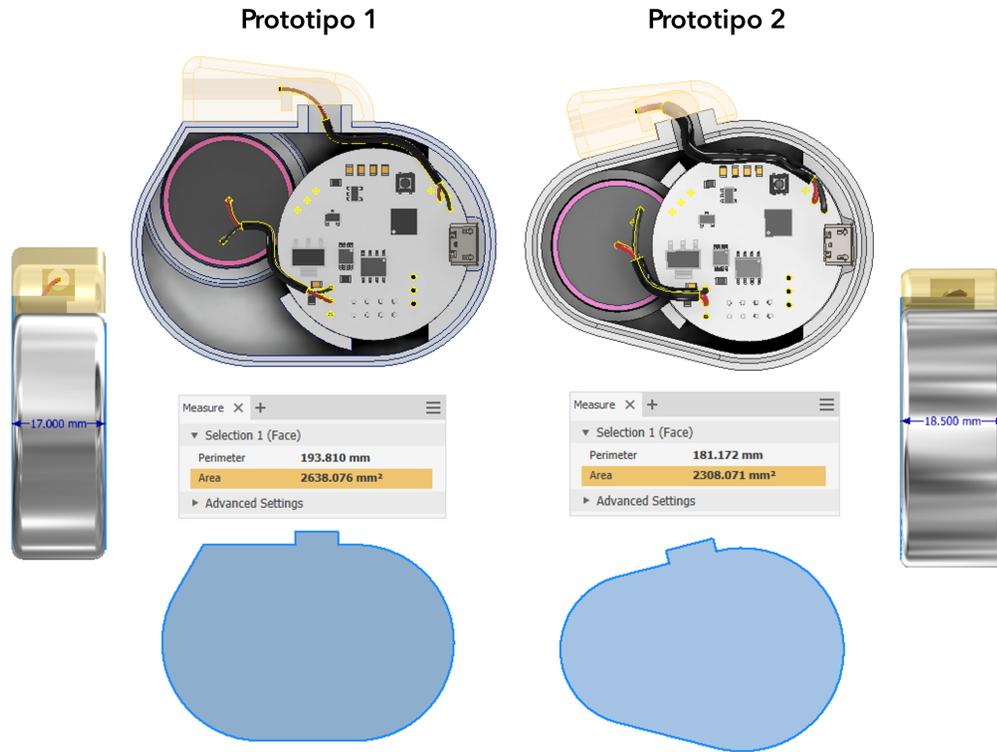


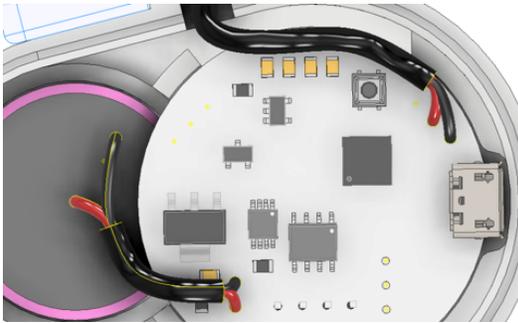
Figura 57: Comparación de los prototipos de encapsulado.

10.2. Experimentación en el entorno de trabajo de cable y arnés de Inventor para el diseño y distribución del cableado del estimulador del nervio vago en el interior del encapsulado

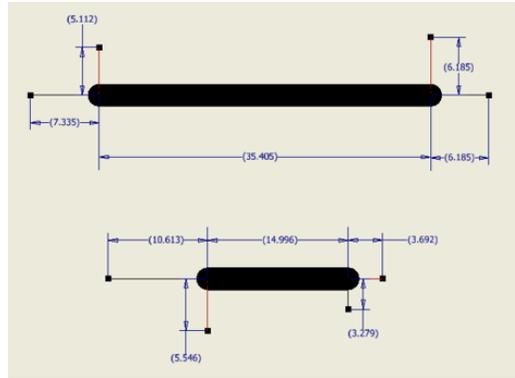
En la búsqueda de un adecuado aprovechamiento del espacio en el interior del encapsulado se experimentó con el diseño de cables en el entorno de trabajo de cable y arnés de Autodesk Inventor. A partir de esta herramienta fue posible establecer las dimensiones de los cables que conectan los módulos del estimulador. Además, permitió establecer la ruta de los cables, tipo, calibre y color. La Figura 58a muestra una vista renderizada de los cables.

Se debe destacar que las características antes mencionadas no fueron diseñadas bajo parámetros definidos por los requerimientos de entidades que rigen la fabricación, distribución y comercialización de dispositivos médicos de esta naturaleza. Por su parte, la experimentación se limitó a construir un ensamble en Autodesk Inventor que constituya una herramienta de diseño para futuras iteraciones del proyecto donde se consideren reglas de diseño y fabricación con base a regulaciones oficiales.

La Figura 58b muestra las dimensiones de los cables 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.



(a) Vista previa del diseño del cableado en el interior del encapsulado.



(b) Dimensiones del cableado.

Figura 58: Diseño de cables en el entorno de cable y arnés de Autodesk Inventor.

10.3. Fabricación del prototipo de encapsulado

En la búsqueda de presentar un primer prototipo de encapsulado de estimulador del nervio vago se fabricó el diseño de prototipo 2 que se muestra en la Figura 56. La fabricación se limitó a un método de fabricación aditiva de uso de filamento de PLA en impresión 3D.

El modelo 3D creado en el *software* Autodesk Inventor consiste en un diseño que puede ser exportado como archivo STL y posteriormente ser fabricado a través de un método de fabricación aditiva en impresión 3D.

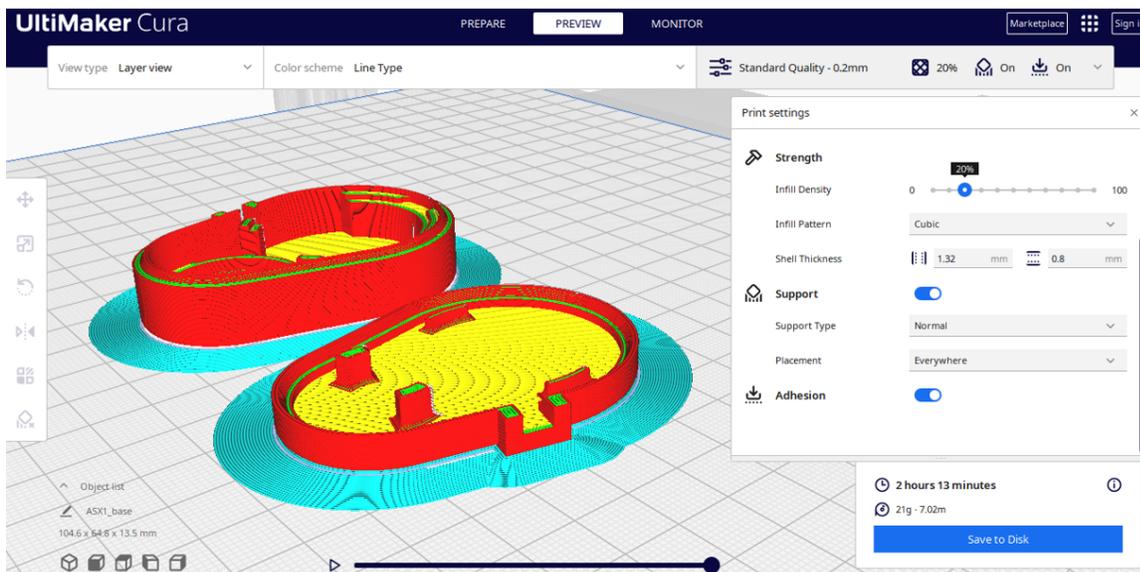


Figura 59: Configuración de la impresión 3D en Ultimaker CURA.

La Figura 59 muestra la vista preliminar de la pieza y la configuración de impresión en Ultimaker Cura, un *software* de impresión 3D gratuito. La impresión se configuró con un 20 % de densidad de relleno y una calidad estándar de 0.2 mm. El tiempo de impresión fue

- Se logró desarrollar un prototipo de nervio vago artificial capaz de emular 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 emular 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*. El encapsulado almacena la placa principal del estimulador, su receptor y una batería circular como fuente de alimentación. Este diseño presentó un espesor de 17 mm.

Para la continuación de este proyecto se recomienda:

- Implementar una pantalla en la placa principal o el diseño de una interfaz de usuario para la rápida visualización de las señales de respuesta. La incorporación de esta herramienta visual permitiría prescindir del uso de un osciloscopio para la realización de las pruebas.
- Considerar el efecto que tiene el ruido en la transmisión del impulso nervioso en axones de neurona artificiales.
- Estudiar el efecto que tienen algunas toxinas en determinadas concentraciones en la inhibición de la generación de potenciales de acción.
- Realizar estudios de modelos neuronales alternativos de mayor complejidad, a fin de obtener resultados cada vez más cercanos al comportamiento biológico.
- Realizar pruebas con el nervio vago artificial utilizando una señal de estimulación externa proveída por el prototipo de estimulador desarrollado en fases anteriores.
- Considerar el uso de potenciómetros digitales para las resistencias que componen las etapas de los canales de Sodio y Potasio.
- Considerar para la fabricación del encapsulado del estimulador el uso de los materiales seleccionados en el estudio de costo-efectividad y biocompatibilidad realizado en la fase anterior.

-
- [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] J. Moya, “Epilepsia Refractaria: Conceptos fundamentales y aspectos clínicos,” *Revista Chilena de Epilepsia*, vol. 19, n.º 1, págs. 6-24, 2019.
 - [3] HUMANA. “Epilepsia.” (2022), dirección: <https://humanagt.org/epilepsia/> (visitado 22-05-2022).
 - [4] 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).
 - [5] LivaNova. “What is drug-resistant epilepsy?” (2022), dirección: <https://www.livanova.com/epilepsy-vnsthery/en-us/living-with-dre> (visitado 22-05-2022).
 - [6] A. M. Raslan y K. J. Burchiel, *Functional Neurosurgery and Neuromodulation*. Elsevier Inc, 2018.
 - [7] 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).
 - [8] LivaNova, *VNS Therapy System Epilepsy Physician’s Manual*. LivaNova, 2020.
 - [9] 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.
 - [10] 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.

- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] L. Knutsen y M. Williams, *Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain, Metabolic Syndrome, Urology, Gastrointestinal and Cardiovascular*. Lange, 2007.
- [15] F. Sell, *Epilepsia en la niñez*. Editorial Tecnológica de Costa Rica, 2003.
- [16] S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook y S. Lhatoo, *Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures*. Oxford University Press, 2013.
- [17] A. Michael-Titus, P. Revest y P. Shortland, *The Nervous System*. Elsevier Inc, 2010.
- [18] M. Glickstein, *Neuroscience. A Historical Introduction*. The MIT Press, 2017.
- [19] A. Wilkinson, A. McCormick y N. Leipzig, *Central Nervous System Tissue Engineering. Current Considerations and Strategies*. Springer International Publishing, 2022.
- [20] K. T. Patton, *Estructura y función de cuerpo humano*, 16.^a ed. Elsevier, 2020.
- [21] C. R. Noback, A. D. Ruggiero, N. L. Strominger y R. J. Demarest, *The Human Nervous System: Structure and Function*. Springer Science & Business Media, 2005.
- [22] 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).
- [23] M. Catala y N. Kubis, “Gross anatomy and development of the peripheral nervous system,” *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 115, 2013.
- [24] NYSORA. “Tejidos conectivos de los nervios periféricos.” (2023), dirección: <https://www.nysora.com/es/topics/anatomy/connective-tissues-peripheral-nerves/> (visitado 21-10-2023).
- [25] R. Villar, C. López y F. Cussó, *Fundamentos físicos de los procesos biológicos Vol. 3 - Bioelectromagnetismo, ondas y radiación*. Editorial Club Universitario, 2013.
- [26] K. T. Patton, F. Bell, T. Thompson y P. Williamson, *Anatomía y fisiología*, 11.^a ed. Elsevier, 2022.
- [27] L. Wilson-Pauwels, “Nervios Craneales,” Editorial Médica Panamericana, 2003.
- [28] I. Khurana, *Essentials of Medical Physiology*. Elsevier, 2008.
- [29] K. Cummins, D. Perkel y L. Dorfman, “Nerve fiber conductance-velocity distributions. I. Estimation based on the single-fiber and compound action potentials,” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 6, n.º 46, 1979.
- [30] J. Parker, N. Shariati y D. Karantonis, “Electrically evoked compound action potential recording in peripheral nerves,” *Bioelectronics in Medicine*, vol. 1, n.º 1, 2018.
- [31] G. Baonza, “Implementación en hardware de neuronas electrónicas,” Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma de Madrid, 2016.

- [32] J. D. Morse, “Electronic Circuit to Mimic the Neural Network for the Saccade Controller,” *Honors Scholar Theses*, 2012.
- [33] J. Nagumo, S. Arimoto y S. Yoshizawa, “An active pulse transmission line stimulating nerve axon,” *Proceedings of the IRE*, vol. 50, 1962.
- [34] P. E. Greenwood y L. M. Ward, *Stochastic Neuron Models*. Springer, 2016.
- [35] N. Hoshimiya, S. Yoshida, K. Shogen y T. Matsuo, “Two-terminal electronic circuit neuron model with excitable membrane V-I-t characteristics,” *Biological Cybernetics*, vol. 35, n.º 3, págs. 125-130, 1979.
- [36] Y. Maeda y H. Makino, “A pulse-type hardware neuron model with beating, bursting excitation and plateau potential,” *BioSystems*, vol. 58, n.º 1-3, págs. 93-100, 2000. DOI: 10.1016/S0303-2647(00)00111-8.
- [37] G. Roy, “A Simple Electronic Analog of the Squid Axon Membrane: The NEURO-FET,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-19, n.º 1, págs. 60-63, 1972. DOI: 10.1109/TBME.1972.324161.
- [38] Y. H. Joung, “Development of Implantable Medical Devices: From an Engineering Perspective,” *International Neurology Journal*, vol. 17, n.º 3, 2013.
- [39] ISO 10993-1:2009(E), *Biological evaluation of medical devices*. ISO, 2018. dirección: <https://www.iso.org/standard/68936.html> (visitado 21-10-2023).
- [40] Oneida Research Services (ORS). “Hermeticity Testing for Implanted Medical Devices.” (2022), dirección: <https://orslabs.com/services/hermeticity/implanted-medical-devices/> (visitado 06-07-2022).
- [41] A. Hodgkin y A. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of physiology*, vol. 117, n.º 4, págs. 500-544, 1952. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
- [42] E. Izhikevich, “Simple model of spiking neurons,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 14, n.º 6, págs. 1569-1572, 2003. DOI: 10.1109/TNN.2003.820440.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] G. Ma, M. Man, Y. Zhang, X. Lu y S. Liu, “Research on the Robustness Mechanism of Maeda-Makino Hardware Neuron Based on Symbolic Dynamics,” *IEEE Letters on Electromagnetic Compatibility Practice and Applications*, vol. 3, n.º 2, 2021.

14.1. Repositorio

Los proyectos desarrollados para el diseño de los PCB en Altium Designer y los componentes diseñados en Autodesk Inventor se encuentran en el repositorio del siguiente enlace: <https://github.com/ionas-UVG/Tesis-2022-Nervio-Vago-Artificial.git>

Aferente: Que transmite algo (impulsos nerviosos, sangre, etc.) desde una parte periférica del organismo a otra más central. 19

CAD: Computer-Aided Design. 16

Eferente: Que transmite algo (impulsos nerviosos, sangre, etc.) desde una parte central a otra más periférica. 19

Homeostasis: Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en las composiciones y las propiedades del medio interno de un organismo. 18

Mielina: Sustancia que envuelve y protege los axones de ciertas células nerviosas y cuya función principal es la de aumentar la velocidad de transmisión del impulso nervioso. 19

PCB: Printed Circuit Board. 8

PLA: Polylactic acid. 16

PWM: Pulse Width Modulation. 9