



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

# **DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SOFTWARE PARA LA SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVACIÓN NEURONAL**

AUTOR: CARMEN SOLANES GALBIS

TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTOR: JOSÉ LUÍS DURÁ CANTERO

**Curso Académico: 2015-16**





## AGRAÏMENTS

Fa quatre anys vaig decidir començar l'aventura d'estudiar la carrera que més m'agradava, una aventura que per poc no comence. És curiós com d'una simple nota pot dependre el futur d'una persona. Però, gràcies al meu germà Juan Ernesto i una miqueta de "sort", vaig entrar en la UPV per a fer, finalment, el Grau d'Enginyeria Biomèdica. No puc explicar amb paraules l'orgullosa, satisfeta i contenta que estic d'haver estudiat, des del meu punt de vista, la carrera més completa i bonica de totes les que existeixen actualment.

Però, l'èxit d'haver acabat aquesta carrera no és només mèrit meu, sinó de les persones que t'envolten i t'acompanyen durant tot el camí. Per tant, el mèrit és, fonamentalment, del meus pares, uns pares que donen la seua vida pels seus fills, per a que siguen feliços i puguen fer allò que més els agrada. El mèrit és del meu germà, que dóna igual la feina que tinga o l'ocupat que estiga, ell sempre està disposat a ajudar-me, recolzar-me i picar-me, d'alguna manera, per a motivar-me i fer-me veure que puc aconseguir tot el que em propose. El mèrit és de la meua germana M<sup>a</sup> Ángeles, per estar sempre al meu costat, per ensenyar-me que, més enllà del estudis, la vida és molt complicada però, si eres treballador, perseverant i, lluites pel que vols, al final ho aconseguixes. El mèrit també és de la meua amiga Rocio i, en general, de la meua segona família, la família Sigalat Mariscal, per valorar-me tantíssim, per fer-me conèixer món i sempre, però sempre, estar al meu costat sense estar-ho físicament. El mèrit és del meu ex-treballador i amic Juan Bolufer, per, passe el temps que passe, recordar-se'n sempre de mi i, sobretot, per haver-me ensenyat des de menudeta a jugar l'esport que més m'agrada, el bàsquet, esport que, junt amb l'atletisme, m'han permès mantenir el rendiment acadèmic. El mèrit és del meu tutor Javier i el meu cotutor José Luís, que m'han donat totes les facilitats per a tirar endavant aquest TFG i, a més, m'han donat el privilegi de poder estar en quiròfan observant intervencions quirúrgiques en paral·lel per a poder fusionar els conceptes teòrics amb la pràctica real. I el mèrit és, sens dubte, i encara que només té un anyet, de la meua neboda Laura, que m'ha acompanyat el meu últim any de carrera, fent-me riure quan més atordida estava i ajudant-me a desconnectar quan més ho necessitava.

En definitiva, només volia aprofitar aquesta pàgina del TFG per a dir-vos, a tots vosaltres, que **MOLTES GRÀCIES** per tot.

I tu, Carmen, en un futur, si tornes a llegir aquest fragment de text recorda el que t'ha repetit tantes vegades ton pare: "En la vida, en general, cadascú té el que es mereix. Si eres constant i treballes com una formigueta, al final, els bons resultats aplegaran". Així que, de moment, a pel Màster i, després, ja veurem, però mai oblides el que la cançó *Lose yourself* d'Eminem t'ha ensenyat:

*"You can do anything you set your mind to"*



## **RESUMEN**

La neuroestimulación medular es una terapia ampliamente utilizada para el tratamiento del dolor neuropático. La neuroestimulación medular consiste en la estimulación eléctrica, a través de un electrodo multipolar, de las grandes fibras A $\beta$  con el fin de disminuir el dolor en los dermatomas correspondientes a las áreas estimuladas. A pesar de su amplia utilización clínica, existe una carencia en el conocimiento sobre el efecto de diferentes factores en la eficiencia de la estimulación. Factores como la polaridad de los electrodos o la amplitud y duración de los pulsos afectan al umbral de molestia de la estimulación, umbral que impide aumentar el campo eléctrico y, por tanto, llegar en muchas ocasiones a estimular las fibras necesarias para mitigar el dolor, afectando a la eficacia de la terapia. El objetivo del trabajo es el diseño, desarrollo y validación de un software que simule el efecto de la aplicación de campos eléctricos en la excitación de las grandes fibras nerviosas. En primer lugar, se desarrollará un modelo de propagación eléctrica neuronal que permita simular la estimulación eléctrica en neuronas de diferente tamaño, diámetro, número de nodos y espacio internodal. Luego se realizará un modelo de campo eléctrico para, finalmente, y junto con el modelo de propagación eléctrica neuronal, poder ver el efecto de diferentes factores en la estimulación por campo eléctrico de las grandes fibras nerviosas.

**Palabras Clave:** neuroestimulación medular, estimulación de fibras nerviosas, modelo de fibra nerviosa

## RESUM

La neuroestimulació medul·lar és una teràpia àmpliament utilitzada per al tractament del dolor neuropàtic. La neuroestimulació medul·lar consisteix en l'estimulació elèctrica, a través d'un elèctrode multipolar, de les grans fibres A $\beta$  amb la finalitat de disminuir el dolor en els dermatomes corresponents a les àrees estimulades. Malgrat el seu ampli ús clínic, existeix una carència en el coneixement sobre l'efecte de diferents factors en l'eficiència de l'estimulació. Factors com la polaritat dels elèctrodes o l'amplitud i duració del polsos afecten al llindar de molèstia de l'estimulació, llindar que impedeix augmentar el camp elèctric i, per tant, arribar en moltes ocasions a estimular les fibres necessàries per a mitigar el dolor, afectant a l'eficàcia de la teràpia. L'objectiu del treball és el disseny, desenvolupament i validació d'un software que simule l'efecte de l'aplicació de camps elèctrics en l'excitació de les grans fibres nervioses. En primer lloc, es desenvoluparà un model de propagació elèctrica neuronal que permeti simular l'estimulació elèctrica en neurones de diferent mida, diàmetre, número de nodes i espai internodal. Després es realitzarà un model de camp elèctric per a, finalment, i junt amb el model de propagació elèctrica neuronal, poder veure l'efecte de diferents factors en l'estimulació per camp elèctric de les grans fibres nervioses.

**Paraules clau:** neuroestimulació medul·lar, estimulació de fibres nervioses, model de fibra nerviosa

## **ABSTRACT**

Spinal cord stimulation is a widely used therapy in neuropathic pain treatment. Spinal cord stimulation consists in electric stimulation of the big A $\beta$  fibers with a multipolar electrode with the purpose of reducing pain in the corresponding dermatomas of the stimulated areas. Despite its widely clinic use, there is a lack knowledge about the effect of different factors in the stimulation efficiency. Factors like the electrodes polarity or the amplitude and duration of the pulses affect the discomfort threshold of the stimulation. This threshold prevents increasing the electric field and, therefore, in some occasions, it prevents stimulating the necessary fibers to alleviate the pain, and this affect the therapy efficacy. The objective of this document is to design, develop and validate a software that simulates the effect of the electric fields application in big nerve fibers excitation. First, it will be developed an electric neuronal propagation model that allows simulating the electric stimulation of neurons with different size, diameter, number of nodes and internodal space. Then, it will be realized an electric field model to see, finally, and with the electric neuronal propagation model, the effect of different factors in electric field stimulation of big nerve fibers.

**Keywords:** spinal cord stimulation, nerve fibers stimulation, nerve fiber model



## **TABLA DE CONTENIDO**

### **DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG**

- Memoria
- Presupuesto
- Pliego de condiciones
- Anexo

### **ÍNDICE DEL DOCUMENTO MEMORIA**

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
1.1. Estructura del documento .....	15
1.2. Motivación .....	15
1.2.1. <i>El dolor crónico. Descripción e incidencia</i> .....	15
1.2.2. <i>Estimulación de la Médula Espinal (EME)</i> .....	16
1.2.3. <i>Problemas y limitaciones de la EME</i> .....	19
1.3. Objetivo .....	20
<b>CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>17</b>
2.1. Descripción general .....	22
2.2. Modelos de membrana unicelulares. Descripción .....	24
2.2.1. <i>Modelo de Frankenhaeuser y Huxley (FH)</i> .....	24
2.2.2. <i>Modelo de McIntyre y Grill (MG)</i> .....	25
2.3. Modelos de activación de fibras mielínicas. Descripción .....	26
2.3.1. <i>Modelo de fibra de McNeal</i> .....	26
2.3.2. <i>Modelo A de fibra de Richardson, McIntyre y Grill (RMG)</i> .....	27
2.3.3. <i>Modelo B de fibra de RMG</i> .....	28
2.3.4. <i>Modelo C de fibra de RMG</i> .....	29

<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
3.1. Modelos unicelulares de membrana .....	32
3.1.1. <i>Modelo de membrana de FH. Resultados</i> .....	32
3.1.2. <i>Modelo de membrana de MG. Resultados</i> .....	33
3.1.3. Comparativa de los modelos unicelulares de membrana. Conclusiones .....	36
3.2. Modelos de activación de fibras mielínicas.....	39
3.2.1. <i>Modelo de fibra de McNeal. Resultados</i> .....	39
3.2.2. <i>Modelo A de fibra de RMG. Resultados</i> .....	43
3.2.3. <i>Modelo B de fibra de RMG modificado. Resultados</i> .....	46
3.2.4. <i>Modelo C de fibra de RMG modificado. Resultados</i> .....	48
3.2.5. <i>Comparativa de los modelos de fibras mielínicas. Conclusiones</i> .....	50
3.3. Simulación 3D del campo eléctrico y activación de fibras mielínicas.....	53
3.3.1. <i>Modelo de campo eléctrico en un medio isotrópico</i> .....	53
3.3.2. <i>Modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico</i> .....	56
<b>CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>58</b>

#### **ÍNDICE DEL DOCUMENTO PRESUPUESTO**

1. Coste de personal .....	67
2. Coste de software.....	68
3. Coste de hardware .....	69
4. Coste total .....	69

#### **ÍNDICE DEL DOCUMENTO PLIEGO DE CONDICIONES**

1. Descripción general .....	73
2. Estándares para el software propuesto .....	74

#### **ÍNDICE DEL DOCUMENTO ANEXO**

A.1. Modelo de FH .....	77
A.2. Modelo de MG.....	82
A.3. Modelo de McNeal .....	86
A.4. Modelo A de fibra de RMG.....	93
A.5. Modelo B de fibra de RMG modificado.....	99

A.6. Modelo C de fibra de RMG modificado.....	106
A.7. Dimensiones de diferentes fibras evaluadas en los modelos de activación de fibras nerviosas mielínicas.....	113
A.8. Modelo de campo eléctrico en un medio isotrópico .....	113
A.9. Modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico .....	114
A.10. Manual de uso del software para usuario .....	115

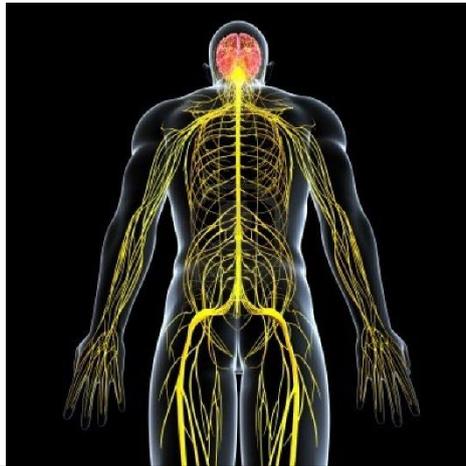




UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

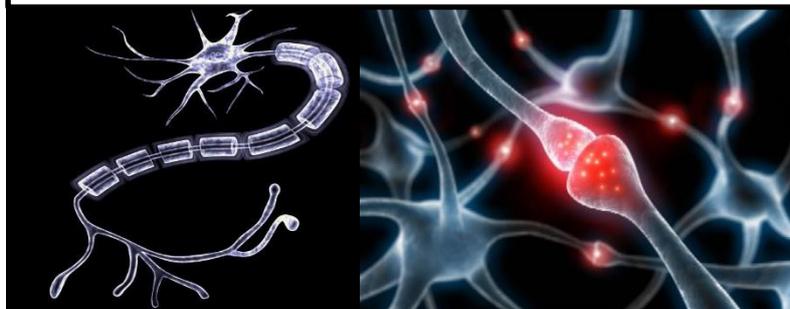


ESCOLA TÈCNICA  
SUPERIOR ENGINYERS  
INDUSTRIALS VALÈNCIA



DOCUMENTO

# MEMORIA



TRABAJO FIN DE GRADO

**DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SOFTWARE PARA LA  
SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVACIÓN  
NEURONAL**

CARMEN SOLANES GALBIS

CURSO 2015-16



# **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Estructura del documento**

El documento se divide en cuatro capítulos:

- **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN:** este capítulo se centra en explicar qué es el dolor crónico y por qué es importante su tratamiento. También se describe con detalle en qué consiste la estimulación de la médula espinal, por qué se usa en la actualidad, cómo funciona y de qué elementos se compone. Además, se detalla cuáles son los problemas o limitaciones de esta técnica que todavía hay que resolver y cuál es el objetivo de este trabajo.
- **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA:** en esta parte se explica, de manera general, qué es el potencial de acción y por qué se genera cuando se estimula una célula o fibra nerviosa. Tras conocer ese concepto, más detalladamente se describen los modelos matemáticos de membrana y de activación de fibras nerviosas que existen, para elegir después, aquel que más se aproxime al comportamiento real de una fibra nerviosa.
- **CAPÍTULO 3. RESULTADOS:** en este capítulo se muestran todos los resultados obtenidos de la implementación de los modelos de membrana y de activación de fibras nerviosas en MATLAB. Después se comparan entre ellos para saber lo que los diferencia y escoger uno para el diseño del software de activación neuronal. Con el objetivo de estudiar el efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal, también se han realizado dos modelos de campo eléctrico con el programa COMSOL Multiphysics, y se han comparado para justificar la elección del modelo de campo eléctrico. Finalmente, se muestran los resultados obtenidos de la fusión del modelo de activación de fibras nerviosas junto con el modelo de campo eléctrico escogidos.
- **CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES:** en este último capítulo se resumen las principales ideas y resultados obtenidos de realizar el diseño de un software de activación neuronal.

## **1.2. Motivación**

### **1.2.1. El dolor crónico. Descripción e incidencia**

El dolor se puede definir como una sensación que provoca el propio sistema nervioso. Existen dos tipos de dolor: el dolor agudo, que es el que informa de una lesión y requiere atención inmediata; y el dolor crónico, cuyas señales de dolor tienen una duración de entre semanas hasta años (NIH: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, 2016). Se puede afirmar, por tanto, que el dolor crónico es una enfermedad.

A nivel mundial, la contribución del dolor crónico en la carga global de morbilidad está subestimada. En cambio, según predice la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2030 los cuatro contribuidores principales en la carga global de morbilidad serán la depresión unipolar, la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y los accidentes de tráfico (Van Hecke y otros, 2013), siendo el dolor crónico un factor de comorbilidad importante asociado a todas esas enfermedades. Pero no es tan sólo un factor de comorbilidad de otra enfermedad o daño identificable, sino que, actualmente ya se reconoce como una condición en su propio derecho, respaldado por un conjunto acordado de definiciones y taxonomía (Tracey y Bushnell, 2009; Van Hecke y otros, 2013).

En Europa, aproximadamente el 20% de la población adulta tiene dolor crónico y, además de la carga emocional y física que conlleva, el coste financiero es elevado, estimado actualmente con más de 200 billones €/año en Europa y más de 150 billones \$/año en EEUU (equivalente a 0.150 billones europeos) (Van Hecke y otros, 2013).

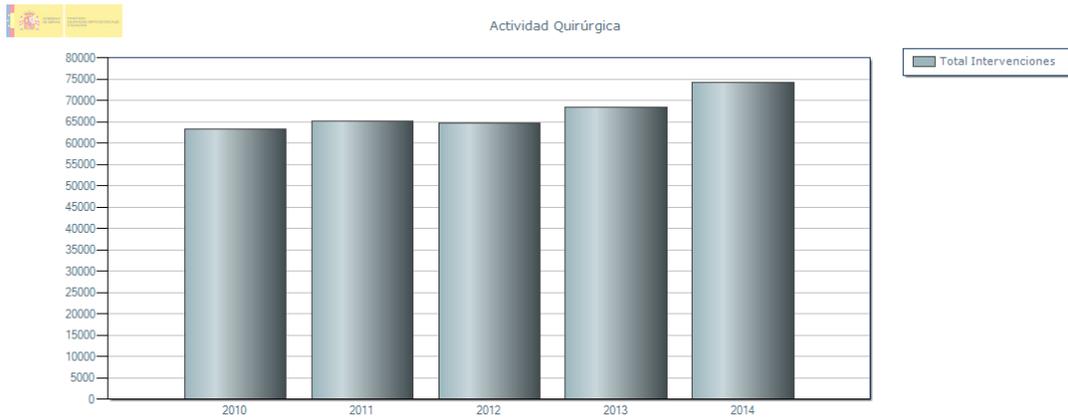
Generalmente, el dolor crónico no tiene cura, pero existen tratamientos que pueden ayudar a paliar la enfermedad, como los medicamentos o la neuroestimulación.

### **1.2.2. Estimulación de la Médula Espinal (EME)**

La EME es un tratamiento alternativo, mínimamente invasivo, que se usa para tratar una gran variedad de condiciones del dolor crónico que son reacias a los tratamientos farmacológicos actuales.

Fue Shealy (1967) el pionero en usar la EME en un hombre con un carcinoma broncogénico terminal y con dolor de pecho en el lado derecho, demostrando que se producía un alivio del dolor. Recientemente, la EME se ha usado en el tratamiento de varias condiciones, como el síndrome doloroso complejo regional (CRPS, por sus siglas en inglés) (Kumar y otros, 2007; Epstein y Palmieri, 2012), el dolor neuropático (Kumar y otros, 2007; Meyerson y Linderorth, 2006), la angina intratable (Epstein y Palmieri, 2012), el síndrome de cirugía de espalda fallida (FBSS, por sus siglas en inglés) (Kumar y Syed, 2013; Epstein y Palmieri, 2012) o la enfermedad vascular periférica (PVD, por sus siglas en inglés) (Epstein y Palmieri, 2012). En todas ellas se demuestra que la EME junto con el tratamiento médico convencional (TMC) proporciona, en comparación con el TMC solo, un alivio efectivo del dolor, además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, su capacidad funcional y reducir los costes sanitarios a largo plazo.

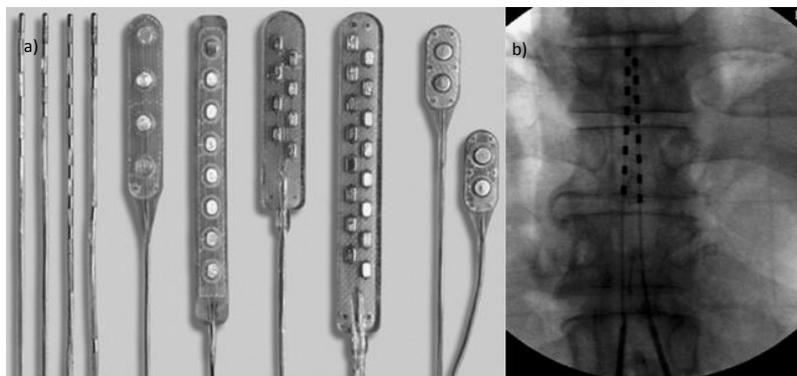
En España, la neurocirugía cobra un papel importante en la actividad quirúrgica, pues cada vez son más las intervenciones al año que se producen para el tratamiento del dolor crónico, la Enfermedad del Parkinson, las hernias discales y otras enfermedades de origen neurológico (Ministerio de sanidad, 2015). En la FIGURA 1 se muestra la evolución de la actividad quirúrgica en la especialidad de neurocirugía entre los años 2010-2014 en España.



**FIGURA 1. Evolución del número de intervenciones quirúrgicas durante los años 2010-2014 en la especialidad de neurocirugía (Ministerio de sanidad, 2015).**

En cuanto a los sistemas modernos de EME, se componen de tres elementos: los electrodos, el generador o fuente de alimentación y el programador o controlador.

Los electrodos pueden ser de dos tipos: percutáneos o de paleta, como se puede observar en la FIGURA 2 (a)). Los electrodos percutáneos son cables redondos con 4-8 polos circunferenciales espaciados igualmente cerca de la parte distal. Estos electrodos se hacen pasar a través de una aguja de 14 Ga (2.032 mm de diámetro) insertada en el espacio epidural a 4-5 niveles, en sentido caudal, del nivel deseado y luego, mediante el guiado por fluoroscopia se posicionan en el espacio epidural posterior en o a cada lado de la línea media (Epstein y Palmieri, 2012). En cambio, los electrodos de paleta tienen forma aplanada y se posicionan inmediatamente debajo del nivel deseado por vía de una pequeña laminectomía. La ventaja que supone el uso de los electrodos percutáneos es que son el método menos invasivo de posicionamiento y con menor coste inicial, por eso son los comúnmente usados en la EME. Aunque, la ventaja que suponen los electrodos de paleta, es que no requieren de revisión o reposicionamiento de los mismos porque no se produce una migración espontánea de los electrodos (Epstein y Palmieri, 2012).



**FIGURA 2. Electrodo de estimulación del sistema de SCS. a) Electrodo de estimulación percutáneos (izquierda) y de paleta (derecha) (Epstein y Palmieri, 2012). b) Posicionamiento de los electrodos percutáneos en una intervención quirúrgica para la implantación del sistema de SCS mediante fluoroscopia (Barolat, 2007).**

En cuanto al generador de pulsos, también existen dos tipos: los generadores de pulso totalmente implantables y los externos compuestos por un sistema de radiofrecuencia (Barolat, 2007). Los generadores totalmente implantables (ver FIGURA 3) cuentan con una batería de litio recargable o no recargable. Se activan y se controlan de manera externa por telemetría y, una vez activados, no requieren ninguna entrada del paciente para funcionar. También pueden encenderse o apagarse a través de un imán pequeño. La duración de la batería depende del uso y de los parámetros de estimulación utilizados (voltaje, frecuencia, ancho del pulso, etc.). Si se trata de una batería no recargable, de media puede durar entre 2.5 y 4.5 años (Barolat, 2007; Young Hoon, 2012), pero si es recargable, entonces puede durar entre 10 y 25 años (Young Hoon, 2012). La batería se puede cargar mediante un cargador externo mientras se está usando. En general, estos generadores son los más usados en EME (Barolat, 2007; Epstein y Palmieri, 2012). En cambio, los sistemas de radiofrecuencia consisten en un receptor pasivo, que se implanta bajo la piel, y un transmisor que se lleva externamente del cuerpo. Una antena, que se aplica en la piel en correspondencia con el receptor y conectada al transmisor, es la que transmite las señales de estimulación de manera transcutánea. Por tanto, el paciente debe llevar un sistema externo para poder recibir la estimulación. Este tipo de generador permite estimular con una frecuencia de hasta 1400 Hz y se pueden personalizar para ofrecer más potencia que los generadores de litio (Barolat, 2007).

Ambos sistemas tienen ventajas y desventajas. Así, aunque los sistemas de radiofrecuencia requieren de un sistema externo que soporte la antena, pueden ofrecer más potencia de estimulación. En cambio, los generadores de litio no necesitan de ningún otro sistema externo, pero no se puede estimular con una alta frecuencia (Barolat, 2007).



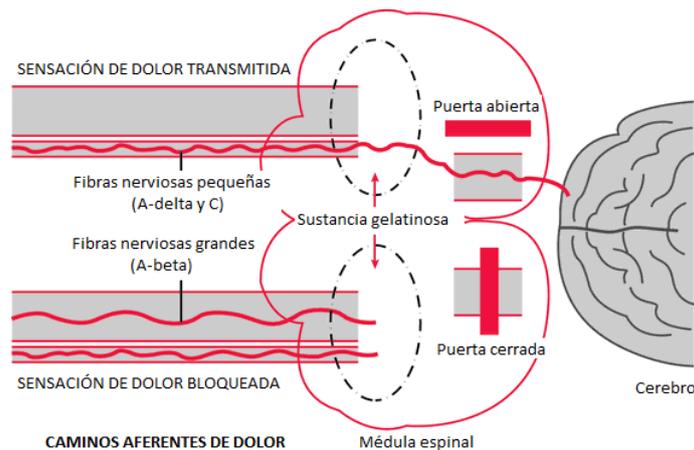
**FIGURA 3. Generadores de pulsos totalmente implantables, recargables y no recargables (Epstein y Palmieri, 2012).**

El último componente del sistema de EME es el controlador programable (si se usa el generador de pulso totalmente implantable). Este dispositivo de mano le otorga al paciente control sobre la estimulación. El grado y el rango de control están programados de antemano por el médico o el ingeniero biomédico y se pueden modificar en cualquier momento. Los pacientes pueden apagar y encender el generador, variar la intensidad e incluso puede permitir variar otros parámetros como el ancho del pulso o la frecuencia de la onda de estimulación (Epstein y Palmieri, 2012). Además, con los generadores de pulso más modernos, se puede ofrecer al

paciente múltiples programas para que elijan, dependiendo de la posición, intensidad del dolor y localización, u otros factores (Epstein y Palmieri, 2012).

Para entender el mecanismo de acción por el cual, tras la aplicación de un campo eléctrico mediante el sistema de EME en la médula espinal, el dolor disminuye o desaparece, existe una teoría denominada teoría de la puerta control del dolor (Guan, 2012).

La teoría de la puerta control del dolor explica que hay una “puerta” en el cuerno dorsal de la médula espinal que determina la transmisión de la señal de la actividad neuronal del dolor, como se muestra en la FIGURA 4. Esa “puerta” estará abierta cuando haya una mayor actividad de entrada nociceptiva de las fibras pequeñas (fibras A $\delta$  y C) con respecto a la de las fibras grandes (A $\beta$ ). La puerta estará cerrada cuando haya un exceso de actividad de las fibras aferentes de gran diámetro. El bloqueo de la sensación del dolor es lo que se conoce como parestesia. De esta manera, en base a la teoría de la puerta control del dolor, seleccionando la activación de las fibras aferentes de diámetro elevado mediante estimulación eléctrica, se puede cerrar la puerta y reducir o eliminar las entradas dolorosas de la médula espinal (Epstein y Palmieri, 2012).



**FIGURA 4. Esquema de la teoría de la puerta control del dolor. La apertura o cierre de la puerta depende de si la señal transmitida proviene de las fibras nerviosas pequeñas (fibras A $\delta$  y C) o de las fibras nerviosas grandes (A $\beta$ ), respectivamente (The free dictionary, 2012).**

### 1.2.3. Problemas y limitaciones de la EME

A pesar de que la EME es un método eficaz para el tratamiento del dolor crónico, todavía existe un 30% de los pacientes que no responden a la EME (Smits y otros, 2013). No se saben cuáles son las causas porque aún no se han descubierto todos los mecanismos bioquímicos y neurofisiológicos que se produce en el tratamiento del dolor crónico mediante EME. Pero, en general, algunas de las razones por las que los pacientes sufren una estimulación molesta en vez de paliativa son:

➤ **Cambios en la impedancia medular:**

La impedancia que presenta la médula espinal influye en el tipo de percepción que sienten los pacientes con la EME. Tal impedancia depende de la anatomía medular, por lo que, en un principio, es más o menos constante. El problema es que (Oakley J. y otros, 2004; Schade, C. M. y otros, 2009), tras el implante de los electrodos, durante varias semanas, se forma una cápsula de tejido alrededor del electrodo. Durante ese proceso, la impedancia medular va cambiando. Después, la impedancia se estabiliza y se mantiene relativamente constante.

➤ **Cambios anatómicos:**

Según Abejón (2009), los cambios posturales pueden producir cambios en la percepción de las parestesias. Estos cambios son los que obligan a los pacientes a usar el programador del paciente para regular los parámetros de estimulación y no sufrir molestia. Esto se debe a que los cambios posturales producen un desplazamiento de la médula espinal (Holsheimer y otros, 1994). Este desplazamiento varía la distancia que hay entre la médula espinal y el electrodo, por lo que el campo de estimulación es distinto y, por tanto, el área de activación medular cambia (Molnar y otros, 2010).

Por consiguiente, dado que la amplitud de la estimulación, y no la impedancia medular, es la que influye en la percepción de parestesia o molestia en la EME debido a los cambios posturales, de la posición del electrodo depende la eficacia y los buenos resultados de la EME.

Para que el paciente se sienta cómodo con la EME, es decir, para que note parestesia en las zonas de dolor en vez de molestia, la amplitud del pulso de estimulación debe estar comprendida entre el umbral de percepción y el umbral de molestia (Yearwood y otros, 2010). Este intervalo se conoce como el rango de uso de la EME (Oakley y Prager, 2002). El umbral de percepción se define como la amplitud necesaria para producir sensación de parestesia en el paciente, mientras que el umbral de molestia es el punto en el cual el paciente no puede soportar la parestesia (Oakley y Prager, 2002).

El rango de uso es el que determina la complejidad en el posicionamiento de los electrodos, ya que, si la distancia entre el electrodo y la fibra no es la adecuada, se puede alcanzar el umbral de molestia y entonces la EME no produce el efecto calmante del dolor. Por lo que, a pesar de que se ha demostrado que la EME es un tratamiento reversible, útil y eficaz del dolor crónico de origen neuropático (Oakley y Prager, 2002), la alta dificultad y precisión requerida en el posicionamiento de los electrodos para que la amplitud del estímulo se encuentre en el rango de uso hace que, muchas veces, la EME no produzca el efecto deseado.

### **1.3. Objetivo**

Se ha demostrado que la EME es un método eficaz para el tratamiento del dolor crónico de origen neuropático. A pesar de ello, todavía hay personas a las que este tratamiento no les hace ningún efecto. La correcta posición del electrodo es fundamental para conseguir buenos resultados con la EME, pero se ha visto que el cambio de postura produce un cambio en la posición de la médula espinal o un cambio en la posición del electrodo respecto a la médula espinal.

Con el fin de poder estudiar de una manera rápida y sencilla los problemas que afectan al éxito de la aplicación de la EME, el objetivo de este trabajo es diseñar un software que simule la activación neuronal que se produce en la médula espinal al aplicar un campo eléctrico. Este software debe recrear las condiciones en las que se aplica la EME y, además, debe permitir calcular el umbral de activación neuronal ante cambios en el diámetro de la fibra nerviosa, en la posición del electrodo o en la duración del estímulo.

## CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Descripción general

Una fibra nerviosa mielínica está compuesta, básicamente, por el soma, que contiene el núcleo y tiene dendritas alrededor responsables de la captación de la señal eléctrica, y el axón. El axón de la fibra nerviosa mielínica se subdivide en nodos e internodos. Los internodos son los segmentos que aíslan el axón del medio extracelular. Las células de Schwann se pegan al axón y se envuelven a su alrededor generando lo que se conoce como capas de mielina. Los segmentos que quedan libres de dicha envoltura, son los nodos de Ranvier (ver FIGURA 5).

Las capas de mielina que aíslan un segmento del axón dificultan la circulación de los iones entre el medio intra y extracelular. Por ese motivo, la activación de una fibra nerviosa mielínica se producirá en el momento que se genere un potencial de acción (PA) en uno de los nodos de Ranvier de la fibra nerviosa (Ferrero Loma-Osorio, 2014).

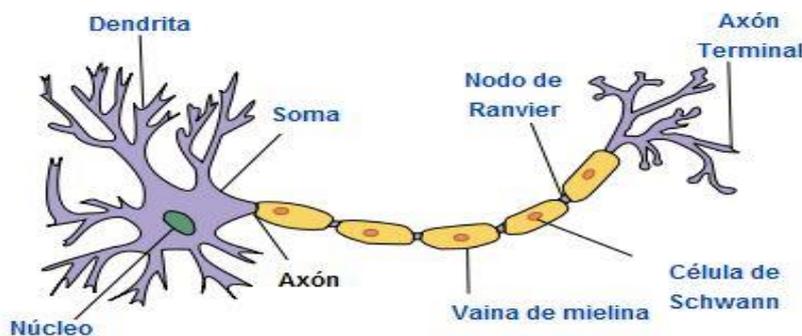
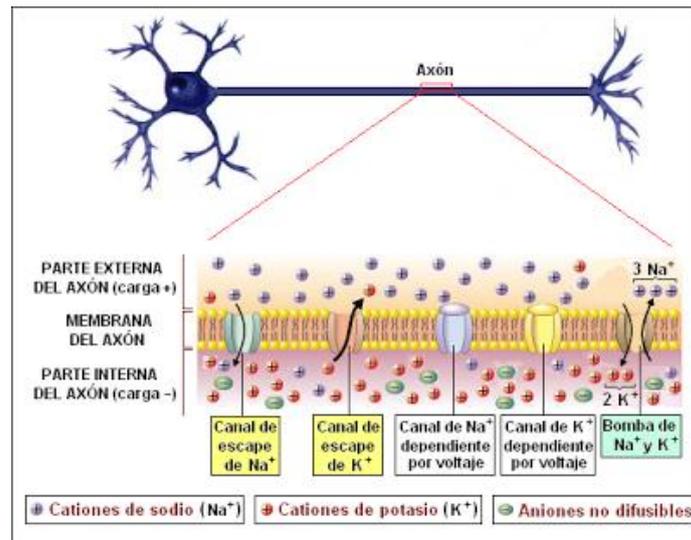


FIGURA 5. Partes de una fibra nerviosa mielínica (E.S.O., 2015).

La activación de un nodo de Ranvier se puede explicar como si de una célula nerviosa unitaria se tratara.

En general, una célula consta de una membrana celular que separa el medio intracelular del medio extracelular. El potencial de membrana ( $V_m$ ) es la diferencia entre el potencial del medio intracelular ( $V_{int}$ ) y el potencial del medio extracelular ( $V_{ext}$ ). Cuando la célula está en reposo,  $V_m$  oscila entre -70 y -90 mV. Ambos potenciales dependen de la concentración de iones que hay dentro y fuera de la célula. Los iones que producen una variación en  $V_m$  son el  $Na^+$ , el  $K^+$  y otros iones que producen una corriente de fuga ( $i_{Lk}$ ). El movimiento de los iones del medio extracelular al medio intracelular o viceversa se produce a través de los canales iónicos (ver FIGURA 6). Estos canales son proteínas que tienen una determinada conformación espacial. Dicha conformación cambia según el potencial de membrana. Por eso, se puede decir que los

canales iónicos contienen unas compuertas que permitirán o no el movimiento de determinados iones. Dichas compuertas o conformaciones espaciales de los canales son la base para entender por qué la célula consigue disparar un PA. Así, cuando la célula está en reposo, estos canales permanecen cerrados. Pero, al variar  $V_m$ , entonces, las probabilidades de que las compuertas estén abiertas o cerradas empiezan a cambiar, de manera que éstas se abren o se cierran dependiendo del canal del que se trate. De esta manera, empiezan a producirse densidades de corrientes iónicas que hacen variar más el potencial de membrana y, si esa variación es suficiente, entonces se produce un PA (Ferrero Loma-Osorio, 2014).



**FIGURA 6. Canales iónicos de una fibra nerviosa miélica implicados en la generación del PA (Nanster, 2016).**

La manera de provocar un PA, tanto en una célula unitaria como en una fibra nerviosa miélica, es mediante la estimulación. La estimulación puede ser mediante la inyección directa de corriente sobre la célula (técnica conocida como *voltage clamp*) o mediante un campo eléctrico, como en el caso de la EME.

La EME consiste en posicionar uno o varios electrodos en el medio extracelular en el que se encuentran las fibras nerviosas miélicas (el espacio epidural). Mediante dichos electrodos se aplica una determinada tensión que genera un campo eléctrico. Este campo eléctrico es el responsable de que se produzca un movimiento de los iones del medio extracelular equivalente a la entrada de una densidad de corriente al medio intracelular del axón. Gracias a esta corriente de estimulación, el potencial de membrana en cada uno de los nodos de Ranvier cercanos al electrodo variará y, si el estímulo es suficiente, entonces se disparará el PA en uno de ellos. En el momento en el que se consigue disparar un PA, se produce lo que se llama la activación neuronal.

Para la predicción del inicio, forma y propagación del PA que se produce en una célula o fibra nerviosa miélica al excitarla, se hace uso de modelos de activación neuronal. Estos modelos están basados en modelos de membrana que representan la dinámica de las corrientes iónicas y de las compuertas de los canales iónicos.

Existen muchos modelos de activación, por lo que, en este documento se han recopilado dos modelos de membrana y cuatro modelos de fibras nerviosas mielínicas. Es importante conocer cuál de ellos simula mejor la activación de las fibras nerviosas y conocer su comportamiento ante la variación de diferentes parámetros. De esta manera se escogerá uno de los seis modelos para el desarrollo del software de activación neuronal.

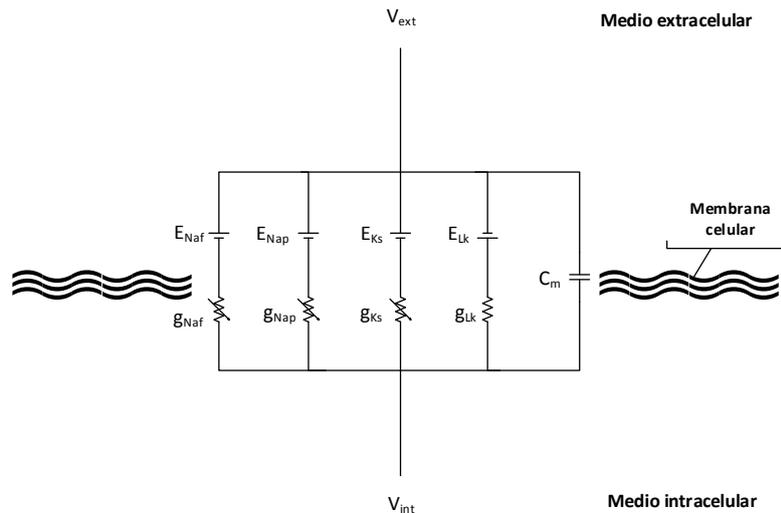
## **2.2. Modelos de membrana unicelulares**

### **2.2.1. Modelo de membrana de Frankenhaeuser y Huxley (FH)**

El modelo de FH representa el PA que se genera al estimular una célula nerviosa. Con este modelo también se pueden calcular las corrientes iónicas que se producen durante el PA en la célula, la evolución temporal de las permeabilidades de los canales iónicos y la evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los mismos.

Aunque con este modelo no va a ser posible saber cómo se propaga el PA en una fibra nerviosa, va a servir como base en los modelos más sofisticados de activación de fibras mielínicas, ya que el inicio del PA depende, principalmente, de la dinámica iónica de la membrana celular.

El esquema eléctrico que representa el modelo de FH se puede observar en la FIGURA 7. Como se puede apreciar, las corrientes que van a hacer que se produzca el PA van a ser la corriente capacitiva de la membrana y las corrientes de los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y otros. Cada canal iónico queda representado por una conductancia que varía según el potencial de membrana y una tensión equivalente al potencial de equilibrio del ion correspondiente. En el momento en que se estimula la célula, si el estímulo es el suficiente, las compuertas de los canales iónicos empezarán a abrirse y cerrarse produciendo una entrada y salida de iones. Ese movimiento de iones se traduce en una serie de densidades de corriente iónicas que serán las causantes de la generación del PA. Según Frankenhaeuser y Huxley (1964), la entrada de corriente de  $\text{Na}^+$  es la corriente inicial responsable del incremento del potencial de membrana, mientras que la corriente de  $\text{K}^+$  y de los otros iones provocan una disminución del potencial de membrana hasta su potencial de reposo.



**FIGURA 7. Esquema eléctrico de la membrana celular de una célula nerviosa.  $E_{Na^+}$ ,  $E_{Na^+}$ ,  $E_{K^+}$  y  $E_{Lk}$  representan los potenciales de equilibrio de los iones  $Na^+$ ,  $K^+$  y otros iones, respectivamente.  $g_{Na^+}$ ,  $g_{Na^+}$ ,  $g_{K^+}$  y  $g_{Lk}$  son las conductancias de los canales iónicos.  $C_m$  representa la parte capacitiva de la membrana celular.  $V_{ext}$  es el potencial al que se encuentra el medio extracelular y  $V_{int}$  el del medio intracelular.**

Es importante destacar que este modelo reproduce la dinámica de membrana de una célula nerviosa que se encuentra a 22°C. Además, la estimulación no se produce mediante un campo eléctrico, sino mediante una corriente de estimulación que se inyecta directamente en la célula a través de la membrana celular con un microelectrodo.

### 2.2.2. Modelo de membrana de McIntyre y Grill (MG)

El modelo de McIntyre y Grill (MG) también predice el PA que se genera al estimular una célula nerviosa. Por tanto, no será posible ver cómo se propaga el PA por la fibra nerviosa miélnica, pero sí la dinámica de la membrana celular.

La diferencia del modelo de MG con respecto al modelo de FH es que la dinámica de la membrana que se ha utilizado es parecida a los resultados experimentales obtenidos de fibras motoras de mamífero que se encuentran a una temperatura de 37°C (Richardson y otros, 2000). En cambio, la dinámica que sigue el modelo de FH se aproxima más a los resultados experimentales obtenidos a partir de una fibra nerviosa del sapo *Xenopus Laevis* (Frankenhaeuser, 1964).

Teniendo esto en cuenta, el esquema eléctrico equivalente al modelo de MG es idéntico al del modelo de FH.

Al igual que en el modelo de membrana de FH, en este modelo la estimulación no se produce mediante un campo eléctrico, sino mediante una corriente de estimulación que se inyecta a través de la membrana celular con un microelectrodo.

### **2.3. Modelos de activación de fibras nerviosas mielínicas**

#### **2.3.1. Modelo de fibra de McNeal**

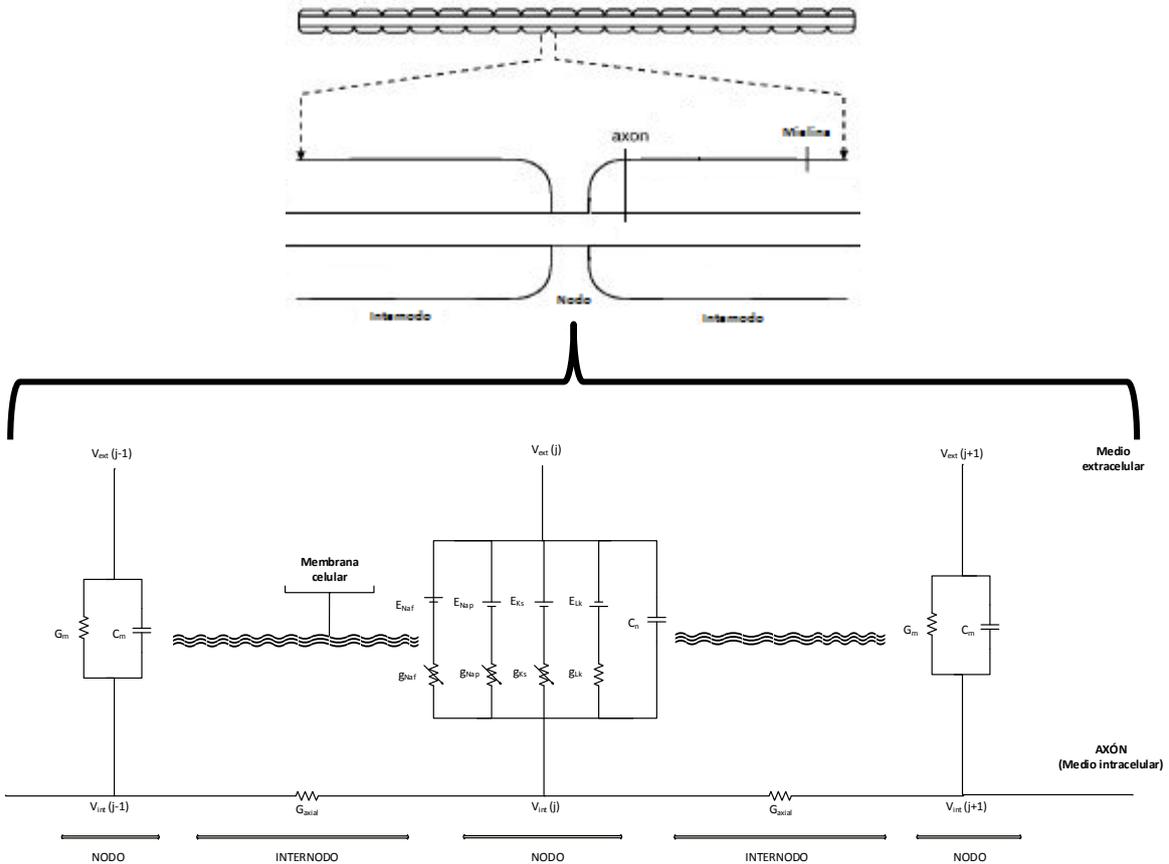
El modelo de McNeal es el primer modelo que permite computar el umbral de activación de una fibra nerviosa mielínica al estimularla con pulsos eléctricos de duración finita mediante electrodos que no están en contacto directo con la fibra (McNeal, 1976).

La red eléctrica equivalente a la fibra nerviosa mielínica en el modelo de McNeal es la que se muestra en la FIGURA 8. En este modelo, la dinámica de la membrana celular de los nodos sigue las ecuaciones del modelo de FH, así que se modelizan como si de una sola célula nerviosa se tratara. En cambio, los internodos, compuestos por una capa de mielina, se modelizan como una conductancia. Esto significa que el modelo asume que la capa de mielina actúa como un aislante perfecto. Esta suposición es errónea pues, la capa de mielina no es un aislante perfecto, sino que tiene fugas de corriente (McNeal, 1976). Pero se trata de una aproximación válida (McNeal, 1976) que permite simplificar el modelo.

Además de la suposición de que la mielina actúa como un aislante perfecto, cabe destacar que este modelo asume que (McNeal, 1976):

- Cuando la estimulación es subumbral, la conductancia de la membrana es constante en todos los nodos.
- Cuando la amplitud de la estimulación es muy cercana al potencial umbral (entre el 80-90% del potencial umbral), entonces la conductancia de la membrana es constante en todos los nodos excepto en aquel donde se excita, denominado nodo de excitación, que se modeliza con el modelo de FH.

Con todas estas suposiciones se entiende que no se va a poder ver cómo se propaga el PA, ya que sólo se producirá en el nodo de excitación. Pero va a ser un modelo muy útil para calcular cómo varía el umbral de activación en función del diámetro de la fibra, de la duración y de la amplitud del pulso.

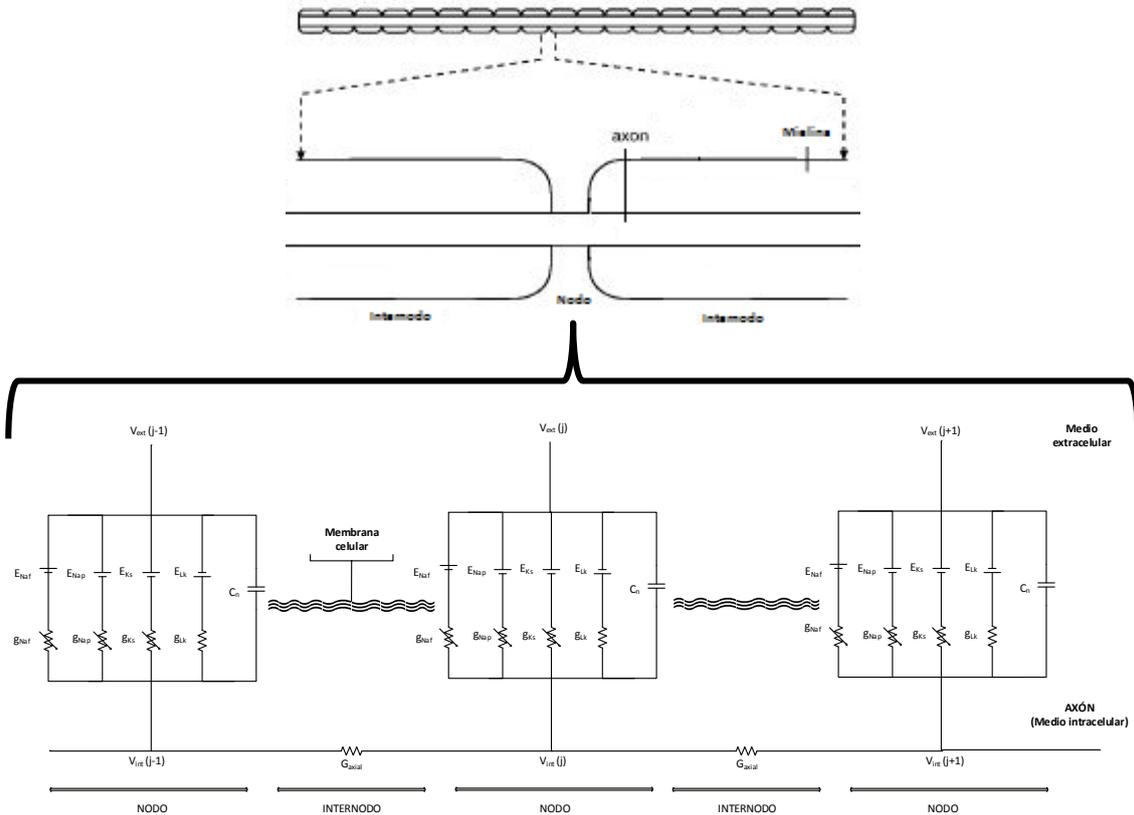


**FIGURA 8. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa mielínica según el modelo de McNeal.**

### 2.3.2. Modelo A de fibra de Richardson, McIntyre y Grill (RMG)

La primera versión del modelo de activación de fibras nerviosas de RMG (modelo A), también asume que la capa de mielina actúa como un aislante perfecto.

La diferencia con respecto al modelo de McNeal es que la dinámica de la membrana celular en los nodos sigue las ecuaciones del modelo de membrana de MG descrito anteriormente. Además, la conductancia en cada nodo es variable, por lo que se podrá observar la propagación del PA por la fibra y, por tanto, saber cuál es su velocidad de conducción. En la FIGURA 9 se muestra la red eléctrica equivalente al modelo A de RMG.



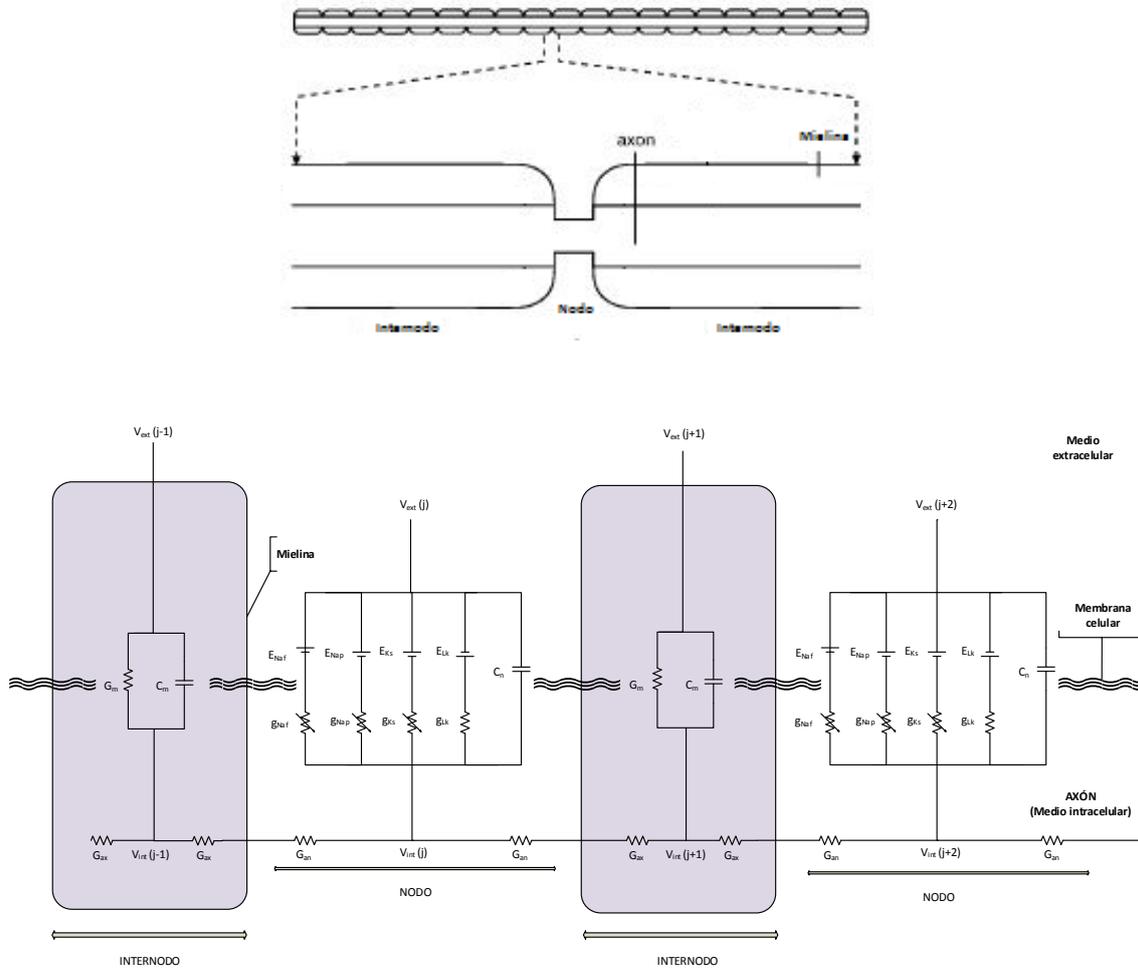
**FIGURA 9. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa mielínica según el modelo A de RMG.**

### 2.3.3. Modelo B de fibra de RMG

La suposición de que la capa de mielina es equivalente a un aislante perfecto es errónea (McNeal, 1976), tal y como se vio en el apartado 2.3.1 al describir el modelo de McNeal. Por este motivo, Richardson y otros (2000) establecieron una nueva versión del modelo A de RMG, donde la mielina se comporta como un aislante imperfecto. Este nuevo modelo es el que se conoce como el modelo B de RMG.

El modelo B de RMG modeliza la fibra nerviosa mielínica como un conjunto de compartimentos donde los nodos son representados por un compartimiento equivalente al modelo de membrana de McIntyre, y los internodos están compuestos por 10 compartimentos pasivos que representan la membrana celular como una conductancia en paralelo con una capacidad (Richardson y otros, 2000).

Con el objetivo de simplificar los cálculos y ver tan sólo el efecto de modelizar la mielina de forma distinta a como se hace en el modelo de McNeal o en el modelo A de RMG, se ha hecho una variación del modelo B de fibra de RMG. En vez de modelizar los internodos con 10 compartimentos pasivos, solamente un compartimiento representa el internodo. Por tanto, la red eléctrica equivalente a lo que se denominará modelo B de RMG modificado es el que se muestra en la FIGURA 10.

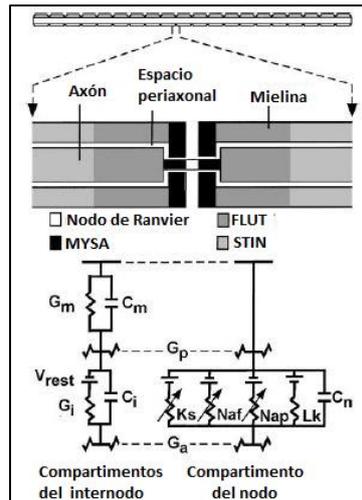


**FIGURA 10. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa miélica según el modelo B de RMG modificado.**

#### 2.3.4. Modelo C de fibra de RMG

Con el fin de conseguir que la capa de mielina tenga un comportamiento más realista, aparece una segunda versión del modelo A de RMG, el cual se denomina modelo C de RMG. Este nuevo modelo modeliza la mielina como un doble cable separado por el espacio periaxonal (Richardson y otros, 2000; McIntyre y otros, 2002).

En el modelo C de RMG, los nodos se representan según el modelo de membrana de McIntyre y cada internodo se modeliza como dos cables de 10 compartimentos repartidos en: 2 segmentos paranodales pegados a la mielina (MYSA), 2 segmentos paranodales más grandes (FLUT) y 6 segmentos internodales (STIN) (McIntyre y otros, 2002) (ver FIGURA 11). Por tanto, un internodo consta de un primer cable que representa el axolema, eléctricamente equivalente a una conductancia en paralelo con una capacidad, más otro cable, separado por el espacio periaxonal del anterior, que representa la capa de mielina, también eléctricamente equivalente a una conductancia en paralelo con una capacidad.



**FIGURA 11. Modelo de doble cable multi-compartimental de un axón de un mamífero (modelo C de RMG). Cada sección de internodo consiste en 2 segmentos paranodales pegados a la mielina (MYSA), 2 segmentos paranodales más grandes (FLUT) y 6 segmentos internodales (STIN). La dinámica de la membrana del nodo de Ranvier incluye corriente de  $\text{Na}^+$  rápida (Naf) y persistente (Nap), corriente de  $\text{K}^+$  lenta (Ks) y corriente de fuga (Lk) en paralelo con una capacidad ( $C_n$ ). Los segmentos internodales están representados por una estructura de cable doble de conductancias lineales con una representación explícita de la capa de mielina ( $G_m$  en paralelo con  $C_m$ ) y un axolema internodal ( $G_i$  en paralelo con  $C_i$ ) (McIntyre y otros, 2002).**

Con el objetivo de ver solamente cómo afecta una modelización más realista de la mielina al umbral de activación de una fibra nerviosa, se ha modificado el modelo planteado por McIntyre y otros (2002) para tener una versión más simple. De esta manera, cada internodo va a representarse como dos cables de un compartimento cada uno. Al igual que en el modelo C de RMG descrito, se tiene en cuenta el espacio periaxonal que separa el axolema de la capa de mielina. Para tener una idea del modelo que se ha implementado en MATLAB, en la FIGURA 12 se representa el circuito eléctrico equivalente a lo que se denominará modelo C de RMG modificado.

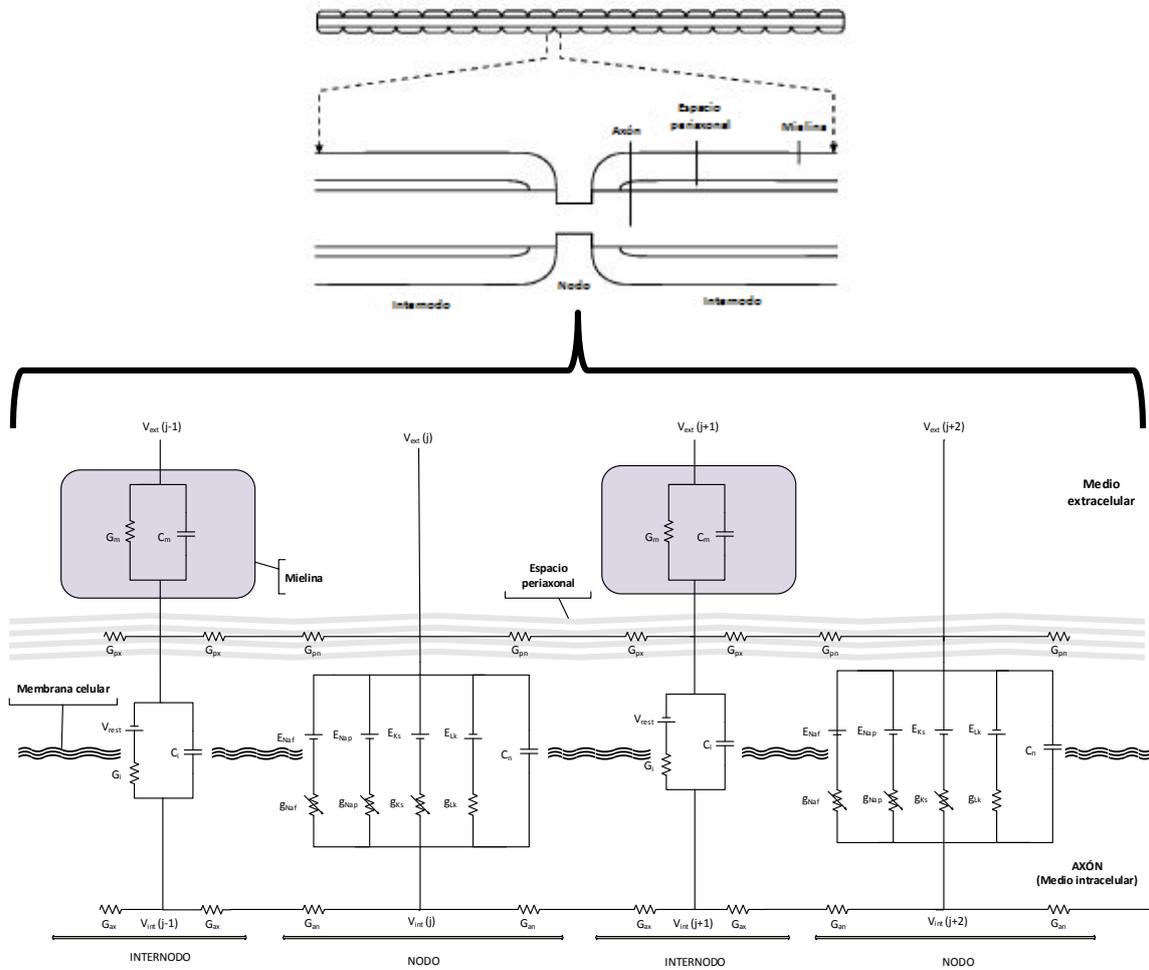


FIGURA 12. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa mielínica según el modelo C de RMG modificado.

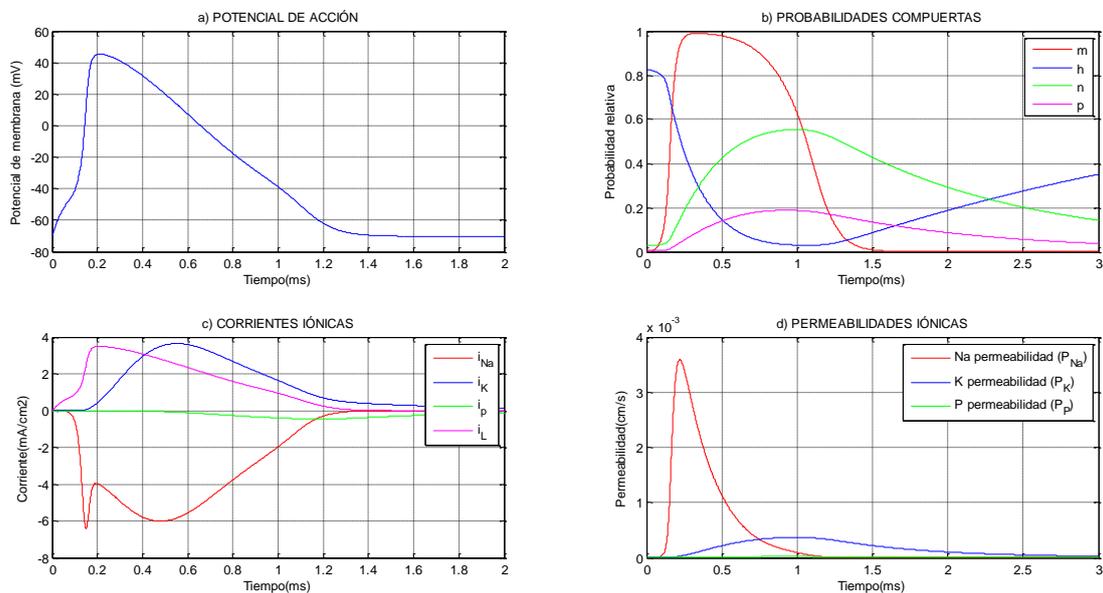
## CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Para obtener los resultados, cada uno de los modelos descritos anteriormente ha sido implementado en MATLAB. En el ANEXO (apartados A.1.-A.6.) se puede ver con detalle las ecuaciones que describen la dinámica del modelo, los valores de los parámetros, los valores iniciales de las variables y el código programado en MATLAB.

### 3.1. Modelos unicelulares de membrana

#### 3.1.1. Modelo de membrana de FH. Resultados

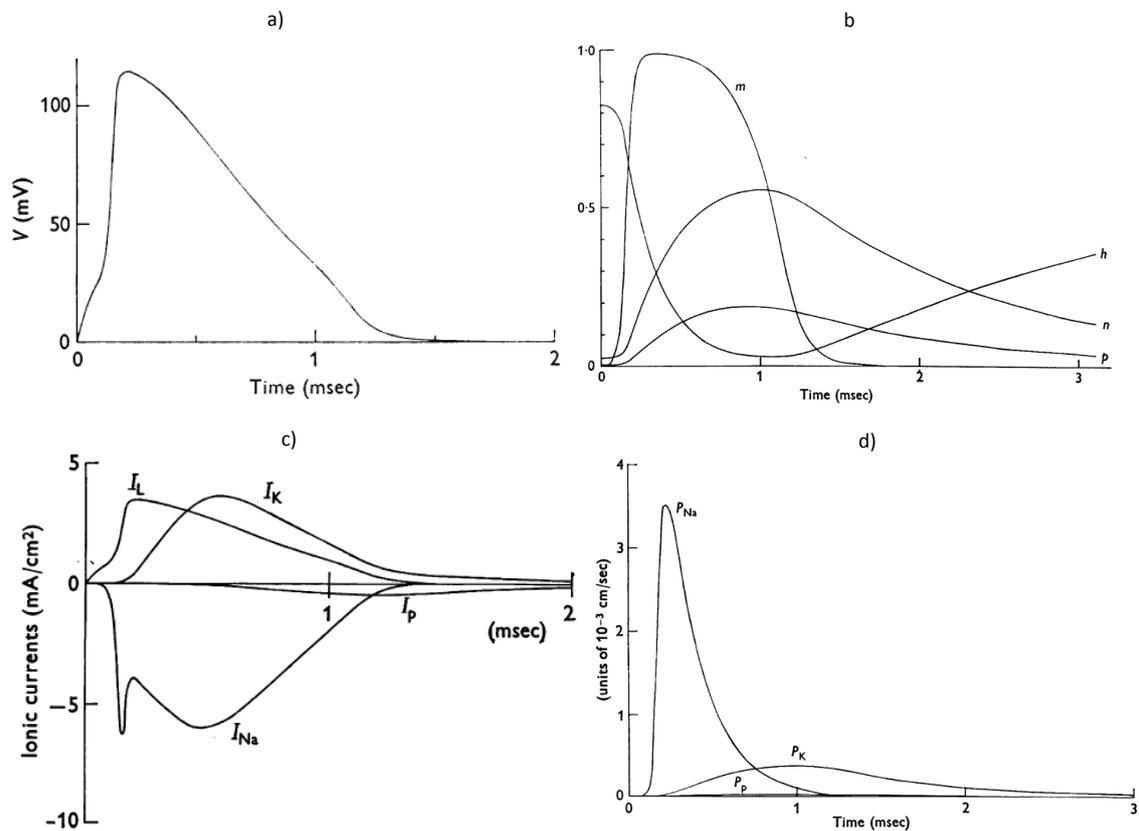
El PA que predice este modelo es el que se muestra en la FIGURA 13 (a). Lo que ocurre en los canales iónicos durante el PA se puede observar en la FIGURA 13 (b, c y d). Básicamente, a medida que el potencial de membrana aumenta, la permeabilidad del  $\text{Na}^+$  y la probabilidad de que la compuerta  $m$  esté abierta aumentan. De esta manera, la elevada corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  produce el disparo del PA. Luego, a medida que aumenta la corriente de salida del  $\text{K}^+$ , el potencial de membrana vuelve a su estado de reposo, concluyendo así el PA producido en la célula tras un estímulo externo.



**FIGURA 13. Resultados obtenidos con MATLAB. Representación de los parámetros que varían a lo largo del tiempo durante el potencial de acción con una  $I_{stim} = 1 \text{ mA/cm}^2$  de 0.12 ms de duración. a) Potencial de membrana relativo obtenido. b) Probabilidades de las puertas de los canales iónicos. c) Corrientes iónicas. d) Permeabilidad de los canales iónicos. Temperatura: 22.18°C.**

Para validar el modelo de FH implementado en MATLAB, se han comparado con algunos resultados reales obtenidos por Frankenhaeuser y Huxley (1964).

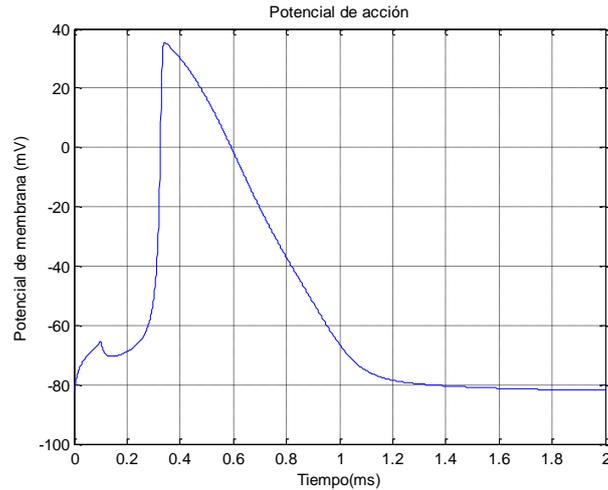
Como se puede observar en la FIGURA 14, los resultados obtenidos con MATLAB concuerdan totalmente con los resultados de Frankenhaeuser y Huxley (1964), por lo que el modelo está bien implementado.



**FIGURA 14. Resultados obtenidos por Frankenhaeuser y Huxley (1964). Representación de los parámetros que varían a lo largo del tiempo durante el potencial de acción con una  $I_{stim} = 1 \text{ mA/cm}^2$  de 0.12 ms de duración. a) Potencial de membrana relativo obtenido. b) Probabilidades de las puertas de los canales iónicos. c) Corrientes iónicas. d) Permeabilidad de los canales iónicos.**

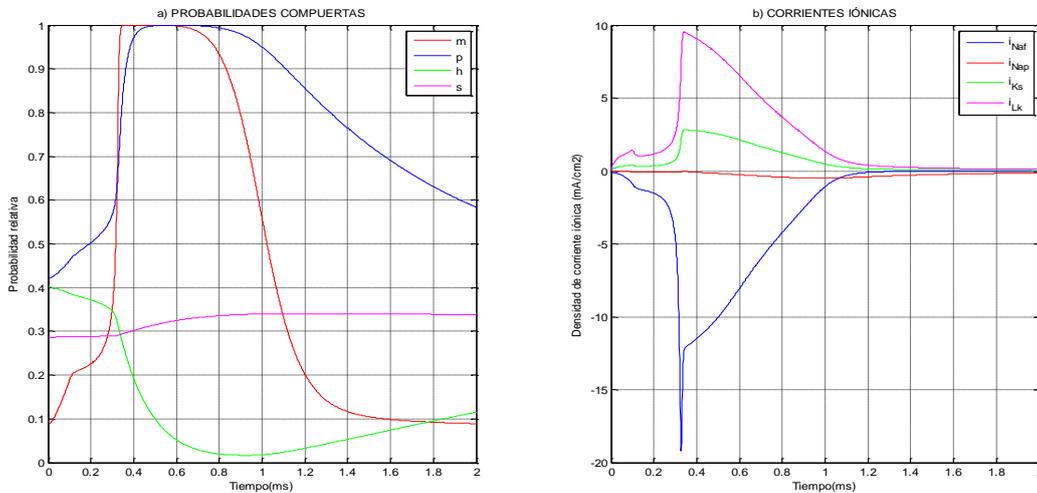
### 3.1.2. Modelo de membrana de MG. Resultados

El PA obtenido según el modelo de MG es el que se muestra en la FIGURA 15. A pesar de que tiene una forma muy similar al PA obtenido por el modelo de FH, existen diferencias entre ambos y, en el siguiente apartado se tomarán en cuenta para decidir qué modelo es el más adecuado para simular el comportamiento de la membrana de una célula nerviosa humana.



**FIGURA 15. Resultado obtenido de la implementación del modelo de MG en MATLAB. Corriente de estimulación  $I_{stim} = 1.2 \text{ mA/cm}^2$  con una duración de 0.1 ms. Temperatura: 37°C.**

Otros resultados interesantes de este modelo son la evolución temporal de las densidades de corriente iónica y probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (ver FIGURA 16 (a y b)).

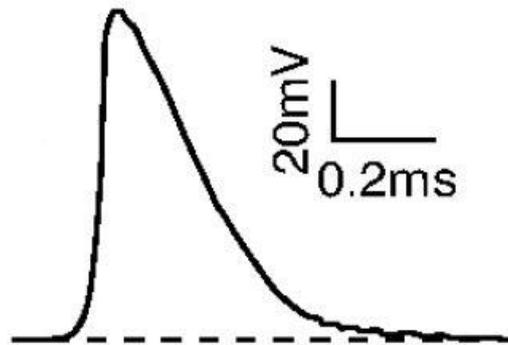


**FIGURA 16. Resultados obtenidos de la implementación del modelo de MG en MATLAB. a) Evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos durante el PA. b) Evolución temporal de las densidades de corriente iónicas durante el PA.**

Para validar el modelo de MG, se va a comparar los resultados anteriores con algunos resultados obtenidos por Richardson y otros (2000), ya que no ha sido posible conseguir los resultados de McIntyre y Grill (1998a; b).

En la FIGURA 17 se muestra el primer PA obtenido por Richardson y otros (2000) tras estimular una fibra nerviosa miélinica. Si comparamos este PA con el obtenido en la FIGURA 15, podemos

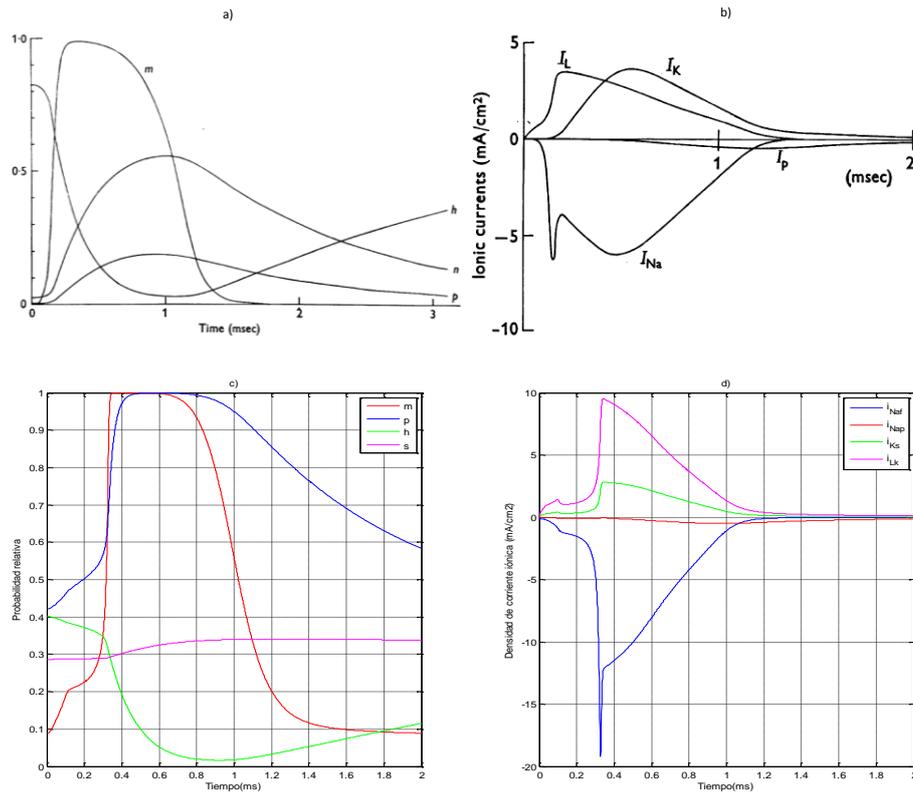
apreciar que la duración y la amplitud del PA son muy similares. Es evidente que no pueden ser iguales porque los modelos utilizados son ligeramente distintos. Así como el modelo de MG es un modelo de membrana, el modelo utilizado para sacar el PA de la FIGURA 17 tiene en cuenta la distancia entre el electrodo y la fibra, las dimensiones del nodo, etc.



**FIGURA 17. Resultado del primer PA obtenido por Richardson y otros (2000) al estimular una fibra nerviosa mielínicas. Corriente de estimulación supra umbral ( $>40 \mu A$ ) de 10 ms de duración, con una distancia electrodo-axón de 500  $\mu m$  y una fibra de 10  $\mu m$  de diámetro.**

Por otra parte, tampoco ha sido posible conseguir los resultados de la evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos ni la de las densidades de corrientes iónicas de McIntyre y Grill (1998a; b). Pero sí podemos compararlos con los obtenidos por Frankenhaeuser y Huxley (1964). Si observamos la FIGURA 18, vemos que ambos parámetros tienen una evolución temporal muy similar. Algunas diferencias entre ellos es que los valores iniciales de las probabilidades de las compuertas son diferentes entre ambos modelos y las densidades de corrientes son mucho mayores en el modelo de MG que en el modelo de FH. Estas diferencias se deben a que las ecuaciones utilizadas para el cálculo de las corrientes iónicas y las probabilidades de las compuertas son diferentes (ver apartados A.1. y A.2. del ANEXO). Por tanto, es lógico que se observen diferencias como las detectadas. Lo importante es que la evolución es muy similar pues, cuando el potencial de membrana empieza a cambiar, las probabilidades empiezan a variar hasta conseguir una alta entrada de corriente de  $Na^+$  en la célula que hace que se dispare un PA, que se compensa con una alta salida de corriente de  $K^+$  y otros iones que consiguen restaurar el potencial de membrana hasta su potencial de reposo.

En conclusión, podemos decir que el modelo de MG se ha implementado correctamente, pues se ha comparado los resultados obtenidos con MATLAB con resultados obtenidos por otros autores (Frankenhaeuser, 1964; Richardson y otros, 2000), y la dinámica que siguen las variables es similar.

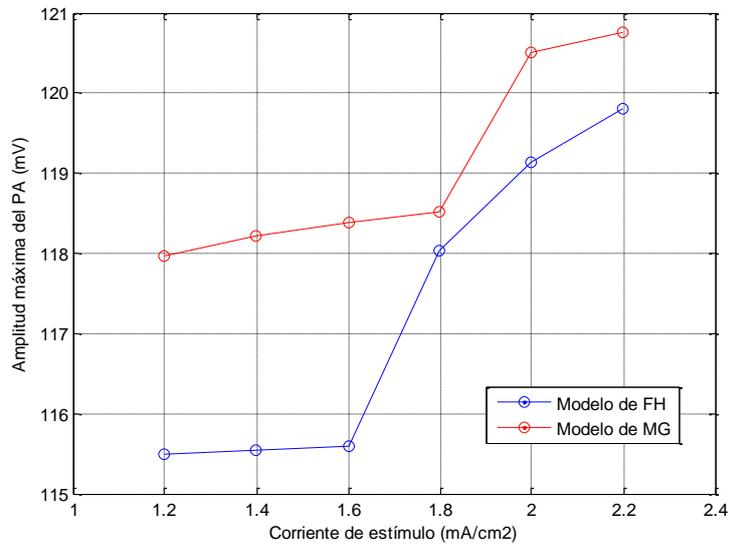


**FIGURA 18. Comparación entre los resultados obtenidos por Frankenhaeuser y Huxley (1964) (a y b) y los resultados obtenidos con la implementación del modelo de MG en MATLAB (c y d). La corriente de estimulación es un pulso cuadrado monofásico. En el modelo de FH  $I_{stim} = 1 \text{ mA/cm}^2$  con una duración de  $0.12 \text{ ms}$  y en el modelo de MG  $I_{stim} = 1.2 \text{ mA/cm}^2$  con una duración de  $0.1 \text{ ms}$ . a) Probabilidades de las compuertas iónicas durante el PA. Modelo de FH. b) Densidades de corriente iónicas durante el PA. Modelo de FH. c) Probabilidades de las compuertas iónicas durante el PA. Modelo de MG. d) Densidades de corriente iónicas durante el PA. Modelo de MG.**

### 3.1.3. Comparativa de los modelos unicelulares de membrana. Conclusiones

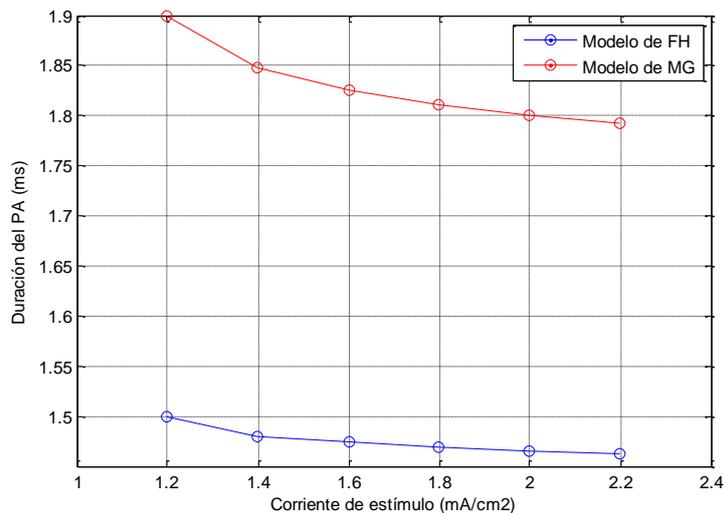
En este apartado se han visto dos modelos de membrana, el de FH y el de MG. Dado que el objetivo es diseñar un software para ver el efecto del campo eléctrico en la activación neuronal en humanos, tan sólo uno de ellos deberá utilizarse en el modelo de activación de fibras mielínicas. La manera de escoger entre un modelo u otro es comparando algunos parámetros del PA, como la amplitud máxima, la duración o la máxima pendiente.

En la FIGURA 19 se muestra la amplitud del PA en función de la amplitud de la corriente de estimulación en ambos modelos de membrana. En general, a medida que la corriente de estímulo aumenta, la amplitud máxima del PA también aumenta. La diferencia es que el modelo de MG genera un PA de mayor amplitud máxima que el modelo de FH. El elevado cambio de amplitud que se produce entre  $1.8$  y  $2 \text{ mA/cm}^2$  (en el caso del modelo de MG) y entre  $1.6$  y  $1.8 \text{ mA/cm}^2$  (en el modelo de FH) se debe a que la amplitud de la corriente de estímulo es tan elevada que la amplitud máxima del PA corresponde con la amplitud a la que se llega tras cesar el estímulo.



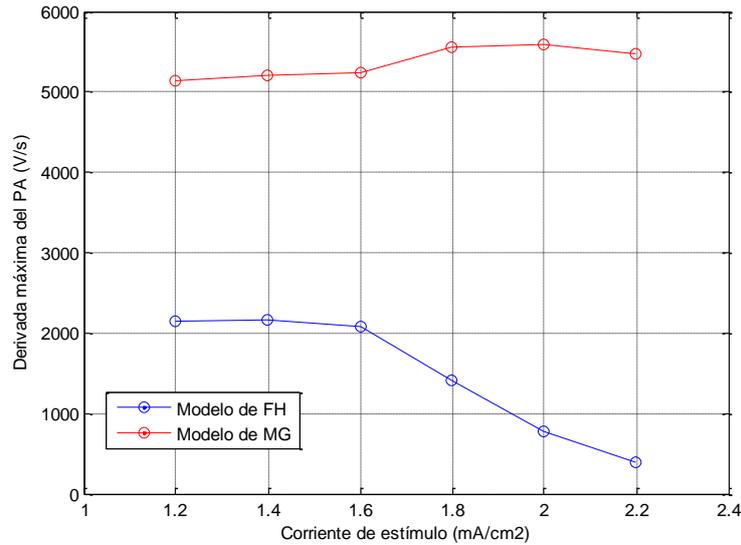
**FIGURA 19. Amplitud máxima del PA en función de la amplitud de la corriente de estímulo según el modelo de FH (línea azul) y el modelo de MG (línea roja).**

Otro parámetro importante a analizar es la duración del PA en función de la amplitud de la corriente de estímulo (ver FIGURA 20). En ambos modelos, al aumentar la corriente de estímulo, disminuye la duración del PA. La diferencia es que la duración del PA en el modelo de FH es menor que en el modelo de MG.



**FIGURA 20. Duración del PA en función de la amplitud de la corriente de estímulo según el modelo de FH (línea azul) y el modelo de MG (línea roja).**

Por último, se ha comparado la máxima pendiente del PA en función de la amplitud de la corriente de estímulo (ver FIGURA 21). En general, ambos modelos indican que a medida que la corriente de estímulo aumenta, la derivada máxima también aumenta. Pero, existe un punto a partir del cual la derivada máxima empieza a decrecer, y esto sucede porque en ese punto la corriente de estímulo es demasiado elevada. La diferencia entre ambos modelos es que, en el modelo de MG, la pendiente máxima también es mayor que en el caso del modelo de FH.



**FIGURA 21. Derivada o pendiente máxima del PA en función de la amplitud de la corriente de estímulo según el modelo de FH (línea azul) y el modelo de MG (línea roja).**

Si se estimula con un pulso monofásico cuadrado de  $1.2 \text{ mA/cm}^2$  de amplitud y  $0.1 \text{ ms}$  de duración, los parámetros del PA vistos en las figuras anteriores son los que se muestran en la TABLA 1.

Una vez estudiadas las diferencias y los parámetros del PA que presentan cada uno de los dos modelos, se concluye que el modelo de MG representa mejor el PA que se produce en una célula nerviosa humana, pues representa el PA que se produce en una célula nerviosa de mamífero a  $37^\circ\text{C}$ , lo cual podría ser equivalente a una célula humana a la temperatura corporal.

**TABLA 1. Parámetros del PA de los modelos de membrana ante un estímulo monofásico cuadrado de  $1.2 \text{ mA/cm}^2$  de amplitud y  $0.1 \text{ ms}$  de duración.**

	MODELO DE FH	MODELO DE MG
<b>Duración del PA (ms)</b>	1.5	1.95
<b>Amplitud del PA (mA)</b>	115.4	117.7
<b>Derivada máxima del PA (V/s)</b>	2147	5134

### **3.2. Modelos de activación de fibras nerviosas mielínicas**

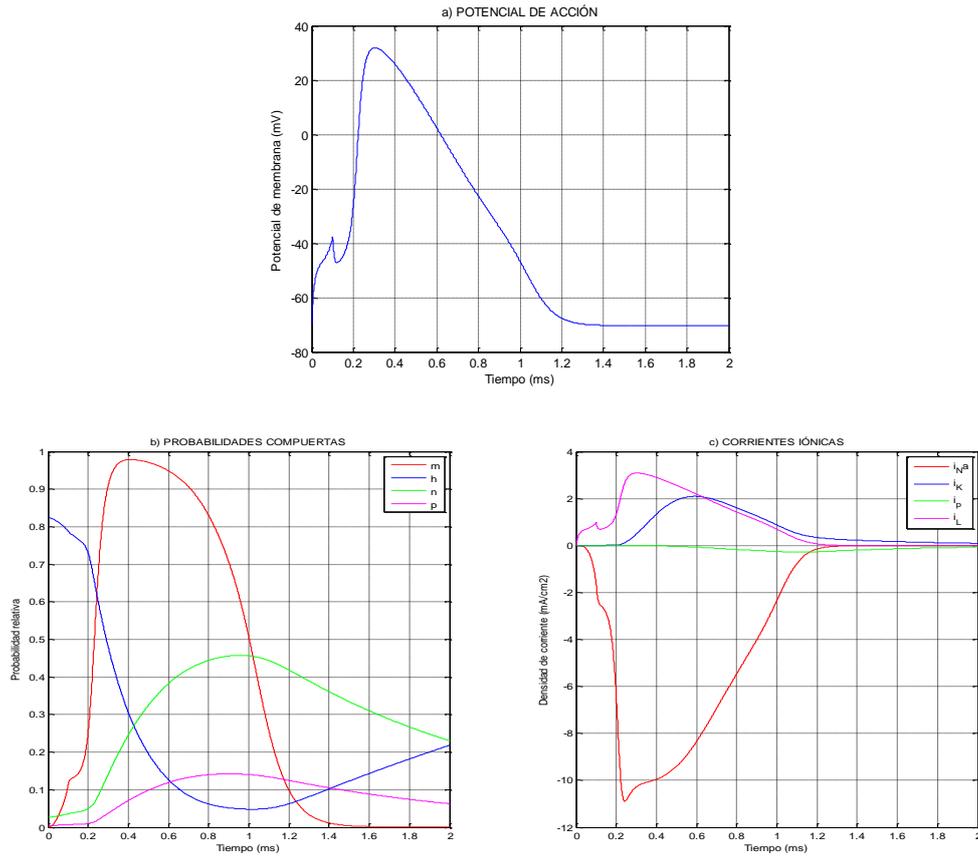
#### **3.2.1. Modelo de fibra de McNeal. Resultados**

El modelo de McNeal se basa en el modelo de membrana de FH. Aunque en el apartado anterior se concluyó que el modelo de membrana a usar en el modelo de activación sería el modelo de MG, se ha considerado relevante estudiar primero el modelo de McNeal. La razón es que este modelo de activación es muy simple y permite saber cómo afecta al PA el hecho de que se considere una fibra nerviosa en vez de una célula. Además, permite estudiar con detalle cómo es la forma del PA durante el tiempo en que se estimula la fibra en cada uno de los nodos de Ranvier antes de que se dispare un PA. Por tanto, se van a visualizar los resultados obtenidos con este modelo pero no se va a considerar su uso en el software de activación neuronal.

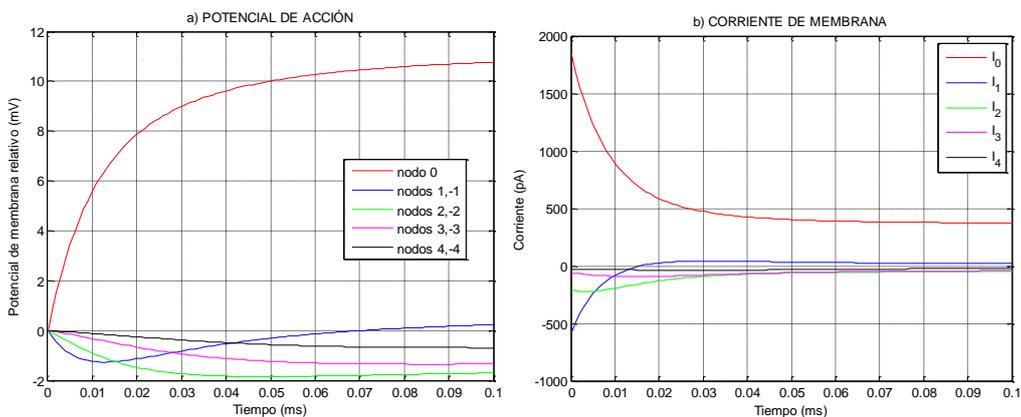
Así, centrándonos en los resultados, en la FIGURA 22 (a) se muestra el PA que se genera en el nodo de excitación según el modelo de McNeal. Como la dinámica de la membrana celular del nodo sigue las ecuaciones del modelo de FH, el PA tiene una amplitud y duración similar a dicho modelo. Pero, si observamos la FIGURA 22 (b y c), vemos que las densidades de corriente iónicas son mucho mayores. Hay que tener en cuenta que, con el modelo de McNeal, la estimulación es catódica, mediante un campo eléctrico externo, procedente de un electrodo monopolar (McNeal, 1976), por lo que es lógico que haya diferencias entre los modelos.

Como el modelo de McNeal surge de la necesidad de saber el umbral de activación de una fibra nerviosa, también se han obtenido los resultados sobre cómo evoluciona el PA cuando la estimulación es subumbral o cercana al valor umbral.

En la FIGURA 23 podemos ver lo que ocurre en el nodo de excitación y en los cuatro nodos adyacentes (tanto por la izquierda como por la derecha) cuando la estimulación es subumbral, es decir, cuando no es suficiente para que se dispare el PA. El potencial de membrana en el nodo de excitación, desde el inicio de la estimulación, se despolariza hasta un cierto valor, mientras que en los demás nodos, el potencial de membrana se va haciendo más negativo, es decir, se hiperpolarizan. En los nodos 1 y -1, el potencial se hiperpolariza al principio pero, al cabo de un cierto tiempo, se revierte dicho efecto hasta llegar a despolarizarse. Las corrientes de membrana (consideradas positivas cuando la corriente va del medio intracelular al medio extracelular), muestran que en el nodo de excitación hay una elevada entrada de corriente que es la que hace que el potencial de membrana se depolarice, mientras que en los demás nodos la corriente sale, lo cual provoca la hiperpolarización. En los nodos 1 y -1, al principio, la corriente es saliente, pero luego cambia y va disminuyendo. Esto explica cómo el potencial de membrana al principio se hiperpolariza pero acaba despolarizándose.

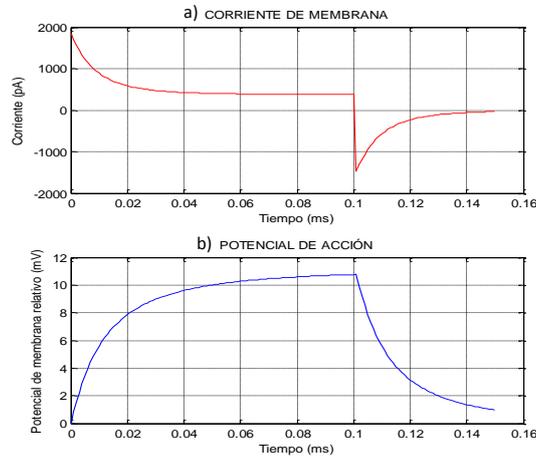


**FIGURA 22.** a) PA en el nodo de excitación que se produce al estimular la fibra nerviosa de forma catódica con un pulso cuadrado monofásico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -54 \text{ mV}$  (equivalente a una  $I_{stim} = -0.226 \text{ mA}$ ) de  $0.1 \text{ ms}$  de duración. El electrodo está situado a  $1 \text{ mm}$  de la fibra nerviosa. b) Evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos durante el PA. c) Evolución temporal de las densidades de corriente iónicas durante el PA.



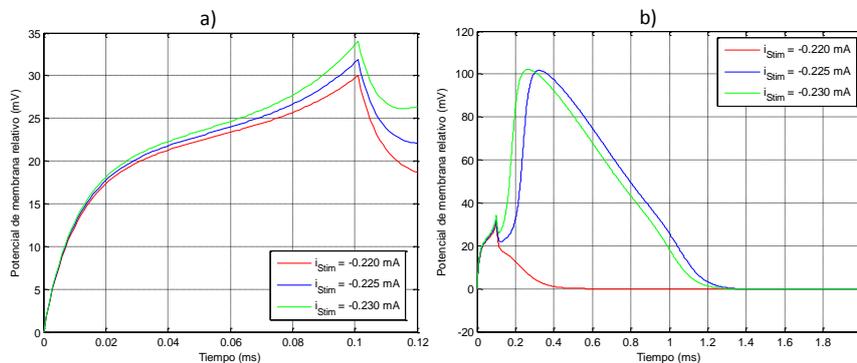
**FIGURA 23.** Resultados obtenidos con MATLAB. Estimulación subumbral sobre el nodo 0 con una  $I_{stim} = -0.1 \text{ mA/cm}^2$  de duración infinita y electrodo situado a  $1 \text{ mm}$  del nodo 0. Diámetro de la fibra:  $20 \text{ }\mu\text{m}$  y espacio internodal de  $2 \text{ mm}$ . a) Potencial de acción en cada uno de los 5 nodos computados. b) Corriente de membrana en cada uno de los nodos computados.

Si ampliamos el tiempo de visualización del potencial y las corrientes de membrana en el nodo de excitación, podemos observar lo que ocurre tras cesar el estímulo (ver FIGURA 24). Como el estímulo es subumbral, no se dispara el PA y, tanto el potencial como la corriente de membrana vuelven a su estado inicial.



**FIGURA 24. Resultados obtenidos con MATLAB. Estimulación subumbral sobre el nodo de excitación con una  $I_{stim} = -0.1 \text{ mA/cm}^2$  de duración  $0.1 \text{ ms}$  y electrodo situado a  $1 \text{ mm}$  del nodo de excitación. Diámetro de la fibra:  $20 \text{ }\mu\text{m}$  y espacio intermodal de  $2 \text{ mm}$ .  
a) Corriente de membrana en el nodo 0. b) Potencial de acción en el nodo de excitación.**

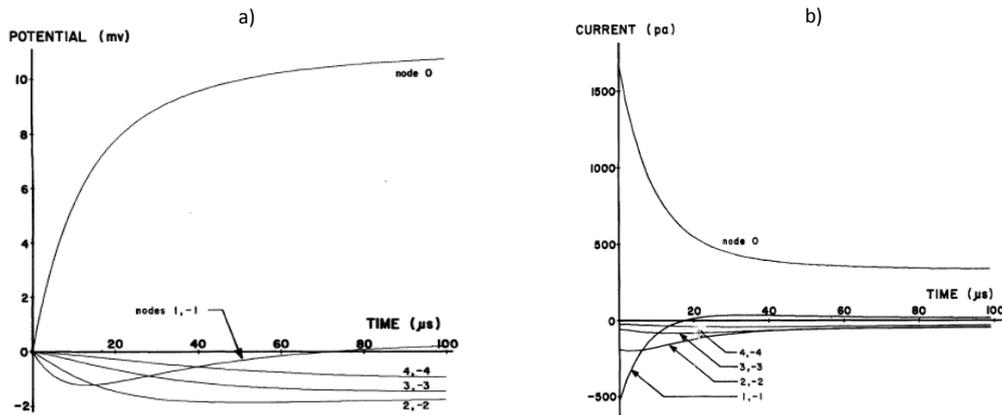
Por último, también es importante ver lo que ocurre cuando el estímulo se encuentra alrededor del umbral de excitación. En la FIGURA 25 (a) se aprecia que cuanto mayor sea la amplitud del estímulo con respecto al umbral de excitación, a mayor amplitud consigue llegar el potencial de membrana. En cualquier caso, se producirá un PA, pero con la diferencia de que la amplitud máxima a la que llegará y su duración será distinta, como se puede observar en la FIGURA 25 (b). Al mismo tiempo, si la excitación es subumbral, no se dispara el PA.



**FIGURA 25. Resultados obtenidos con MATLAB. a) Potencial de membrana anterior al potencial de acción en el nodo de excitación ante diferentes corrientes de estimulación cercanas a la corriente umbral ( $0.226 \text{ mA}$ ) con una duración de  $0.1 \text{ ms}$ . b) PA en el nodo de excitación ante diferentes corrientes de estimulación cercanas a la corriente umbral ( $0.226 \text{ mA}$ ).**

Para validar el modelo de McNeal implementado en MATLAB, se han comparado los resultados obtenidos, con los resultados de McNeal (1976).

En la FIGURA 26 se muestran los resultados de McNeal (1976) en el nodo de excitación al excitar una fibra nerviosa con un estímulo subumbral mediante un campo eléctrico generado por un electrodo monopolar situado a 1 mm de la fibra nerviosa. Si comparamos dichos resultados con los obtenidos con MATLAB, vemos que concuerdan, por lo que el modelo está bien implementado.



**FIGURA 26. Resultados obtenidos según McNeal (1976). Estimulación subumbral sobre el nodo 0 con una  $I_{stim} = -0.1 \text{ mA/cm}^2$  de duración infinita y electrodo situado a 1 mm del nodo 0. Diámetro de la fibra:  $20 \mu\text{m}$  y espacio intermodal de 2 mm. a) Potencial de acción en cada uno de los 5 nodos computados. b) Corriente de membrana en cada uno de los nodos computados.**

Otros resultados de McNeal (1976) son los que se muestran en la FIGURA 27 y la FIGURA 28. El comportamiento del potencial y la corriente de membrana al someter a la fibra nerviosa a un estímulo subumbral es el mismo que el obtenido con MATLAB. Además, el potencial de membrana anterior al PA frente a estímulos de diversas amplitudes también concuerda con lo obtenido con MATLAB. Por tanto, el modelo de McNeal está bien implementado en MATLAB.

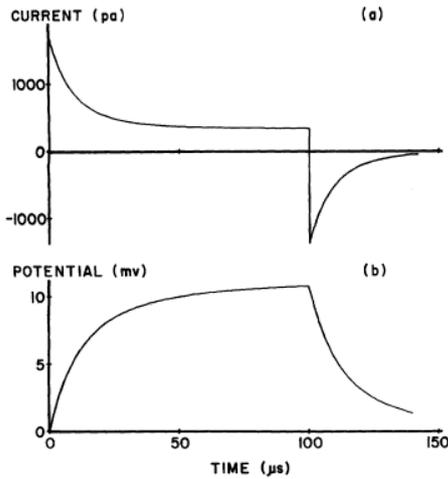


FIGURA 27. Resultados obtenidos según McNeal. Estimulación subumbral sobre el nodo 0 con una  $I_{stim} = -0.1 \text{ mA/cm}^2$  de duración 0.1 ms y electrodo situado a 1 mm del nodo de excitación. Diámetro de la fibra: 20 μm y espacio intermodal de 2 mm. a) Corriente de membrana en el nodo de excitación. b) Potencial de acción en el nodo de excitación.

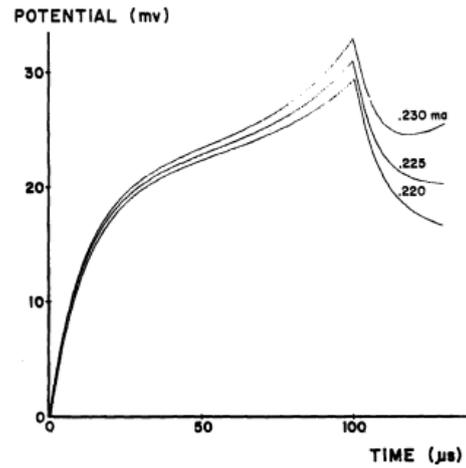
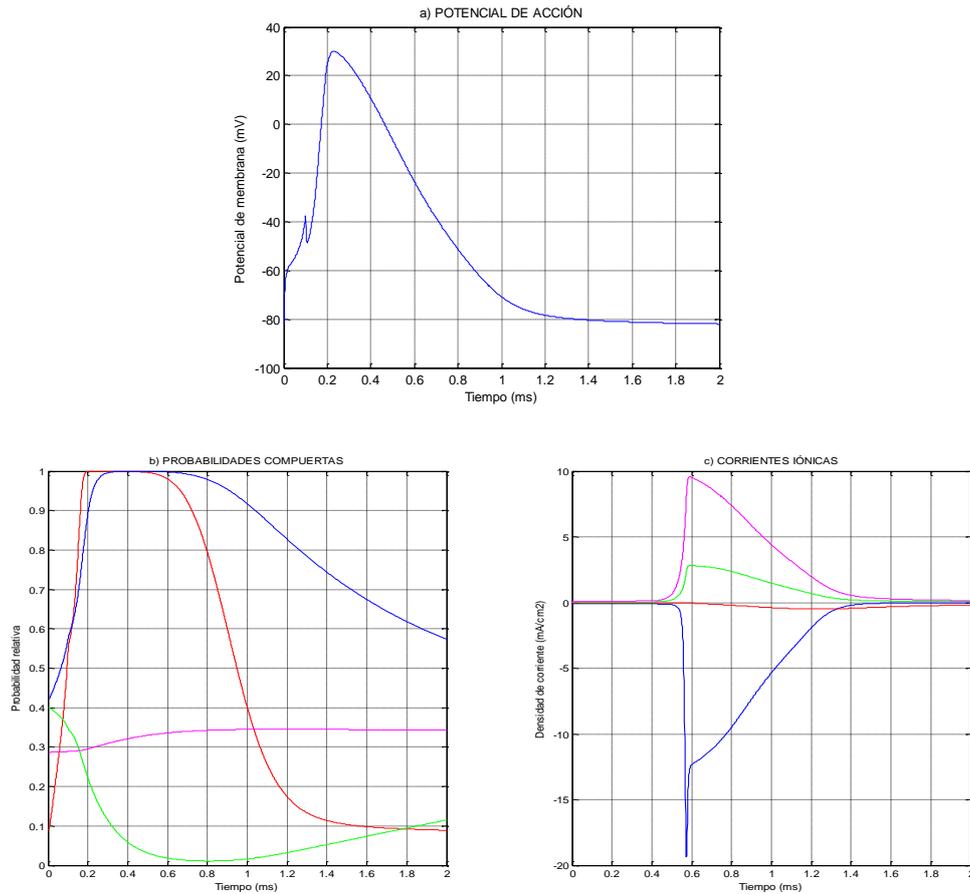


FIGURA 28. Resultados según McNeal (1976). Potencial de membrana anterior al potencial de acción en el nodo de excitación ante diferentes corrientes de estimulación cercanas a la corriente umbral (0.226 mA) con una duración de 0.1 ms.

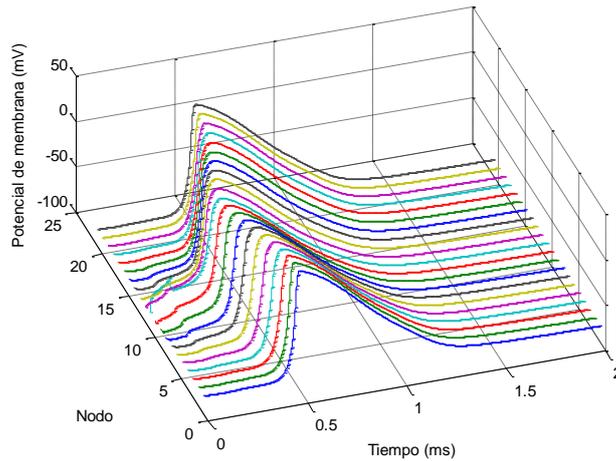
### 3.2.2. Modelo A de fibra de RMG. Resultados

El primer resultado obtenido es el que se muestra en la FIGURA 29. Se trata del PA que se genera al estimular una fibra nerviosa con un campo eléctrico externo. Además, se puede observar la evolución temporal que siguen las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos, así como las densidades de corriente iónicas durante el PA. Cabe esperar que, como la dinámica de la membrana celular de los nodos siguen las ecuaciones del modelo de membrana de MG, algunos parámetros del PA, como su duración o amplitud, difieran de los obtenidos en el modelo de McNeal.



**FIGURA 29. a) PA del nodo situado bajo el electrodo. b) Evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos durante el PA. c) Evolución temporal de las densidades de corriente iónicas durante el PA. El electrodo está situado a  $500 \mu\text{m}$  de una fibra nerviosa de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro, sobre un nodo. La estimulación se produce mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -43 \text{ mV}$  de  $0.1 \text{ ms}$  de duración.**

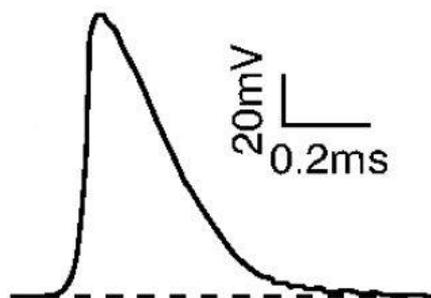
Para visualizar la propagación del PA por la fibra nerviosa, se han considerado 21 nodos de Ranvier. Además, se asume que el potencial en los extremos de la fibra es de  $0 \text{ mV}$ . En la FIGURA 30, se representa cómo el PA se propaga por cada nodo de la fibra tras estimularla mediante un campo eléctrico externo. Se puede apreciar que el inicio del PA se produce en el nodo más cercano al electrodo, que es el que se sitúa debajo del mismo.



**FIGURA 30.** Propagación 3D del PA obtenido con la implementación del modelo A de RMG en MATLAB. Estimulación mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 \text{ mV}$  de  $0.1 \text{ ms}$  de duración. El electrodo está situado en el centro de una fibra nerviosa de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro con 21 nodos y a una distancia de  $500 \mu\text{m}$ .

Para validar el modelo A de RMG implementado en MATLAB, se han comparado los resultados obtenidos, con los resultados de Richardson y otros (2000).

En este caso, Richardson y otros (2000) no muestran la evolución temporal de las corrientes iónicas ni la de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos, pero sí visualizan el PA que se genera en el nodo bajo el electrodo de estimulación (ver FIGURA 31).



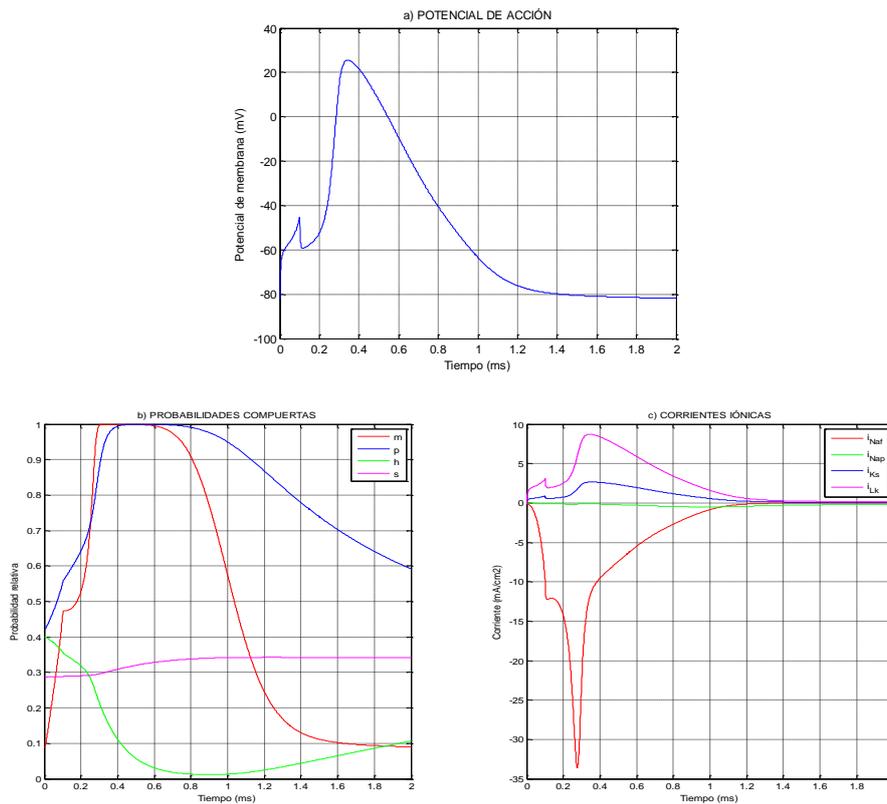
**FIGURA 31.** Resultado del primer PA obtenido por Richardson y otros (2000) al estimular una fibra nerviosa mielínica. Corriente de estimulación supra umbral ( $> | -40 | \mu\text{A}$ ) de  $0.1 \text{ ms}$  de duración, con una distancia electrodo-axón de  $500 \mu\text{m}$  y una fibra de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro.

Como se ha visto en el modelo de McNeal, la amplitud de la corriente o tensión de estimulación afecta a la amplitud máxima y duración del PA. Por eso, aunque los resultados obtenidos con MATLAB no son exactamente iguales a los obtenidos por Richardson y otros (2000), podemos decir que el modelo A de RMG está bien implementado.

### 3.2.3. Modelo B de fibra de RMG modificado. Resultados

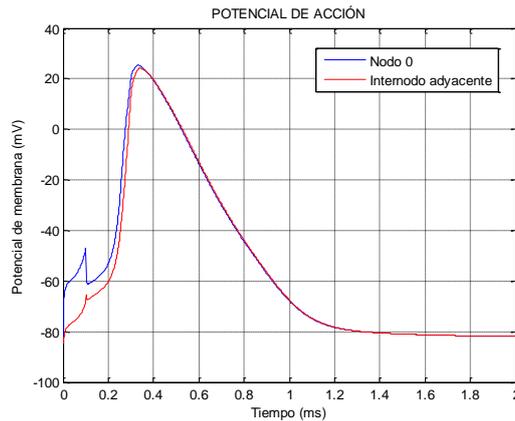
Tras implementar el modelo B de RMG modificado en MATLAB, se han obtenido una serie de resultados, que se muestran a continuación.

Los resultados obtenidos en la FIGURA 32 muestran que, como la dinámica de la membrana del nodo sigue las ecuaciones del modelo de membrana de MG, tanto los parámetros del PA, como la evolución temporal de las probabilidades de las compuertas y las densidades de corriente iónicas son muy similares a dicho modelo.



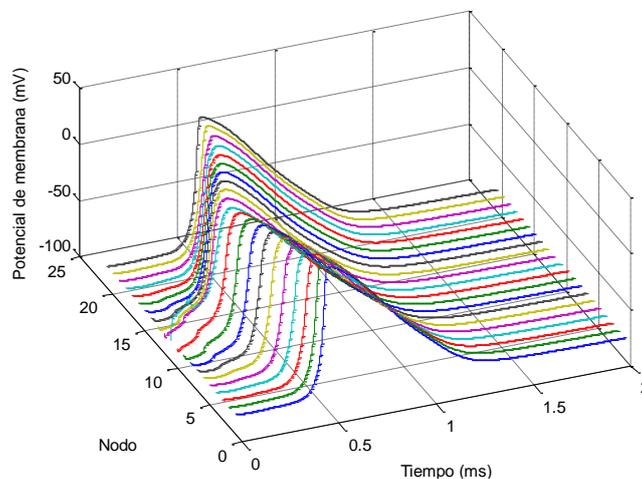
**FIGURA 32. a) PA del nodo situado bajo el electrodo. b) Evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos durante el PA. c) Evolución temporal de las densidades de corriente iónicas durante el PA. El electrodo está situado a  $500 \mu m$  de una fibra nerviosa de  $10 \mu m$  de diámetro, sobre un nodo. La estimulación se produce mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -43 mV$  de  $0.1 ms$  de duración.**

Por otro lado, también se ha visualizado cómo es el potencial de membrana cuando se propaga del nodo al primer internodo adyacente al mismo. Como se aprecia en la FIGURA 33, cuando el PA se propaga por el internodo, debido a que éste está modelizado como un circuito eléctrico totalmente pasivo, se mantiene la forma, pero empieza a atenuarse (la amplitud es menor) y se produce un tiempo después de que se inicie el PA en el nodo.



**FIGURA 33.** Propagación del PA del nodo al primer internodo adyacente a éste. El electrodo monopolar está situado a  $500 \mu\text{m}$  de una fibra nerviosa de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro, sobre el nodo. La estimulación se produce mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 \text{ mV}$  de  $0.1 \text{ ms}$  de duración.

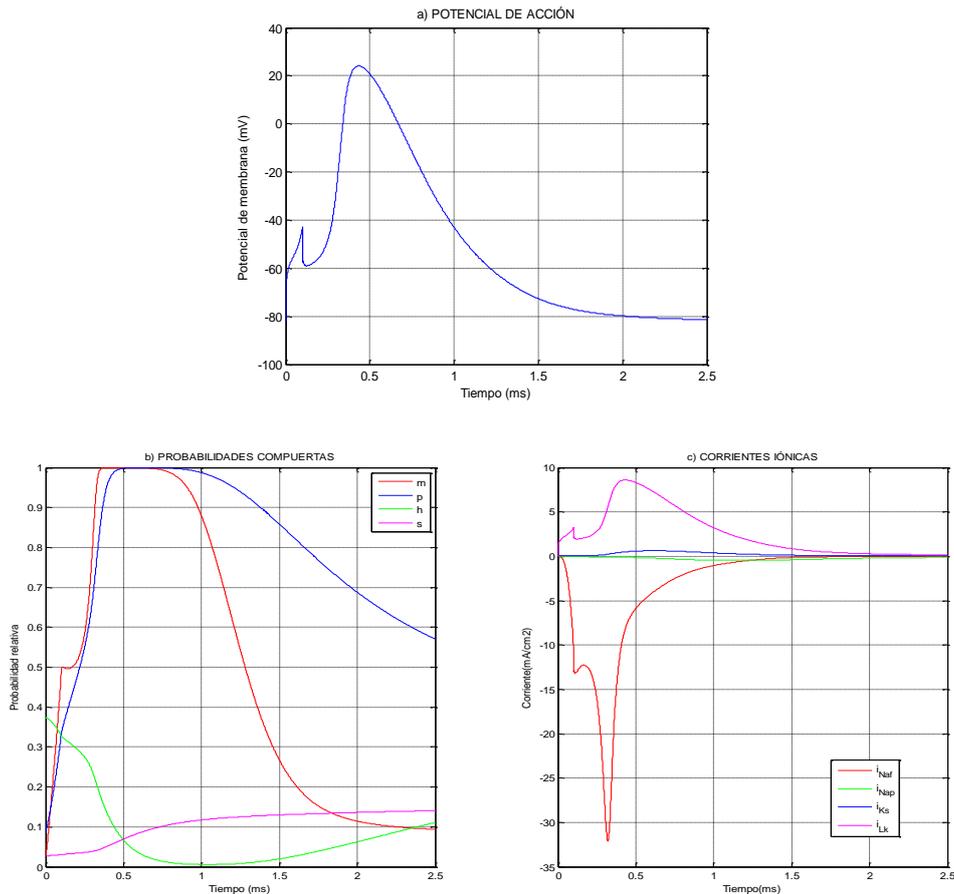
Por último, se ha obtenido la propagación del PA en 21 nodos de la fibra nerviosa (ver FIGURA 34). El efecto de modelizar la mielina como un circuito eléctrico pasivo, hace que la velocidad de conducción sea menor que en el modelo A de RMG. Este resultado tiene lógica, pues si la mielina no actúa como un aislante perfecto, entonces la señal eléctrica o información neurológica tarda más en propagarse.



**FIGURA 34.** Propagación 3D del PA obtenido con la implementación del modelo B de RMG modificado en MATLAB. Estimulación mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 \text{ mV}$  de  $0.1 \text{ ms}$  de duración. El electrodo está situado en el centro de una fibra nerviosa de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro con 21 nodos y a una distancia de  $500 \mu\text{m}$ .

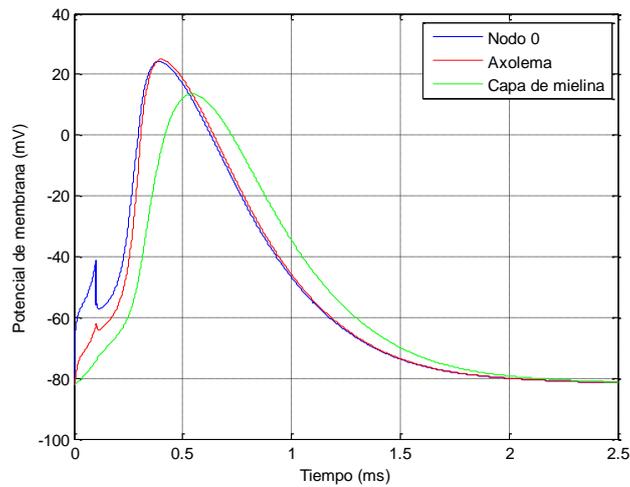
### 3.2.4. Modelo C de fibra de RMG modificado. Resultados

En la FIGURA 35 podemos ver el PA en el primer nodo, y la evolución temporal de las probabilidades de las compuertas y las densidades de corriente iónicas. En este modelo, el PA tiene una duración más elevada y la amplitud máxima es menor con respecto al modelo B de RMG modificado. Esto indica que modelizar la capa de mielina como un doble cable afecta a los parámetros del PA.



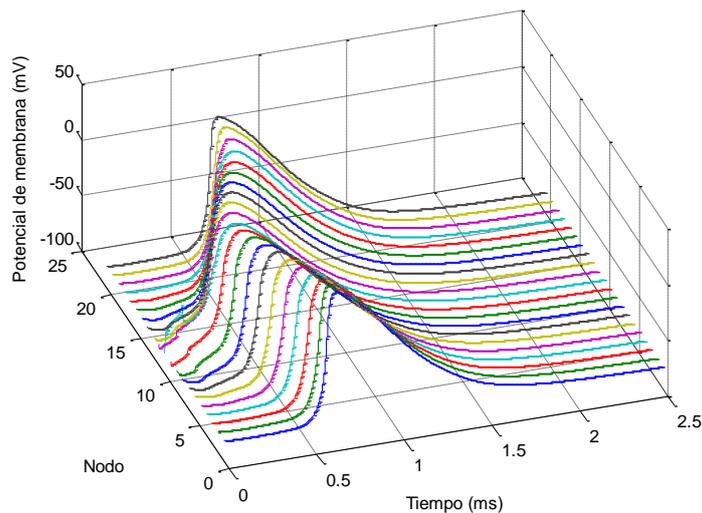
**FIGURA 35. a) PA del nodo situado bajo el electrodo. b) Evolución temporal de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos durante el PA. c) Evolución temporal de las densidades de corriente iónicas durante el PA. El electrodo está situado a  $500 \mu m$  de una fibra nerviosa de  $10 \mu m$  de diámetro, sobre un nodo. La estimulación se produce mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 mV$  de  $0.1 ms$  de duración.**

Otro resultado interesante es el que se muestra en la FIGURA 36. Cuando el PA se propaga al internodo adyacente, al estar modelizado como un doble cable separado por el espacio periaxonal, podemos ver dos potenciales de membrana, el del axolema y el de la mielina. En el axolema el potencial es muy similar en amplitud al potencial del nodo, pero cuando se propaga en la mielina el potencial de membrana queda más atenuado que en el caso del modelo B de RMG modificado.



**FIGURA 36.** Propagación del PA del nodo al primer internodo adyacente a éste. El electrodo monopolar está situado a  $500 \mu m$  de una fibra nerviosa de  $10 \mu m$  de diámetro, sobre el nodo. La estimulación se produce mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 mV$  de  $0.1 ms$  de duración.

Po último, en la FIGURA 37 se muestra la propagación del PA en 21 nodos de una fibra nerviosa de  $10 \mu m$  de diámetro. Se puede apreciar que, al modelizar el internodo como un doble cable, la velocidad de propagación es menor que en el modelo B de RMG modificado. Esto tiene sentido, pues el hecho de modelizarla de esta manera significa que hay más fugas de corriente por la mielina, por lo que su propagación es mucho más lenta.

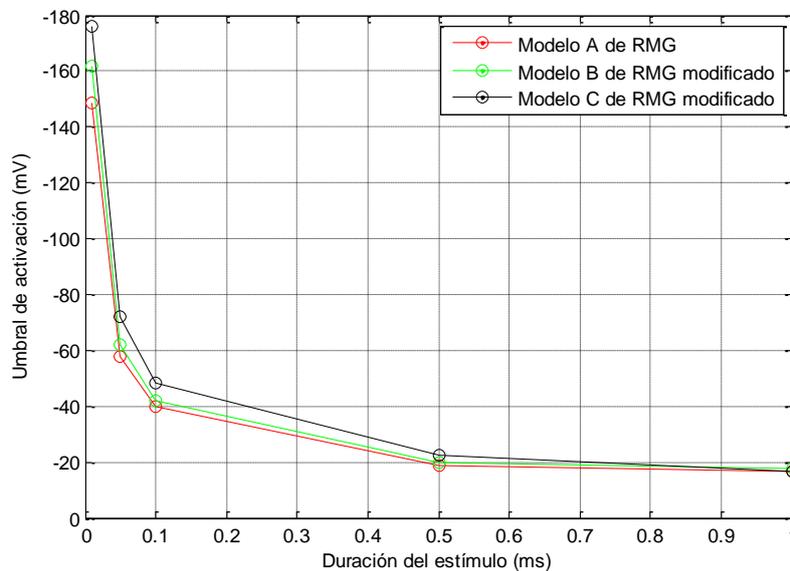


**FIGURA 37.** Propagación 3D del PA con la implementación del modelo C de RMG modificado en MATLAB. Estimulación mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico con un campo eléctrico externo de valor  $V_e = -50 mV$  de  $0.1 ms$  de duración. El electrodo está situado a  $500 \mu m$  sobre un nodo de una fibra nerviosa de  $10 \mu m$  de diámetro.

### 3.2.5. Comparativa de los modelos de activación de fibras nerviosas mielínicas. Conclusiones

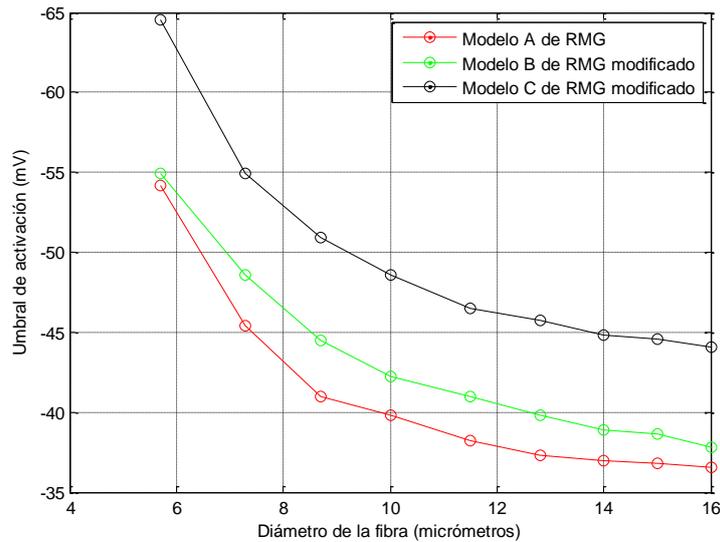
A lo largo de este apartado se han presentado y estudiado tres posibles modelos de activación de fibras mielínicas que podrían usarse en el software de activación neuronal. Como dicho software debe aproximarse lo máximo a la realidad, en este apartado se va a evaluar cuál de los tres modelos aporta mejores resultados.

Una primera comparación entre los tres modelos de activación de fibras mielínicas es la que se muestra en la FIGURA 38. En los tres casos, a medida que aumenta la duración del estímulo, el umbral de activación disminuye. Además, como es lógico, el modelo que tiene un umbral de activación mayor es el modelo C de RMG modificado, ya que es el que intenta reproducir eléctricamente toda la anatomía de una fibra mielínica. En cambio, el modelo más simple (modelo A de RMG) es el que tiene menor umbral de activación.



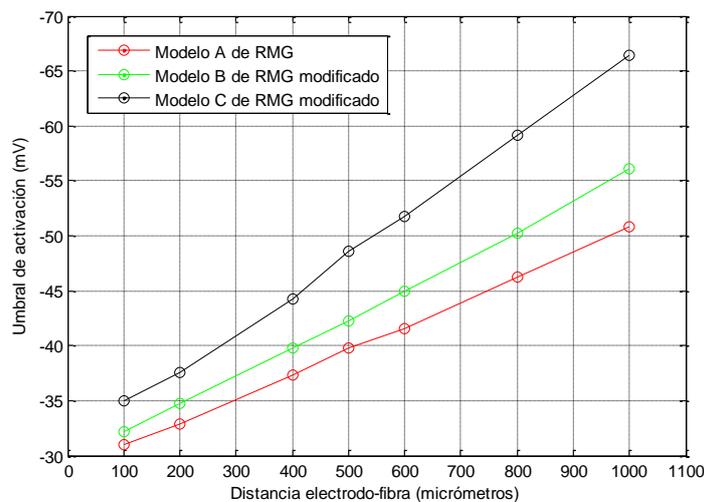
**FIGURA 38. Umbral de activación en función de la duración del pulso de estímulo con un electrodo monopolar posicionado a  $500 \mu\text{m}$  sobre un nodo de una fibra de  $10 \mu\text{m}$  de diámetro.**

Otra manera de comparar los modelos es observando cómo cambia el umbral de activación en función del diámetro de la fibra (ver FIGURA 39). En este caso, a medida que aumenta el diámetro de la fibra disminuye el umbral de activación. Tal y como ocurría en el caso anterior, el modelo C de RMG modificado es el que mayor umbral de activación tiene, en comparación con los otros dos. En el apartado A.7. del ANEXO se encuentran las dimensiones del tamaño de fibras nerviosas consideradas en los modelos de activación.



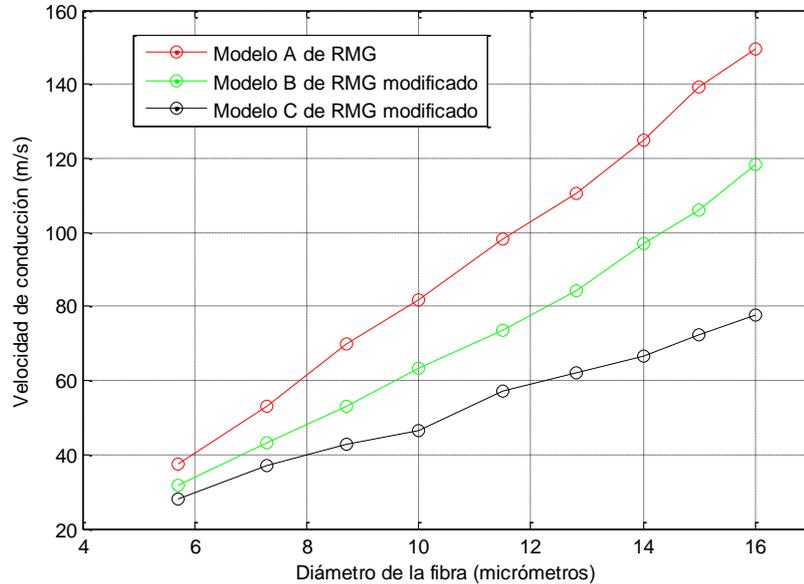
**FIGURA 39.** Umbral de activación en función del diámetro de la fibra nerviosa, estimulando con un electrodo monopolar posicionado a  $500 \mu\text{m}$  sobre un nodo de una fibra (pulso cuadrado monofásico de  $0.1 \text{ ms}$  de duración).

Otro efecto importante a evaluar en cada uno de los modelos es ver cómo afecta la distancia entre el electrodo y la fibra miélica. En los tres modelos, cuanto mayor es la distancia electrodo-fibra, mayor es el umbral de activación, tal y como se muestra en la FIGURA 40. Debido a que el modelo C de RMG modificado es el que modela la mielina con mayor fuga de corriente, el umbral necesario para activar las fibras miélicas es mayor que en los otros dos modelos. El modelo A de RMG, al ser el que modela la mielina como un aislante perfecto, es el que menor umbral de activación tiene.



**FIGURA 40.** Umbral de activación en función de la distancia electrodo-fibra, estimulando con un electrodo monopolar sobre un nodo de una fibra  $10 \mu\text{m}$  de diámetro, con un pulso cuadrado monofásico de  $0.1 \text{ ms}$  de duración.

Por último, debido a que estos modelos permiten visualizar la propagación del PA por la fibra, también se ha estudiado cómo afecta el diámetro de la fibra a la velocidad de propagación (ver FIGURA 41).



**FIGURA 41. Velocidad de propagación en función del diámetro de la fibra. Pulso de estimulación cuadrado, monofásico de 0.1 ms de duración y con una amplitud correspondiente al umbral de activación de cada tamaño de fibra. El electrodo está situado a 500  $\mu\text{m}$  de un nodo de la fibra nerviosa.**

Todas las comparaciones anteriores han permitido verificar que los resultados obtenidos de modelar la mielina de tres diferentes maneras tienen sentido. Pero para saber cuál de ellos utilizar en el software de activación neuronal, debemos saber cuál de los tres se aproxima mejor a la realidad.

En la TABLA 2 se muestran la duración y la amplitud del PA que se genera en cada uno de los tres modelos y la velocidad de propagación del PA.

En primer lugar, el modelo que menos se aproxima a la realidad es el modelo A de RMG, ya que considera que la mielina se comporta como un aislante perfecto y esa suposición es errónea, tal y como se vio en el modelo de fibra de McNeal. Por tanto, este modelo queda descartado.

En cuanto al modelo B de RMG modificado y el modelo C de RMG modificado, la única diferencia que existe entre ambos es que, éste último incluye el espacio periaxonal entre el axolema y la mielina. Según Richardson y otros (2000), el rango experimental de la velocidad de conducción de una fibra miélica de 10  $\mu\text{m}$  es de 47-63 m/s. Si observamos en la TABLA 2, vemos que el modelo B de RMG modificado es el que más se acerca a los resultados experimentales, aunque el modelo C de RMG tampoco se aleja mucho.

**TABLA 2. Parámetros del PA obtenido y su propagación por una fibra de 10  $\mu m$  de cada uno de los tres modelos de activación de fibras nerviosas. Pulso de estímulo cuadrado monofásico con una amplitud equivalente al umbral de activación de cada modelo (-40  $mV$  en el modelo A de RMG, -42.2  $mV$  en el modelo B de RMG modificado y -48.6  $mV$  en el modelo C de RMG modificado) de 0.1  $ms$  de duración. El electrodo se sitúa a 500  $\mu m$  de la fibra nerviosa mielínica.**

		MODELOS IMPLEMENTADOS EN MATLAB		
		MODELO A DE RMG	MODELO B DE RMG MODIFICADO	MODELO C DE RMG MODIFICADO
P A R Á M E T R O S	Duración del PA ( $ms$ )	2.1	2.1	3
	Amplitud del PA ( $mA$ )	111.7	107.6	106
	Velocidad de conducción ( $m/s$ )	81.6	63.2	46.4

Dado que, en general, el coste computacional es un factor importante en la implementación de un nuevo software, aunque el modelo C de RMG modificado es más realista, no aporta una gran diferencia con respecto a los resultados obtenidos con el modelo B de RMG modificado, por lo que, para el software de activación neuronal se hará uso del modelo B de RMG modificado.

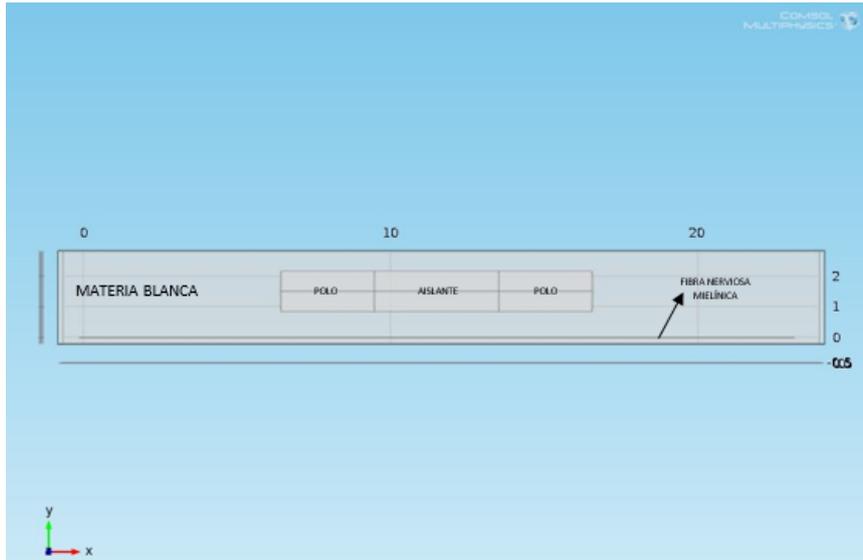
Que se haya escogido un modelo y no el otro no significa que no se pueda incluir en el software el modelo C de RMG modificado para dar un uso en el ámbito de la investigación, ya que es un modelo mucho más realista y que funciona correctamente.

### 3.3. Simulación 3D del efecto del campo eléctrico sobre la activación de una fibra nerviosa

Tras conocer el modelo de activación de fibra mielínica que se usará en el software de activación neuronal, en este apartado se van a mostrar los resultados del estudio del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal aplicando el modelo B de RMG, mediante el programa de simulación COMSOL Multiphysics, suministrado por la empresa Surgicen, S. L.

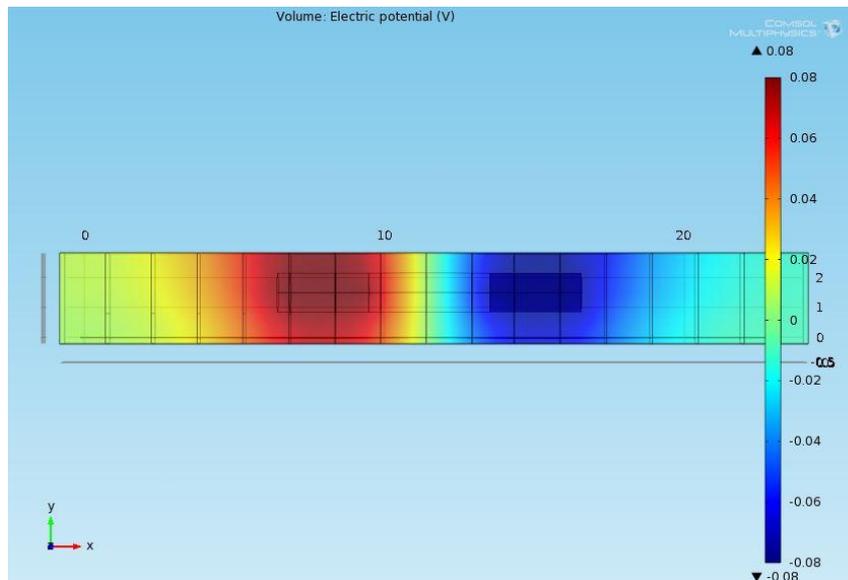
#### 3.3.1. Modelo de campo eléctrico en un medio isotrópico

En este primer modelo de campo eléctrico, se considera que el electrodo y la fibra se encuentran en un medio isotrópico, que se corresponde con el medio extracelular. Ya que los electrodos que se usan en la práctica real son de entre 4-8 polos, para conseguir más realismo, pero sin hacer más complejo el modelo, se ha modelizado un electrodo bipolar en vez de una fuente puntual o un electrodo monopolar. En la FIGURA 42 se muestra la geometría del modelo de campo eléctrico en un medio isotrópico. En el apartado A.8. del ANEXO se especifican el tamaño de cada objeto del modelo y sus propiedades eléctricas.



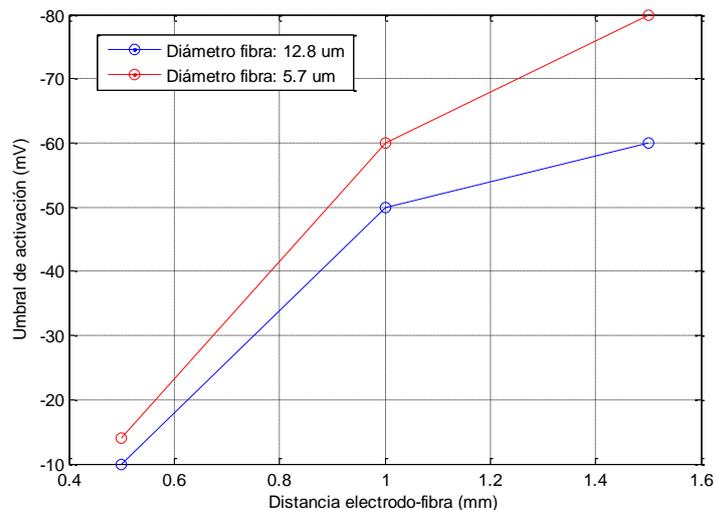
**FIGURA 42. Geometría del modelo de campo eléctrico en un medio isotrópico, con un electrodo bipolar situado a 1.5 mm de una fibra nerviosa mielínica con 21 nodos de Ranvier.**

Tras modelizar la geometría del modelo, se ha simulado la distribución del campo eléctrico sobre la fibra mielínica (ver FIGURA 43). En cuanto a las especificaciones usadas para la simulación, se ha aplicado las condiciones de frontera de Dirichlet y los potenciales en todos los objetos son nulos excepto en los polos, donde la tensión es un parámetro variable distinto de 0 para poder activar la fibra.



**FIGURA 43. Campo eléctrico resultante del modelo de campo eléctrico isotrópico al aplicar un potencial de 80 mV en un polo y -80 mV en el otro polo sobre una fibra nerviosa mielínica situada a 1 mm del electrodo bipolar.**

Como se ha visto en el capítulo, el umbral de activación depende del diámetro de fibra que se esté considerando. Pero es que, además, el umbral de activación también depende de la distancia que haya entre el electrodo y la fibra. Para mostrar que el modelo realizado en COMSOL Multiphysics funciona correctamente, se ha estudiado cómo varía el umbral de activación en una fibra de  $12.8 \mu\text{m}$  y una fibra de  $5.7 \mu\text{m}$  en función de la distancia entre el electrodo y la fibra nerviosa (ver FIGURA 44). La razón por la cual se han escogido esos dos tamaños de fibra es porque, como se comentó en la introducción, las fibras que transmiten el dolor, son las fibras de pequeño diámetro, mientras que las de elevado diámetro, son las que consiguen bloquear la sensación de dolor.



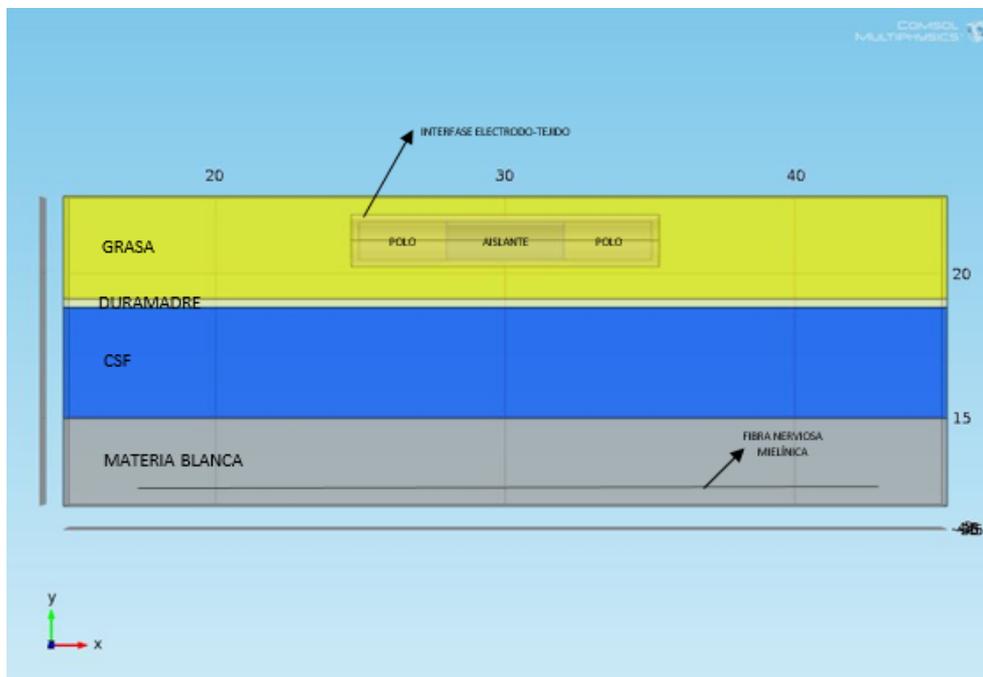
**FIGURA 44. Umbral de activación en función de la distancia electrodo-fibra en fibras de dos tamaños diferentes ( $12.8 \mu\text{m}$  y  $5.7 \mu\text{m}$ ) según el modelo de campo eléctrico isotrópico realizado.**

En la figura de arriba, se puede observar que los umbrales de activación se aproximan a los vistos al comparar los tres modelos de activación de fibras mielínicas. Hay que tener en cuenta que estos umbrales corresponden a las tensiones que hay que aplicar en los polos del electrodo (una tensión positiva en un polo y negativa en el polo contrario) para activar una fibra nerviosa. En cambio, en los modelos de activación de fibras mielínicas, los umbrales de activación corresponden a los potenciales externos que hay en cada compartimento de la fibra nerviosa. Por este motivo, los umbrales de activación que presentan los modelos de campo eléctrico realizados en COMSOL Multiphysics son mayores que los estudiados con los modelos de activación de fibras mielínicas. Además, el hecho de usar un electrodo bipolar en vez de una fuente puntual o un electrodo monopolar, también puede influir en los umbrales de activación resultantes.

A pesar de los buenos resultados que se obtiene con este modelo, no es muy realista, pues el espacio epidural en realidad es un medio anisotrópico y, por tanto, hay más tejidos que deberían considerarse.

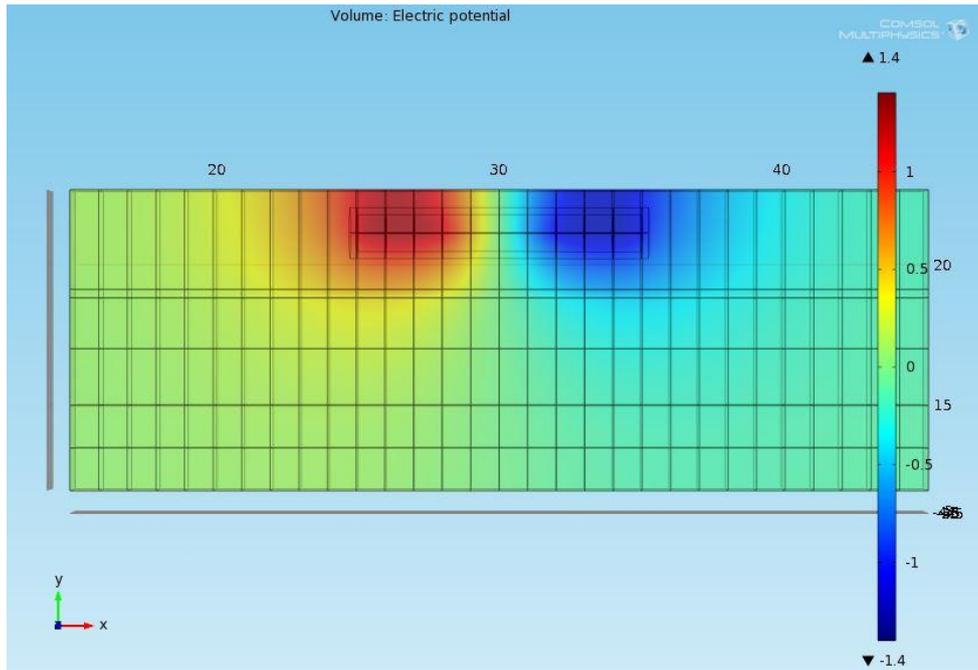
### 3.3.2. Modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico

Este modelo se ha realizado con el objetivo de aproximar más el modelo a la realidad. Por este motivo, en la geometría del modelo se han incluido cuatro tejidos diferentes: una capa grasa donde se sitúa el electrodo; la duramadre, que es el tejido que protege el sistema nervioso del medio externo; el fluido cerebroespinal (CSF); y la materia blanca, donde se encuentran las fibras nerviosas mielínicas (ver FIGURA 45). Además, la capa de materia blanca se ha modelizado como un medio anisotrópico eléctricamente, es decir, con diferente conductividad longitudinal y transversal. Y, por último, también se ha añadido la interfase electrodo-tejido que actúa como una impedancia a superar para poder activar una fibra nerviosa con el electrodo. Como en el modelo anterior, los valores de las conductividades de cada tejido y de la geometría de cada objeto considerado se encuentran en el apartado A.9 del ANEXO.



**FIGURA 45. Geometría del modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico. Cuatro tejidos diferentes han sido considerados en la modelización del espacio epidural: una capa grasa, la duramadre, el fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) y la materia blanca. El electrodo es bipolar y está situado a 2 mm de la duramadre. La fibra nerviosa se encuentra a 2.5 mm del CSF.**

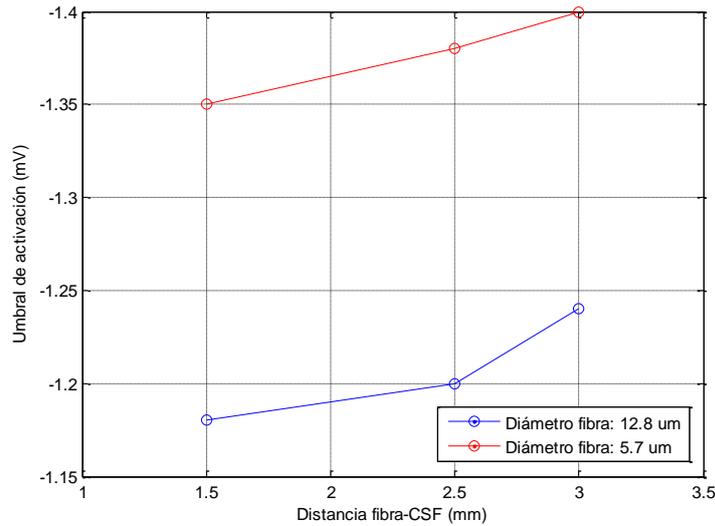
En la FIGURA 46 se muestra la distribución del campo eléctrico sobre una fibra nerviosa mielínica de 21 nodos en el medio anisotrópico descrito anteriormente en COMSOL Multiphysics. La superficie cuadrículada que se aprecia en dicha figura es resultado de tener que trocear los tejidos para generar objetos más pequeños y así poder aplicar un mallado más fino para que el programa resuelva correctamente el problema electroestático planteado.



**FIGURA 46. Campo eléctrico resultante del modelo de campo eléctrico anisotrópico al aplicar un potencial de 1.4 V en un polo y -1.4 V en el otro polo sobre una fibra nerviosa miélica situada a 2.5 mm del CSF.**

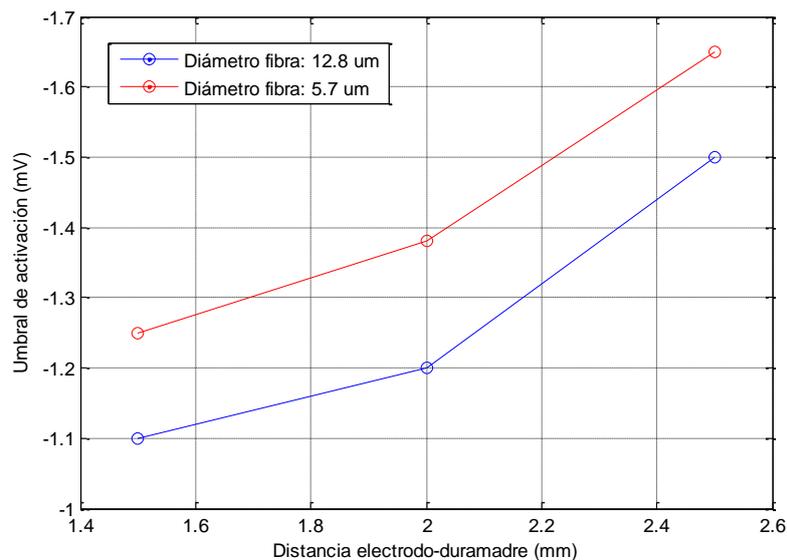
En este caso, ya que el modelo es más realista, el umbral de activación se puede ver afectado por estos tres parámetros: el diámetro de la fibra nerviosa a estimular, la distancia entre el electrodo y la duramadre y la distancia entre la fibra y el CSF.

En la FIGURA 47 se muestra la variación del umbral de activación en función de la distancia entre la fibra y el CSF. La característica más llamativa es que, el hecho de considerar un medio anisotrópico en vez de un medio isotrópico hace que los umbrales de activación sean del orden de voltios en vez de milivoltios, es decir, son mil veces mayores. Experimentalmente, el rango de tensiones que se aplican para paliar el dolor está entre 1 y 2.5 V (valores suministrados por Surgicen, S. L.), por lo que los valores obtenidos en la simulación tienen sentido. Por otra parte, se observa que, a medida que la distancia fibra-CSF aumenta, el umbral de activación también lo hace y, esto también concuerda con lo visto en los modelos de activación de fibras nerviosas miélicas.



**FIGURA 47. Umbral de activación en función de la distancia electrodo-duramadre en fibras de dos tamaños diferentes (12.8  $\mu\text{m}$  y 5.7  $\mu\text{m}$ ) según el modelo de campo eléctrico anisotrópico realizado.**

En la FIGURA 48, se muestra cómo afecta la distancia entre el electrodo y la duramadre al umbral de activación. Se puede ver que, a medida que aumenta dicha distancia, mayor es el umbral necesario para activar una fibra nerviosa mielínica. Según los modelos de activación de fibras, esto tiene sentido y los umbrales de activación se encuentran dentro del rango experimental también. Por tanto, el modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico funciona correctamente.



**FIGURA 48. Umbral de activación en función de la distancia electrodo-duramadre en fibras de dos tamaños diferentes (12.8  $\mu\text{m}$  y 5.7  $\mu\text{m}$ ) según el modelo de campo eléctrico isotrópico realizado.**

Si comparamos los dos modelos de campo eléctrico vistos, vemos que, el modelo isotrópico requiere un coste computacional menor por ser más simple, pero los umbrales de activación obtenidos no son los que se aplican en la práctica real. En cambio, el modelo anisotrópico, aunque es más complejo por considerar varios tejidos de diferentes conductividades y es más costoso computacionalmente, da como resultado umbrales de activación que se encuentran dentro del rango experimental clínico. Por tanto, para el software de activación neuronal se utilizará el modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico.

Se ha llegado a la conclusión de que el modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico realizado en COMSOL Multiphysics da resultados coherentes y están dentro de los rangos experimentales. Pero hay un parámetro que se encuentra por debajo del valor esperado: el ratio entre el umbral de activación de una fibra de pequeño diámetro y una fibra grande. Experimentalmente se espera que el ratio sea de 1.4 (valor suministrado por Surgicen S.L.), pero, según los resultados obtenidos del modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico junto con el modelo B de fibra de RMG modificado, ese ratio es, más o menos de 1.2. Esto significa que aún se debe mejorar el modelo para hacerlo más realista y trabajar con valores que se manejan en la práctica diaria.

## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES**

El dolor crónico es una enfermedad que cada vez afecta a más personas a nivel mundial. Los tratamientos farmacológicos, tras un tiempo, dejan de hacer efecto y los pacientes vuelven a sentir dolor. Esto afecta a la vida diaria del paciente pues, el tener un dolor constante que impide realizar tareas diarias puede provocar un decaimiento de su estado de ánimo, una mala calidad de vida e incluso la imposibilidad de poder trabajar, lo que produce un aumento del gasto económico de un país.

Afortunadamente, existe la alternativa de la EME, un tratamiento mínimamente invasivo que se basa en estimular eléctricamente las fibras nerviosas adecuadas de la médula espinal para aliviar el dolor. A pesar de que esta técnica mejora mucho la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico de origen neuropático, todavía existen factores que afectan a la eficiencia y eficacia de la neuroestimulación medular. Por eso, el objetivo de este trabajo ha sido el de diseñar y desarrollar un software que permita simular el efecto de aplicar un campo eléctrico para la excitación o activación neuronal.

Para ello, en primer lugar, se ha desarrollado un modelo de activación de fibras nerviosas mielínicas. Primero, se ha llegado a la conclusión que el modelo de membrana en el que se debe basar el modelo de activación de fibras es el modelo de MG. La razón por la cual se ha escogido este modelo de membrana es porque es un modelo que simula la dinámica eléctrica de una célula de mamífero que se encuentra a 37°C. Estas características son más similares a las células humanas por lo que, para que el software se aproxime lo máximo posible a la realidad, el modelo de membrana de FH, aunque funciona correctamente, ha sido descartado para esta aplicación. Después, se han evaluado tres modelos de activación de fibras nerviosas. El primer modelo de activación, el modelo A de RMG, es un modelo simple que considera que la mielina actúa como un aislante perfecto. Esta suposición simplifica mucho los cálculos, pero no se aproxima a la realidad, pues en la mielina se producen fugas de corriente. Una mejora de este modelo es el modelo B de RMG modificado, que tiene en cuenta las capas de mielina que hay en los internodos y, además, se modelizan como compartimentos eléctricamente pasivos, por lo que la mielina actúa como un aislante imperfecto, lo cual es más realista. Y el modelo C de RMG modificado, además de considerar la mielina, consigue aproximarse de manera más precisa a la anatomía real de una fibra nerviosa mielínica, por lo que se aproxima mucho más a la realidad. Tras analizar los resultados obtenidos en cada uno de los modelos de activación de fibras nerviosas mielínicas, se ha visto que los modelos B y C de RMG modificados son los que tienen una velocidad de propagación que se encuentran prácticamente dentro del rango experimental de una fibra de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro. Por tanto, aunque se ha comentado que el modelo C de RMG modificado es más realista que el modelo B de RMG modificado, para el software de activación neuronal se ha escogido el modelo B de RMG modificado, pues éste es

computacionalmente menos costoso y no se han visto diferencias significativas entre ambos modelos para esta aplicación.

Una vez se ha analizado y obtenido el modelo de activación de fibras nerviosas mielínicas, se han modelizado dos medios extracelulares, con el programa COMSOL Multiphysics, en los que se podría encontrar una fibra nerviosa: un medio isotrópico y uno anisotrópico.

Evidentemente, en esta aplicación, un medio isotrópico correspondería con un caso ideal, lo cual no se aproxima a la realidad. Por este motivo, en los resultados se ha visto que los valores de campo eléctrico necesarios para estimular y excitar a una fibra nerviosa son muy bajos al rango clínico. En cambio, con el medio anisotrópico, al considerarse los tejidos que se encuentran en el espacio epidural (como la grasa, la duramadre, el CSF y la materia blanca), con sus respectivas dimensiones y propiedades eléctricas, el campo eléctrico necesario para activar una fibra nerviosa crece y se sitúa dentro del rango clínico.

En resumen, se ha llegado a la conclusión que, para que el software de activación neuronal represente de manera fiel el comportamiento eléctrico y el medio en el que se encuentra una fibra nerviosa mielínica de la médula espinal de un ser humano, se va a utilizar el modelo B de activación de fibras nerviosas mielínicas de RMG junto con el modelo de campo eléctrico en un medio anisotrópico. Aunque también se tiene en cuenta que esta fusión de modelos debe mejorarse, pues el ratio entre el umbral de dolor y el umbral de percepción es de 1.2, valor que se encuentra por debajo del 1.4 esperado.

## REFERENCIAS

- Abejón, D., Camacho, M., Pérez-Cajaraville, J., Ortego, R., del Pozo, R., & del Saz, J. (2009). Effect of posture on spinal cord stimulation in patients with chronic pain syndromes: analysis of energy requirements in different postures. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 56(5), 292-298.
- Barolat, G. (2007). Spinal Cord Stimulation for chronic pain management, Implantacion techniques. En G. Barolat, *Interventional Spine Techniques* (págs. 341-350). Elsevier Publishe.
- E.S.O., b. 4. (9 de Enero de 2015). *Proyecto Bio-CHC*. Recuperado el 28 de Junio de 2016, de El tejido nervioso: <http://cardezca.blogspot.com.es/2015/01/el-tejido-nervioso-sus-funciones-son.html>
- Epstein, L., & Palmieri, M. (2012). Managing chronic pain with Spinal Cord Stimulation. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 79, 123-132.
- Ferrero Loma-Orsorio, J. (10 de Noviembre de 2014). TEMA 10. *Propagación del potencial de acción en fibras nerviosas*. Valencia, Valencia, España.
- Ferrero Loma-Orsorio, J. (7 de septiembre de 2014). TEMA 3. Conducción a través de los canales iónicos. *Bioelectricidad*. Valencia, Valencia, España.
- Frankenhaeuser, B. &. (1964). The action potential in the myelinated nerve fibre of xenopus laevis as computed on the basis of voltage clamp data. *J. Physiol.*, 302-315.
- Guan, Y. (2012). Spinal Cord Stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action. *Current Pain and Headache Reports*, 16, 217-225.
- Holsheimer, J., den Boer, J., Struijk, J., & Rozeboom, A. (1994). MR assessment of the normal position of the spinal cord in the spinal canal. *AJNR Am J Neuroradiol* , 951-959.
- Kumar, K., & Syed, R. (2013). Cost-effectiveness of Spinal Cord Stimulation therapy in managment of chronic pain. *Pain Medicine*, 14(11), 1631-1649.
- Kumar, K., Taylor, R., Jacques, L., Eldabe, S., Meglio, M., Molet, J., . . . North, R. (2007). Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicenter randomised controlled trial in patients with failed surgery syndrome. *Pain*, 179-188.
- McIntyre, C., Richardson, A., & Grill, W. (2002). Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J. Nuerophysiol.*, 87, 995-1006.
- McNeal, D. (Julio de 1976). Analysis of a Model for excitation of mielinated nerve. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-23(4), 329-337.
- Meyerson, B., & Linderoth, B. (2006). Mode of action of Spinal Cord Stimulation in neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage*, 31(4), 6-12.
- Ministerio de sanidad, s. s. (20 de 3 de 2015). *Portal estadístico*. Recuperado el 28 de Junio de 2016, de Consulta interactiva del SNS: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico.aspx>

- Molnar, G., Panken C., & Kelley K. (2010). Effects of spinal cord movement and position changes on neural activation patterns during spinal cord stimulation. *American Academy of Pain Medicine*, (págs. 3-6). San Antonio.
- Nanster. (22 de Marzo de 2016). *Biología*. Recuperado el 28 de Junio de 2016, de Tema 6: Neurohistología: <http://biologoapuntes.nanster.es/page/2/>
- NIH: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. (6 de Mayo de 2016). *MedlinePlus. Información de salud para usted*. Recuperado el 1 de Junio de 2016, de Dolor crónico: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/chronicpain.html>
- Oakley, J., & Prager, J. (2002). Spinal Cord Stimulation. Mechanisms of action. *Spine*, 27(22), 2574-2583.
- Oakley, J., Prager, J., Krames, E., Weiner, R., Stamatou, J., & Bradley, K. (2004). Variability of contact impedance over time in spinal cord stimulation. *American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ASSFN) Meeting*, (págs. 1-3). Cleveland, Ohio.
- Richardson, A., McIntyre, C., & Grill, W. (2000). Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: influence of the myelin sheath. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 438-446.
- Schade, C. M., Schultz, D., Tamayo, N., Balasubramanian, S., & Panken, E. (2009). Automatic adaptation of spinal cord stimulation (SCS) intensity in response to posture changes. *North American Neuromodulation Society. 13th Annual Meeting*.
- Shealy, C., Mortimer, J., & Reswick, J. (1967). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth. Analog.*, 46(4), 489-91.
- Smits, H., Kleef, M., Holsheimer, J., & Joosten, E. (2013). Experimental Spinal Cord Stimulation and neuropathic pain: mechanism of action, technical aspects and effectiveness. *Pain Practice*, 13(2), 154-168.
- The free dictionary*. (2012). Recuperado el 1 de Junio de 2016, de Gate-control theory: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/gate-control+theory>
- Tracey, I., & Bushnell, M. (2009). How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? . *J. Pain*, 1113-20.
- Van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anesthesia*, 13-18.
- Yearwood, T., Hershey, B., Bradley, K., & Lee, D. (2010). Pulse width programming in Spinal Cord Stimulation: a clinical study. *Pain Physician*, 13, 321-335.
- Young Hoon, J. (2012). Spinal Cord Stimulation in pain management: a review. *J. Pain*, 25(3), 143-150.





UNIVERSITAT  
POLITÀCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCOLA TÈCNICA  
SUPERIOR ENGINYERS  
INDUSTRIALS VALÈNCIA



DOCUMENTO

# PRESUPUESTO



TRABAJO FIN DE GRADO

**DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SOFTWARE PARA LA  
SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVACIÓN  
NEURONAL**

CARMEN SOLANES GALBIS

CURSO 2015-16



## PRESUPUESTO

En este documento se va a desglosar el coste total estimado para la elaboración de un nuevo software de uso clínico propuesto en este trabajo fin de grado (TFG) para la titulación de Ingeniero Biomédico. Los costes que se van a tener en cuenta son: el coste del personal o mano de obra, el coste del software y el coste del hardware.

### 1. Coste de personal

El personal que ha intervenido para la elaboración del software clínico propuesto en este TFG se compone de un Ingeniero Biomédico. Para el cálculo del coste se ha tenido en cuenta que un ingeniero biomédico, según el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de la Comunidad Valenciana (COIICV), cobra 40€/hora y que, la cuota patronal es el 37.45% del coste imputable.

Así, teniendo en cuenta los datos que se muestran en la TABLA 3, el coste total del personal es de **dieciséis mil cuatrocientos noventa y cuatro euros (16494€)**.

**TABLA 3. Datos del cálculo del coste del personal que ha intervenido en la elaboración del nuevo software clínico.**

Perfil	Justificación y tareas a realizar	Nº horas	Coste unitario	Coste imputable (sin cuota patronal)	Cuota patronal	Coste imputable total
Ingeniero Biomédico	Diseño, desarrollo y validación del software clínico	300	1	12000 €	4494 €	16494 €
<b>TOTAL</b>						<b>16494 €</b>

## 2. Coste de software

En este apartado se desglosa el coste de las licencias de los softwares utilizados para la elaboración del TFG. A continuación, se describen con detalle qué softwares se han utilizado y para qué han servido:

- **MATLAB 2009:** se ha utilizado para obtener la solución de los sistemas de ecuaciones diferenciales que se han planteado en cada uno de los modelos matemáticos de activación de fibras nerviosas. Así, cada modelo se ha implementado con un código de programación propio de MATLAB.
- **COMSOL Multiphysics con el módulo eléctrico AC/DC:** su uso se ha basado en la realización de simulaciones de campo eléctrico.
- **MICROSOFT OFFICE 2013 versión hogar y estudiantes:** en este paquete se ha hecho uso del programa Microsoft Word 2013 para la redacción de la memoria del TFG y del programa Microsoft PowerPoint 2013 para la realización de las diapositivas de la presentación del TFG.
- **MICROSOFT VISIO 2013:** este programa se ha utilizado para la creación de los esquemas eléctricos que se han mostrado en algunos capítulos del documento MEMORIA del TFG.

Los softwares descritos anteriormente se han instalado sobre el sistema operativo Microsoft Windows 7. Pero, la licencia del sistema operativo no ha supuesto un gasto adicional, pues el coste de la misma se incluye dentro del coste del PC utilizado para el desarrollo del software clínico propuesto en el TFG.

En la TABLA 4 se muestran los datos utilizados para el cálculo del coste de software.

Por tanto, el coste del software empleado asciende a un total de **cuatro mil ochocientos noventa euros con ochenta y un céntimos (4890.81€)**.

**TABLA 4. Datos del cálculo del coste del software que se ha utilizado para la elaboración del TFG.**

Programa	Nº de licencias	Duración de la licencia	Periodo de uso	Coste total de la licencia (IVA incluido)
MATLAB	1	6 meses	6 meses	2000 €
COMSOL Multiphysics con el módulo AC/DC	1	6 meses	6 meses	2330.71 €
Microsoft Office versión hogar y estudiantes 2016	1	6 meses	6 meses	120 €
Microsoft Visio 2013	1	6 meses	6 meses	440.1 €
SO Microsoft Windows 7	1	6 meses	6 meses	Incluido en el coste del PC
<b>TOTAL</b>				<b>4890.81 €</b>

### 3. Coste de hardware

**TABLA 5. Descripción y datos del coste del hardware utilizado en la elaboración del TFG.**

Descripción	Coste imputable total
Ordenador portátil hp Pavilion dv3-4110es con procesador Intel Core a 2.4 GHz y memoria RAM de 3 Gb.	578.73 €
<b>TOTAL</b>	<b>578.73 €</b>

Para la elaboración del TFG se ha utilizado un único PC, en el cual se han llevado a cabo las siguientes tareas: realización de los códigos de MATLAB para obtener la solución de los modelos matemáticos planteados en el TFG, las simulaciones de campo eléctrico, la redacción de la memoria y la presentación del TFG en diapositivas. Las características del PC utilizado se pueden ver en la descripción de la TABLA 5.

El coste total del hardware empleado es de **quinientos setenta y ocho euros con setenta y tres céntimos (578.73€)**.

### 4. Coste total del TFG

El coste total del software clínico propuesto en este TFG vendrá dado por la suma de todos los costes expuestos en los apartados anteriores: coste de personal, de software y de hardware. En la siguiente tabla se muestra el desglose de los costes y el coste total del TFG.

**TABLA 6. Desglose del coste total y coste total del TFG.**

Tipo de coste	Coste (€)
Gastos de personal	16494 €
Gastos de software	4890.81 €
Gastos de hardware	578.73 €
<b>TOTAL</b>	<b>21963.54 €</b>

Asciende el presupuesto proyectado a la expresa cantidad de:  
**VEINTIUN MIL NOVECIENTOS SESENTA Y TRES EUROS CON CINCUENTA Y CUATRO CÉNTIMOS.**





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCOLA TÈCNICA  
SUPERIOR ENGINYERS  
INDUSTRIALS VALÈNCIA



DOCUMENTO

# PLIEGO DE CONDICIONES



TRABAJO FIN DE GRADO

**DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SOFTWARE PARA LA  
SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVACIÓN  
NEURONAL**

CARMEN SOLANES GALBIS

CURSO 2015-16



## PLIEGO DE CONDICIONES

### 1. Descripción general

El objetivo del TFG consiste en diseñar, desarrollar y validar un software de uso médico que permita a los facultativos saber los umbrales de tensión que deben programar en el neuroestimulador para la EME.

El software diseñado está destinado a emplearse en hospitales, aunque también podría destinarse su uso en centros de investigación. Por tanto, se considera como un dispositivo o equipo médico, por lo que debe cumplir una normativa, que se traduce en el seguimiento y cumplimiento de una serie de estándares.

En general, a cualquier software médico se le puede requerir la aprobación de uno o varios estándares de los que se listan a continuación:

- **ISO/IEC 9126-1:** la primera parte de este estándar está relacionado con la calidad del producto.
- **ISO/IEC 12119:** este estándar se relaciona con la tecnología de la información, los paquetes de software, los requisitos de calidad y ensayos o pruebas a los que debe someterse un software médico.
- **ISO/IEC 12207:** estándar que se centra en los procesos del ciclo de vida de un software desde el punto de vista de la ingeniería de sistemas y software.
- **EN 62304:** la finalidad de este estándar es definir los requisitos del ciclo de vida de un software de un dispositivo médico. Este estándar se aplica en el desarrollo y mantenimiento de un software de un dispositivo médico cuando el software es en sí mismo un dispositivo médico o cuando es una parte integral del dispositivo médico final.
- **EN 60601-1:** estándar relacionado con los requisitos generales para la seguridad básica de un software médico.
- **EN ISO/TR 80002-1:** es la primera parte de un reporte técnico que tiene que ver con la aplicación de la ISO 14971 para un software de un dispositivo médico.
- **EN ISO/TR 80002-2:** la segunda parte consiste en la validación de un software médico para procesos regulados.
- **EN ISO/TR 80002-3:** se trata de la tercera parte del reporte técnico, que proporciona la descripción de los procesos del ciclo de vida de un software para dispositivos médicos.
- **ISO/IEC 90003:** se trata de una guía para las organizaciones donde se describe la aplicación de la ISO 9001:2008 para la adquisición, suministro, desarrollo, operación y mantenimiento de un software de ordenador y servicios de soporte relacionados.

En el siguiente apartado se describirá con detalle los estándares a los que debería someterse el software propuesto en este TFG. Pero, además de la normativa, el software médico debe cumplir los criterios de usabilidad. Es decir, aunque el software está diseñado por un ingeniero biomédico, éste también debe garantizar el éxito de su uso. Por este motivo, la interfaz que proporcione el software, debe ser intuitivo para el usuario final, que es en este caso, el médico. Una manera de conseguir el éxito en la usabilidad el software médico propuesto es aportando un manual de uso para el usuario. Este manual consiste en una serie de instrucciones sobre cómo funciona y cómo se interactúa con el programa, y que va destinado, fundamentalmente, para un usuario que sea médico. En el apartado A.10 del ANEXO se encuentra el manual de uso del usuario.

## **2. Estándares para el software médico propuesto**

El software médico propuesto está pensado para que sea un programa externo al sistema de EME. Pero, ambos dispositivos (el software y el neuroestimulador) estarían relacionados, pues con los resultados que se obtienen con el software se programaría el neuroestimulador.

Teniendo esto en cuenta, los estándares que se aplicarían al software médico propuesto serían: el estándar EN 62304, para asegurar el correcto desarrollo y mantenimiento del mismo; el reporte técnico EN ISO 80002 (partes 1, 2 y 3), para aplicar correctamente el estándar anterior y, además, asegurar la validación del software; y, como estándar adicional, el EN 60601-1, para garantizar la seguridad del software médico propuesto.



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCOLA TÈCNICA  
SUPERIOR ENGINYERS  
INDUSTRIALS VALÈNCIA



DOCUMENTO

**ANEXO**



TRABAJO FIN DE GRADO

**DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SOFTWARE PARA LA  
SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVACIÓN  
NEURONAL**

CARMEN SOLANES GALBIS

CURSO 2015-16



## ANEXO

### A.1. Modelo de membrana de FH

- **Parámetros:**

$[Na]_o; [Na]_i$	Concentración de sodio interior y exterior	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$[K]_o; [K]_i$	Concentración de potasio interior y exterior	$R$	Constante de los gases
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$T$	Temperatura absoluta
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$F$	Constante de Faraday
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$I_c$	Corriente capacitiva
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$I_{ionic}$	Corriente iónica
$P_{Naf}$	Permeabilidad sodio rápido	$C_m$	Capacidad de la membrana
$P_{Nap}$	Permeabilidad sodio persistente	$g_{Lk}$	Conductancia de la corriente de fuga
$P_{Ks}$	Permeabilidad potasio lento	$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido
$\bar{P}_{Naf}$	Constante de la permeabilidad del sodio rápido	$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido
$\bar{P}_{Nap}$	Constante de la permeabilidad del sodio persistente	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$\bar{P}_{Ks}$	Constante de la permeabilidad del potasio lento	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento
$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo	$I_{stim}$	Corriente de estimulación
$E$	Potencial de membrana	$E_r$	Potencial de reposo

En este modelo,  $V$  es el potencial de membrana relativo, es decir, no incluye el potencial de reposo, por eso se define como  $V = E - E_r$ .

- **Sistema de ecuaciones:**

$$I_{stim} = I_c + I_{ionic}$$

$$I_{ionic} = I_{Naf} + I_{Nap} + I_{Ks} + I_{Lk}$$

Corrientes iónicas:

$$I_{Na_f} = P_{Na_f} \frac{EF^2}{RT} \frac{[Na]_o - [Na]_i \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$

$$I_{Na_p} = P_{Na_p} \frac{EF^2}{RT} \frac{[Na]_o - [Na]_i \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$

$$I_{K_s} = P_{K_s} \frac{EF^2}{RT} \frac{[K]_o - [K]_i \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$

$$I_{Lk} = g_{Lk}(V - E_{Lk})$$

Permeabilidades de las corrientes iónicas:

$$P_{Na_f} = \bar{P}_{Na_f} h m^3$$

$$P_{Na_p} = \bar{P}_{Na_p} p^2$$

$$P_{K_s} = \bar{P}_{K_s} n^2$$

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{stim} - I_{ionic}}{C_m}$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 22°C):

$$\alpha_m = 0.36(V - 22)/(1 - \exp((22 - V)/3))$$

$$\beta_m = 0.4(13 - V)/(1 - \exp((V - 13)/20))$$

$$\alpha_h = 0.1(-10 - V)/(1 - \exp((V + 10)/6))$$

$$\beta_h = 4.5/(1 + \exp((45 - V)/10))$$

$$\alpha_p = 0.006(V - 40)/(1 - \exp((40 - V)/10))$$

$$\beta_p = 0.09(-25 - V)/(1 - \exp((V + 25)/20))$$

$$\alpha_n = 0.02(V - 35)/(1 - \exp((35 - V)/10))$$

$$\beta_n = 0.05(10 - V)/(1 - \exp((V - 10)/10))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$[Na]_o$	114.5	mM	$g_L$	30.3	mS/cm <sup>2</sup>
$[Na]_i$	13.74	mM	$V_{Lk}$	0.026	mV
$[K]_o$	2.5	mM	$E_r$	-70	mV
$[K]_i$	120	mM	$V(t = 0)$	0	mV
$\bar{P}_{Na_f}$	$8 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$m(t = 0)$	0.0005	-
$P_{Ks}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$h(t = 0)$	0.8249	-
$\bar{P}_{Na_p}$	$0.54 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$p(t = 0)$	0.0049	-
$Cm$	2	μF/cm <sup>2</sup>	$n(t = 0)$	0.0268	-

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo
k = 3000; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = 2.2; % Amplitud de la corriente de estimulación (mA/cm2)
duration = 120; % Duración del estímulo (ms)

% Parámetros constantes:
Na_out = 114.5; % Concentración extracelular de Na (mM)
Na_in = 13.74; % Concentración intracelular de Na (mM)
K_out = 2.5; % Concentración extracelular de K (mM)
K_in = 120; % Concentración intracelular de K (mM)
Vr = -70; % Potencial de reposo (mV)
g_L = 30.3; % Conductancia del canal iónico de la corriente de fuga (mS/cm2)
VL = 0.026; % Potencial de equilibrio relativo de la corriente de fuga (mV)
Cm = 2.0e-3; % Capacidad de la membrana celular (mF/cm2)
P_Na = 8e-3; % Permeabilidad del canal de la corriente de Na rápida (cm/s)
P_P = 0.54e-3; % Permeabilidad del canal de la corriente de Na persistente (cm/s)
P_K = 1.2e-3; % Permeabilidad del canal de la corriente de K lenta (cm/s)
```

## Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal

---

```
F = 96514.0; % Constante de Faraday (C/g/mol)
R = 8314.4; % Constante de los gases (J/K/mol)
Temp = 295.18; % Temperatura (K)

% Valores iniciales de las variables:

V = 0; % Potencial de membrana relativo (mV)
m = 0.0005; % Probabilidad m del canal iónico de la corriente de Na
rápida
h = 0.8249; % Probabilidad h del canal iónico de la corriente de Na
rápida
n = 0.0268; % Probabilidad s del canal iónico de la corriente lenta de
K
p = 0.0049; % Probabilidad p del canal iónico de la corriente de Na
persistente
i_Na(1) = 0; % Corriente de Na rápida
i_K(1) = 0; % Corriente de K lenta
i_p(1) = 0; % Corriente de Na persistente
i_L(1) = 0; % Corriente de fuga
E = V+Vr; % Potencial de membrana (mV)
PNa(1) = P_Na*h*m^2; % Permeabilidad del canal de corriente de Na
rápida (cm/s)
PK(1) = P_K*n^2; % Permeabilidad del canal de K (cm/s)
PP(1) = P_P*p^2; % Permeabilidad del canal de corriente de Na
persistente (cm/s)

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico)
Istim(1) = 0; %mA/cm2
Istim(2:(duration+1)) = stimuli; % mA/cm2
Istim((duration+2):(k+1)) = 0; % mA/cm2

% Variables para guardar en una matriz:
Vm = [V];
M = [m];
H = [h];
N = [n];
P = [p];

% Tiempo de paso y valor inicial del tiempo:
T = 1e-3;
t = [0];

% Ecuaciones a computar:
for i=1:1:k

    Iionic = (i_Na(i)+i_K(i)+i_p(i)+i_L(i))/1000; % Corriente iónica
total (mA/cm2)

    dV(i) = (Istim(i)-Iionic)/Cm; % Derivada del potencial de membrana
relativo (mV)

    Vm(i+1) = Vm(i)+dV(i)*T; % Potencial de membrana
V = Vm(end);

% Probabilidades de las compuertas de los canales iónicos:
dm = alpha_m_door(V) * (1-m) -beta_m_door(V) *m;
dh = alpha_h_door(V) * (1-h) -beta_h_door(V) *h;
dn = alpha_n_door(V) * (1-n) -beta_n_door(V) *n;
dp = alpha_p_door(V) * (1-p) -beta_p_door(V) *p;
```

```
M = [M M(i)+dm*T];
m = M(end);
H = [H H(i)+dh*T];
h = H(end);
N = [N N(i)+dn*T];
n = N(end);
P = [P P(i)+dp*T];
p = P(end);

PNa(i+1) = P_Na*h*m^2; % cm/s
PP(i+1) = P_P*p^2; % cm/s
PK(i+1) = P_K*n^2; % cm/s

E = V+Vr; % mV

% Corrientes iónicas:
i_Na(i+1) = (PNa(i+1)) * ((E*F^2)/(R*Temp)) * ((Na_out -
Na_in*exp((E*F)/(R*Temp)))/(1-exp((E*F)/(R*Temp)))); % uA/cm2
i_K(i+1) = (PK(i+1)) * ((E*F^2)/(R*Temp)) * ((K_out -
K_in*exp((E*F)/(R*Temp)))/(1-exp((E*F)/(R*Temp)))); % uA/cm2
i_p(i+1) = (PP(i+1)) * ((E*F^2)/(R*Temp)) * ((Na_out -
Na_in*exp((E*F)/(R*Temp)))/(1-exp((E*F)/(R*Temp)))); % uA/cm2
i_L(i+1) = g_L*(V-VL); % uA/cm2

% Tiempo:
t(i+1) = i*T; % ms

end
```

## A.2. Modelo de membrana de MG

- **Parámetros:**

$E_r$	Potencial de reposo	$V_m$	Potencial de membrana
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$E_{Na}$	Potencial de equilibrio de la corriente de sodio persistente
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$E_{Ks}$	Potencial de equilibrio de la corriente de potasio lento
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$g_{Naf}$	Conductancia de la corriente de sodio rápido
$I_c$	Corriente capacitiva	$g_{Nap}$	Conductancia de la corriente de sodio persistente
$I_{ionic}$	Corriente iónica	$g_{Ks}$	Conductancia de la corriente de potasio lento
$C_m$	Capacidad de la membrana	$g_{Lk}$	Conductancia de la corriente de fuga
$I_{stim}$	Corriente de estimulación	$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo
$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento

- **Sistema de ecuaciones**

$$I_{stim} = I_c + I_{ionic}$$

$$I_{ionic} = I_{Naf} + I_{Nap} + I_{Ks} + I_{Lk}$$

Corrientes iónicas:

$$I_{Nap} = g_{Nap} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Naf} = g_{Naf} p^3 (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} n (V_m - E_{Ks})$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} (V_m - E_{Lk})$$

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{stim} - I_{ionic}}{C_m}$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 37°C):

$$\alpha_m = 4.092(V_m + 25.4)/(1 - \exp(-(V_m + 25.4)/10.3))$$

$$\beta_m = -0.1892(V_m + 29.7)/(1 - \exp((V_m + 29.7)/9.16))$$

$$\alpha_h = -0.09744(V_m + 118)/(1 - \exp((V_m + 118)/11))$$

$$\beta_h = 6.67/(1 + \exp(-(V_m + 35.8)/13.4))$$

$$\alpha_p = 0.4092(V_m + 48.4)/(1 - \exp(-(V_m + 48.4)/10.3))$$

$$\beta_p = -0.01892(V_m + 42.7)/(1 - \exp((V_m + 42.7)/9.16))$$

$$\alpha_n = 0.00366(V_m + 19.5)/(1 - \exp(-(V_m + 19.5)/23.6))$$

$$\beta_n = -0.002217(V_m + 87.1)/(1 - \exp((V_m + 87.1)/21.8))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$C_m$	2	$\mu F/cm^2$	$g_{Ks}$	0.08	$S/cm^2$
$E_{Na}$	50	$mV$	$g_L$	0.08	$S/cm^2$
$E_K$	-84	$mV$	$V(t = 0)$	$V_{rest}$	$mV$
$E_{Lk}$	-83.38	$mV$	$m(t = 0)$	0.0878	-
$V_{rest}$	-82	$mV$	$h(t = 0)$	0.4012	-
$g_{Naf}$	3	$S/cm^2$	$p(t = 0)$	0.4209	-
$g_{Nap}$	0.005	$S/cm^2$	$n(t = 0)$	0.2866	-

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo
k = 3000; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = 2.2; % Amplitud de la corriente de estimulación (mA/cm2)
duration = 120; % Duración del estímulo (ms)

% Parámetros constantes
cn = 2e-3; % Capacidad de la membrana (mF/cm2)
g_Naf = 3; % Conductancia del canal de la corriente de Na rápido
(S/cm2)
g_Ks = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de K lenta
(S/cm2)
g_Nap = 0.005; % Conductancia del canal de la corriente de Na
persistente (S/cm2)
g_Lk = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de fuga (S/cm2)
E_Na = 50; % Potencial de equilibrio del Na (mV)
E_K = -84; % Potencial de equilibrio del K (mV)
E_Lk = -83.38; % Potencial de equilibrio de la corriente de fuga (mV)
V_rest = -82; % Potencial de reposo (mV)

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico):
Istim(1) = 0; % mA/cm2
Istim(2:(duration+1)) = stimuli; % mA/cm2
Istim((duration+2):(k+1)) = 0; % mA/cm2

% Valores iniciales:
% Probabilidades de las compuertas de los canales iónicos:
m = 0.0878;
p = 0.4209;
h = 0.4012;
s = 0.2866;
M=[m];
P=[p];
H=[h];
S=[s];

% Corrientes iónicas
i_Naf(1) = -0.003272; % mA/cm2
i_Nap(1) = -0.001571; % mA/cm2
i_Ks(1) = 0.00253; % mA/cm2
i_Lk(1) = 0.002315; % mA/cm2

% Potencial de membrana:
Vm=[V_rest];

% Tiempo de paso y valor inicial del tiempo:
T=1e-3;
t=[0];

% Ecuaciones a computar:
for i=1:k

    Iionic = (i_Naf(i)+i_Nap(i)+i_Ks(i)+i_Lk(i)); % Corriente iónica
total (mA/cm2)

    dV(i) = (Istim(i)-Iionic)/cn; % Derivada del potencial de membrana
(mV)
```

```
Vm(i+1) = Vm(i)+dV(i)*T; % Potencial de membrana
V=Vm(end);

% Probabilidades de las compuertas de los canales iónicos
dm = alpha_m_f(V)*(1-m) - beta_m_f(V)*m;
dh = alpha_h(V)*(1-h) - beta_h(V)*h;
dp = alpha_m_p(V)*(1-p) - beta_m_p(V)*p;
ds = alpha_s(V)*(1-s) - beta_s(V)*s;

M=[M M(i)+dm*T];
m=M(end);
H=[H H(i)+dh*T];
h=H(end);
P=[P P(i)+dp*T];
p=P(end);
S=[S S(i)+ds*T];
s=S(end);

% Corrientes iónicas
i_Naf(i+1) = g_Naf*m^3*h*(V - E_Na); % mA/cm2
i_Nap(i+1) = g_Nap*p^3*(V - E_Na); % mA/cm2
i_Ks(i+1) = g_Ks*s*(V - E_K); % mA/cm2
i_Lk(i+1) = g_Lk*(V - E_Lk); % mA/cm2

% Time pace:
t(i+1)=i*T; % ms

end
```

### A.3. Modelo de McNeal

- **Parámetros:**

$[Na]_o; [Na]_i$	Concentración de sodio interior y exterior	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$[K]_o; [K]_i$	Concentración de potasio interior y exterior	$R$	Constante de los gases
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$T$	Temperatura absoluta
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$F$	Constante de Faraday
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$I_c$	Corriente capacitiva
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$I_{ionic}$	Corriente iónica
$\bar{P}_{Naf}$	Constante de la permeabilidad del sodio rápido	$c_m$	Capacidad de la membrana
$\bar{P}_{Nap}$	Constante de la permeabilidad del sodio persistente	$g_{Lk}$	Conductancia de la corriente de fuga
$\bar{P}_{Ks}$	Constante de la permeabilidad del potasio lento	$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido
$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo	$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido
$E$	Potencial de membrana	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$I_{stim}$	Corriente de estimulación	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento
$E_r$	Potencial de reposo	$V_e$	Potencial del medio extracelular
$\rho_i$	Resistividad del axoplasma	$\rho_e$	Resistividad del medio externo
$l$	Longitud del nodo	$D$	Diámetro de la fibra
$d$	Diámetro del axón	$g_m$	Conductancia de la membrana
$G_a$	Conductancia axial del internodo	$t$	tiempo
$V_i$	Potencial del medio intracelular	$V$	Potencial de membrana relativo

En este modelo,  $V$  es el potencial de membrana relativo, es decir, no incluye el potencial de reposo, por eso se define como  $V = E - E_r$ , siendo  $E = V_i - V_e + E_r$ .

- **Sistema de ecuaciones**

Corrientes iónicas:

$$I_{Naf} = \bar{P}_{Naf} h m^3 \frac{EF^2 [Na]_o - [Na]_i \exp(EF/RT)}{RT (1 - \exp(EF/RT))}$$

$$I_{Nap} = \bar{P}_{Nap} p^2 \frac{EF^2 [Na]_o - [Na]_i \exp(EF/RT)}{RT (1 - \exp(EF/RT))}$$

$$I_{Ks} = \bar{P}_{Ks} n^2 \frac{EF^2 [K]_o - [K]_i \exp(EF/RT)}{RT (1 - \exp(EF/RT))}$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} (V - E_{Lk})$$

Potencial del medio extracelular:

$$V_{e,n} = \frac{\rho_e I_{stim}}{4\pi r_n}$$

Siendo  $r_n$  la distancia entre el electrodo y el nodo correspondiente.

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

Si la amplitud del estímulo es menor que el 80% del umbral de activación ( $V_{umbral} = -53.95 \text{ mV}$ ), el potencial de membrana de todos los nodos se calcula como:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}) - G_m V_n]$$

Si la amplitud del estímulo iguala o supera el umbral de activación, entonces el potencial de membrana se calcula como:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}) - G_m V_n] \quad \text{para } n \neq 0$$

$$\frac{dV_0}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{-1} - 2V_0 + V_1 + V_{e,-1} - 2V_{e,0} + V_{e,1}) - \pi dl(I_{Naf} + I_{Nap} + I_{Ks} + I_{Lk})]$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 22°C):

$$\alpha_m = 0.36(V - 22)/(1 - \exp((22 - V)/3))$$

$$\beta_m = 0.4(13 - V)/(1 - \exp((V - 13)/20))$$

$$\alpha_h = 0.1(-10 - V)/(1 - \exp((V + 10)/6))$$

$$\beta_h = 4.5/(1 + \exp((45 - V)/10))$$

$$\alpha_p = 0.006(V - 40)/(1 - \exp((40 - V)/10))$$

$$\beta_p = 0.09(-25 - V)/(1 - \exp((V + 25)/20))$$

$$\alpha_n = 0.02(V - 35)/(1 - \exp((35 - V)/10))$$

$$\beta_n = 0.05(10 - V)/(1 - \exp((V - 10)/10))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$[Na]_o$	114.5	mM	$g_L$	30.3	mS/cm <sup>2</sup>
$[Na]_i$	13.74	mM	$V_{Lk}$	0.026	mV
$[K]_o$	2.5	mM	$E_r$	-70	mV
$[K]_i$	120	mM	$V_n(t = 0)$	0	mV
$\bar{P}_{Na_f}$	$8 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$m(t = 0)$	0.0005	-
$P_{K_s}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$h(t = 0)$	0.8249	-
$\bar{P}_{Na_p}$	$0.54 \cdot 10^{-3}$	cm/s	$p(t = 0)$	0.0049	-
$C_m$	2	μF/cm <sup>2</sup>	$n(t = 0)$	0.0268	-

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo:
k = 2000; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = -0.226; % Amplitud de la corriente de estimulación (mA)
duration = 100; % Duración del estímulo (ms)

% Valores de los parámetros constantes:
P_Na = 8e-3; % Permeabilidad específica del canal de corriente de Na
rápida (cm/s)
P_K = 1.2e-3; % Permeabilidad específica del canal de K (cm/s)
P_P = 0.54e-3; % Permeabilidad específica del canal de corriente de Na
persistente (cm/s)
```

## Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal

---

```
g_L = 30.3; % Conductancia del canal de la corriente de fuga
(mS/cm2)
VL = 0.026; % Potencial de equilibrio relativo de la corriente de fuga
(mV)
Na_out = 114.5; % Concentración extracelular de Na (mM)
Na_in = 13.7; % Concentración intracelular de Na (mM)
K_out = 2.5; % Concentración extracelular de K (mM)
K_in = 120; % Concentración intracelular de K (mM)
F = 96514.0; % Constante de Faraday (C/g/mol)
R = 8314.4; % Constante de los gases (mJ/K/mol)
Temp = 295.18; % Temperatura (K)

Vr = -70; % Potencial de reposo (mV)
cm = 2.0; % Capacidad específica de la membrana celular del nodo
(uF/cm2)
l = 2.5e-4; % Longitud del nodo (cm)
D = 20e-4; % Diámetro de la fibra (cm)
gm = 30.4; % Conductancia específica de la membrana celular del nodo
(mS/cm2)
rho_in = 110; % Resistividad intracelular (ohm·cm)
rho_out = 300; % Resistividad extracelular (ohm·cm)
ro = 0.1; % Distancia del electrodo al nodo de debajo (cm)
d = 0.7*D; % Diámetro del axón (cm)
L = 100*D; % Longitud del internodo (cm)

Ga = [(pi*d^2)/(4*rho_in*L)]*1000; % Conductancia del internodo (mS)
Gm = gm*pi*d*l; % Conductancia de la membrana celular del nodo (mS)
Cm = (cm*pi*d*l); % Capacidad de la membrana celular del nodo (uF)

threshold = -0.226; % Umbral de activación (mA)
Ve_threshold = (rho_out*threshold)/(4*pi*ro); % Potencial umbral de
activación (mV)

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico)
i_Stim(1) = stimuli; %mA
i_Stim(2:(duration+1)) = stimuli; %mA
i_Stim((duration+2):(k+1)) = 0; %mA

% Distancia electrodo-nodo de los nodos restantes:
for i=1:5
    r(i+1) = sqrt(ro^2+(L*i)^2); % cm
end

% Potencial de estimulación equivalente en cada nodo:
for i=1:(k+1)

    Ve0(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*ro); %mV
    Ve1(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*r(2)); %mV
    Ve2(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*r(3)); %mV
    Ve3(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*r(4)); %mV
    Ve4(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*r(5)); %mV
    Ve5(i) = (rho_out*i_Stim(i))/(4*pi*r(6)); %mV

end

Ve0(2)

% Valores iniciales
% Probabilidades de las compuertas de los canales iónicos
```

```

m=0.0005;
h=0.8249;
n=0.0268;
p=0.0049;

M=[m];
H=[h];
N=[n];
P=[p];

% Corrientes iónicas
i_Na(1) = 0; %mA/cm2
i_K(1) = 0; %mA/cm2
i_p(1) = 0; %mA/cm2
i_L(1) = 0; %mA/cm2

% Potencial de membrana relativo
V0=0;
V1=0;
V2=0;
V3=0;
V4=0;
V5=0;

V_0=[V0];
V_1=[V1];
V_2=[V2];
V_3=[V3];
V_4=[V4];

% Potencial de membrana
E = V0 + Vr;

% Discrete sampling time Algorithm
T=1e-3; %micros
t=[0];

% Ecuaciones a computar:
if abs(Ve0(2))>=abs(0.8*Ve_threshold) % Si el estímulo llega al 80%
del umbral de activación
    for i=1:k

        % Derivadas de los potenciales de membrana en cada nodo:
        dV4 = (Ga*(V5-2*V4+V3+Ve3(i)-2*Ve4(i)+Ve5(i)) - Gm*V4)/Cm; %
mV
        dV3 = (Ga*(V4-2*V3+V2+Ve2(i)-2*Ve3(i)+Ve4(i)) - Gm*V3)/Cm; %
mV
        dV2 = (Ga*(V3-2*V2+V1+Ve1(i)-2*Ve2(i)+Ve3(i)) - Gm*V2)/Cm; %
mV
        dV1(i) = (Ga*(V2-2*V1+V0+Ve0(i)-2*Ve1(i)+Ve2(i)) - Gm*V1)/Cm;
% mV
        dV0(i) = (Ga*(2*V1-2*V0+2*Ve1(i)-2*Ve0(i)) -
pi*d*1*(i_Na(i)+i_K(i)+i_p(i)+i_L(i)))/Cm; % mV

        % Potencial de membrana relativo en cada nodo:
        V_0 = [V_0 V_0(i)+dV0(i)*T];
        V0 = V_0(end);
        V_1 = [V_1 V_1(i)+dV1(i)*T];
        V1 = V_1(end);
    end
end

```

```

V_2 = [V_2 V_2(i)+dV2*T];
V2 = V_2(end);
V_3 = [V_3 V_3(i)+dV3*T];
V3 = V_3(end);
V_4 = [V_4 V_4(i)+dV4*T];
V4 = V_4(end);

% Probabilidades de las compuertas de los canales iónicos
dm = alpha_m_door(V0) * (1-m) - beta_m_door(V0) * m;
dh = alpha_h_door(V0) * (1-h) - beta_h_door(V0) * h;
dn = alpha_n_door(V0) * (1-n) - beta_n_door(V0) * n;
dp = alpha_p_door(V0) * (1-p) - beta_p_door(V0) * p;

M(i+1) = M(i) + dm*T;
m = M(end);
H(i+1) = H(i) + dh*T;
h = H(end);
N(i+1) = N(i) + dn*T;
n = N(end);
P(i+1) = P(i) + dp*T;
p = P(end);

% Corrientes iónicas:
i_Na(i+1) = (P_Na*h*m^2) * ((E*F^2) / (R*Temp)) * ((Na_out -
Na_in*exp((E*F) / (R*Temp))) / (1-exp((E*F) / (R*Temp)))); %microA/cm2
i_K(i+1) = (P_K*n^2) * ((E*F^2) / (R*Temp)) * ((K_out -
K_in*exp((E*F) / (R*Temp))) / (1-exp((E*F) / (R*Temp)))); %microA/cm2
i_p(i+1) = (P_P*p^2) * ((E*F^2) / (R*Temp)) * ((Na_out -
Na_in*exp((E*F) / (R*Temp))) / (1-exp((E*F) / (R*Temp)))); %microA/cm2
i_L(i+1) = g_L*(V0-VL); %microA/cm2

% Potencial de membrana:
E = V0 + Vr;

% Tiempo:
t = [t i*T];

end
else % Si el estímulo no es suficiente:

for i=1:1:k

% Derivadas de los potenciales de membrana en cada nodo:
dV4 = (Ga*(V5-2*V4+V3+Ve3(i)-2*Ve4(i)+Ve5(i)) - Gm*V4)/Cm;
dV3 = (Ga*(V4-2*V3+V2+Ve2(i)-2*Ve3(i)+Ve4(i)) - Gm*V3)/Cm;
dV2 = (Ga*(V3-2*V2+V1+Ve1(i)-2*Ve2(i)+Ve3(i)) - Gm*V2)/Cm;
dV1 = (Ga*(V2-2*V1+V0+Ve0(i)-2*Ve1(i)+Ve2(i)) - Gm*V1)/Cm;
dV0 = (Ga*(2*V1-2*V0+2*Ve1(i)-2*Ve0(i)) - Gm*V0)/Cm;

V_0 = [V_0 V_0(i)+dV0*T];
V0 = V_0(end);
V_1 = [V_1 V_1(i)+dV1*T];
V1 = V_1(end);
V_2 = [V_2 V_2(i)+dV2*T];
V2 = V_2(end);
V_3 = [V_3 V_3(i)+dV3*T];
V3 = V_3(end);
V_4 = [V_4 V_4(i)+dV4*T];
V4 = V_4(end);

```

```
% Corrientes de membrana:  
I_0(i) = Cm*dV0+Gm*V_0(i);  
I_1(i) = Cm*dV1+Gm*V_1(i);  
I_2(i) = Cm*dV2+Gm*V_2(i);  
I_3(i) = Cm*dV3+Gm*V_3(i);  
I_4(i) = Cm*dV4+Gm*V_4(i);  
  
% Tiempo:  
t = [t i*T];  
  
end  
end
```

#### A.4. Modelo a de RMG

- **Parámetros:**

$I_{stim}$	Corriente de estimulación	$E_{Na}$	Potencial de equilibrio del sodio
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$E_K$	Potencial de equilibrio del potasio
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$g_{Naf}$	Conductancia nodal del sodio rápido
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$g_{Nap}$	Conductancia nodal del sodio persistente
$\rho_i$	Resistividad del axoplasma	$g_{Ks}$	Conductancia nodal del potasio lento
$\rho_e$	Resistividad del medio externo	$g_{Lk}$	Conductancia nodal de la corriente de fuga
$c_m$	Capacidad nodal específica	$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido
$G_{axial}$	Conductancia axial internodal	$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido
$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$V_m$	Potencial de membrana	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento
$V_r$	Potencial de reposo	$d$	Diámetro del nodo
$V_i$	Potencial del medio intracelular	$l$	Longitud del nodo
$V_e$	Potencial del medio extracelular	$D$	Diámetro del axón
$t$	tiempo	$F$	Diámetro de la fibra

- **Sistema de ecuaciones**

Corrientes iónicas:

$$I_{Nap} = g_{Nap} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Naf} = g_{Naf} p^3 (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} n (V_m - E_{Ks})$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} (V_m - E_{Lk})$$

Potencial del medio extracelular:

$$V_{e,n} = \frac{\rho_e I_{stim}}{4\pi((X_{elec} - X_n)^2 + (Y_{elec} - Y_n)^2)^{\frac{1}{2}}}$$

Siendo  $X_{elec}, Y_{elec}$  el punto donde está situado el electrodo en el sistema de coordenadas x e y, y  $X_n, Y_n$  el punto donde se encuentra el compartimento n.

Conductancias y capacidades:

$$G_{axial} = \frac{\pi D^2}{4\rho_i L}$$

$$C_m = c_m \pi D l$$

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$I_{int,n} = G_{axial}(V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - \pi dl(I_{Na_f} + I_{Na_p} + I_{K_s} + I_{L_k})]$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 37°C):

$$\alpha_m = 4.092(V_m + 25.4)/(1 - \exp(-(V_m + 25.4)/10.3))$$

$$\beta_m = -0.1892(V_m + 29.7)/(1 - \exp((V_m + 29.7)/9.16))$$

$$\alpha_h = -0.09744(V_m + 118)/(1 - \exp((V_m + 118)/11))$$

$$\beta_h = 6.67/(1 + \exp(-(V_m + 35.8)/13.4))$$

$$\alpha_p = 0.4092(V_m + 48.4)/(1 - \exp(-(V_m + 48.4)/10.3))$$

$$\beta_p = -0.01892(V_m + 42.7)/(1 - \exp((V_m + 42.7)/9.16))$$

$$\alpha_n = 0.00366(V_m + 19.5)/(1 - \exp(-(V_m + 19.5)/23.6))$$

$$\beta_n = -0.002217(V_m + 87.1)/(1 - \exp((V_m + 87.1)/21.8))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$l$	1	$\mu m$	$E_{Na}$	50	$mV$
$L$	1150	$\mu m$	$E_K$	-84	$mV$
$d$	3.3	$\mu m$	$E_{Lk}$	-83.38	$mV$
$D$	6.9	$\mu m$	$V_r$	-82	$mV$
$F$	10	$\mu m$	$V_{m,n}(t = 0)$	0	$mV$
$c_m$	2	$\mu F/cm^2$	$m(t = 0)$	0.0005	-
$\rho_e$	500	$\Omega cm$	$h(t = 0)$	0.8249	-
$\rho_i$	70	$\Omega cm$	$p(t = 0)$	0.0049	-
$g_{Naf}$	3	$S/cm^2$	$n(t = 0)$	0.0268	-
$g_{Nap}$	0.005	$S/cm^2$	$g_{Lk}$	0.08	$S/cm^2$
$g_{Ks}$	0.08	$S/cm^2$			

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo
c = 21; % Numero de compartimentos
k = 2500; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = -50e-3; % Amplitud de la corriente de estimulación (mA)
duration = 100; % Duración del estímulo (ms)

% Parámetros constantes:
L = 1150e-4; % Longitud del internodo (cm)
l = 1e-4; % Longitud del nodo (cm)
fiber_d = 10e-4; % Diámetro de la fibra nerviosa (cm)
axon_d = 6.0e-4; % Diámetro del axón (cm)
```

## Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal

---

```
nodal_d = 3.3e-4; % Diámetro del nodo (cm)
cn = 2e-3; % Capacidad específica de la membrana del nodo (mF/cm2)
rho_ext = 500; % Resistividad del medio extracelular (ohm*cm)
rho_ax = 70; % Resistividad del medio intracelular (ohm*cm)
g_Naf = 3; % Conductancia del canal de la corriente de Na rápido
(S/cm2)
g_Ks = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de K lenta
(S/cm2)
g_Nap = 0.005; % Conductancia del canal de la corriente de Na
persistente (S/cm2)
g_Lk = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de fuga (S/cm2)
E_Na = 50; % Potencial de equilibrio del Na (mV)
E_K = -84; % Potencial de equilibrio del K (mV)
E_Lk = -83.38; % Potencial de equilibrio de la corriente de fuga (mV)
V_rest = -82; % Potencial de reposo (mV)

% Valores de conductancia y capacidad de los compartimentos:
Gaxial = (pi*axon_d^2)/(4*rho_ax*(L)); % Conductancia del internodo
(S)
Cn = cn*pi*axon_d*l; % Capacidad de la membrana del nodo (mF)

% Posición del electrodo:
Xeiec = 10*L; % Posición del electrodo en la ordenada x (cm)
Yeiec = 500e-4; % Posición del electrodo en la ordenada y (cm)

% Posición de cada compartimento en la fibra:
X(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la ordenada x (cm)
Y(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la abcisa y (cm)

for i = 1:(c-1)
    X(i+1) = X(i) + L; % Posición en la ordenada x de los
compartimentos restantes
    Y(i+1) = 0; % Posición en la abcisa y de los compartimentos
restantes
end

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico)
Istim(1) = 0; % mA
Istim(2:(duration+1)) = stimuli; % mA
Istim((duration+2):(k+1)) = 0; % mA

% Potencial de estimulación externo en cada compartimento
for j = 1:c
    for i = 1:k
        Ve(i,j) = Istim(i)*rho_ext/(4*pi*sqrt((X(j) - Xeiec)^2 + (Y(j)
- Yeiec)^2)); % mV
    end
end

% Corrientes de estimulación equivalentes:
for j = 2:(c-1)
    for i = 1:k
        Iint(i,1) = Gaxial*(2*Ve(i,2) - 2*Ve(i,1)); % mA (en el primer
nodo)
        Iint(i,j) = Gaxial*(Ve(i,j-1) - 2*Ve(i,j) + Ve(i,j+1)); % mA
(en los nodos intermedios)
        Iint(:,c) = Gaxial*(Ve(i,c-1) - Ve(i,c)); % mA (en el último
nodo)
    end
end
```

```

end

for j = 1:c

    % Valores iniciales de las probabilidades de las compuertas de los
    % canales iónicos:
    m = 0.0878;
    p = 0.4209;
    h = 0.4012;
    s = 0.2866;

    % Valores iniciales de las corrientes iónicas:
    i_Naf(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Nap(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Ks(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Lk(1,j) = 0; % mA/cm2

    % Corriente iónica total
    Iionic(1,j) = (i_Naf(1,j)+i_Nap(1,j)+i_Ks(1,j)+i_Lk(1,j)); %
mA/cm2

    % Valor inicial del potencial de membrana en cada compartimento:
    Vm(1,j) = V_rest; % mV

    M(1,j) = m;
    P(1,j) = p;
    H(1,j) = h;
    S(1,j) = s;

end

T=1e-3; % Tiempo de paso
t=[0]; % Valor inicial del tiempo

% Sistema de ecuaciones diferenciales a computar:
for i = 1:k

    dV(i,1) = (Iint(i,1) + Gaxial*(2*Vm(i,2) - 2*Vm(i,1)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,1))/Cn; % Primer nodo de Ranvier

    for j = 2:(c-1)
        dV(i,j) = (Iint(i,j) + Gaxial*(Vm(i,j-1) - 2*Vm(i,j) +
Vm(i,j+1)) - pi*nodal_d*1*Iionic(i,j))/Cn; % Nodos de Ranvier
    end

    dV(i,c) = (Iint(i,c) + Gaxial*(Vm(i,c-1) - Vm(i,c)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,c))/Cn; % Último nodo de Ranvier

    for j = 1:c

        Vm(i+1,j) = Vm(i,j)+dV(i,j)*T; % mV
        V = Vm(end,j); % mV

        dm = alpha_m_f(V)*(1-M(i,j)) - beta_m_f(V)*M(i,j); %
Probabilidad m del canal iónico de la corriente de Na rápida
        dh = alpha_h(V)*(1-H(i,j)) - beta_h(V)*H(i,j); % Probabilidad
h del canal iónico de la corriente de Na rápida
    end
end

```

Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal

---

```
dp = alpha_m_p(V)*(1-P(i,j)) - beta_m_p(V)*P(i,j); %
Probabilidad p del canal iónico de la corriente de Na persistente
ds = alpha_s(V)*(1-S(i,j)) - beta_s(V)*S(i,j); % Probabilidad
s del canal iónico de la corriente lenta de K

% Se guardan los valores en una matriz:
M(i+1,j) = M(i,j)+dm*T;
H(i+1,j) = H(i,j)+dh*T;
P(i+1,j) = P(i,j)+dp*T;
S(i+1,j) = S(i,j)+ds*T;

i_Naf(i+1,j) = g_Naf*M(i,j)^3*H(i,j)*(V - E_Na); % Corriente
de Na rápida (mA/cm2)
i_Nap(i+1,j) = g_Nap*P(i,j)^3*(V - E_Na); % Corriente de Na
persistente (mA/cm2)
i_Ks(i+1,j) = g_Ks*S(i,j)*(V - E_K); % Corriente de K lenta
(mA/cm2)
i_Lk(i+1,j) = g_Lk*(V - E_Lk); % Corriente de fuga (mA/cm2)

Iionic(i+1,j) =
(i_Naf(i+1,j)+i_Nap(i+1,j)+i_Ks(i+1,j)+i_Lk(i+1,j)); % Corriente
iónica total (mA/cm2)

end

t(i+1)=i*T; % ms

end
```

#### A.5. MODELO B DE RMG MODIFICADO

- **Parámetros:**

$I_{stim}$	Corriente de estimulación	$E_{Na}$	Potencial de equilibrio del sodio
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$E_K$	Potencial de equilibrio del potasio
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$g_{Naf}$	Conductancia nodal del sodio rápido
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$g_{Nap}$	Conductancia nodal del sodio persistente
$\rho_i$	Resistividad del axoplasma	$g_{Ks}$	Conductancia nodal del potasio lento
$\rho_e$	Resistividad del medio externo	$g_{Lk}$	Conductancia nodal de la corriente de fuga
$c_n$	Capacidad nodal específica	$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido
$G_{ax}$	Conductancia axial internodal	$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido
$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$V_m$	Potencial de membrana	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento
$V_r$	Potencial de reposo	$d$	Diámetro del nodo
$V_i$	Potencial del medio intracelular	$l$	Longitud del nodo
$V_e$	Potencial del medio extracelular	$D$	Diámetro del axón
$g_m$	Conductancia específica de la mielina	$F$	Diámetro de la fibra
$G_{an}$	Conductancia axoplásmica entre nodo e internodo	$c_m$	Capacidad específica de la mielina
$t$	tiempo	$N$	Número de capas de mielina

- **Sistema de ecuaciones**

Corrientes iónicas:

$$I_{Nap} = g_{Nap} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Naf} = g_{Naf} p^3 (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} n (V_m - E_{Ks})$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} (V_m - E_{Lk})$$

Potencial del medio extracelular:

$$V_{e,n} = \frac{\rho_e I_{stim}}{4\pi((X_{elec} - X_n)^2 + (Y_{elec} - Y_n)^2)^{\frac{1}{2}}}$$

Siendo  $X_{elec}, Y_{elec}$  el punto donde está situado el electrodo en el sistema de coordenadas x e y, y  $X_n, Y_n$  el punto donde se encuentra el compartimento n.

Conductancias y capacidades:

$$G_{an} = \frac{\pi D^2}{4\rho_i \frac{l}{2}}$$

$$G_{ax} = \frac{\pi D^2}{4\rho_i \frac{L}{2}}$$

$$C_n = c_n \pi D l$$

$$C_m = \frac{c_m \pi F L}{2N}$$

$$G_m = \frac{g_m \pi F L}{2N}$$

$$G_{axial} = \left( \frac{1}{G_{an}} + \frac{1}{G_{ax}} \right)^{-1}$$

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$I_{int,n} = G_{axial}(V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_n} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - \pi d l (I_{Naf} + I_{Nap} + I_{Ks} + I_{Lk})] \quad \text{En los nodos}$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - G_m V_{m,n}] \quad \text{En los internodos}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 37°C):

$$\alpha_m = 4.092(V_m + 25.4)/(1 - \exp(-(V_m + 25.4)/10.3))$$

$$\beta_m = -0.1892(V_m + 29.7)/(1 - \exp((V_m + 29.7)/9.16))$$

$$\alpha_h = -0.09744(V_m + 118)/(1 - \exp((V_m + 118)/11))$$

$$\beta_h = 6.67/(1 + \exp(-(V_m + 35.8)/13.4))$$

$$\alpha_p = 0.4092(V_m + 48.4)/(1 - \exp(-(V_m + 48.4)/10.3))$$

$$\beta_p = -0.01892(V_m + 42.7)/(1 - \exp((V_m + 42.7)/9.16))$$

$$\alpha_n = 0.00366(V_m + 19.5)/(1 - \exp(-(V_m + 19.5)/23.6))$$

$$\beta_n = -0.002217(V_m + 87.1)/(1 - \exp((V_m + 87.1)/21.8))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$l$	1	$\mu m$	$E_{Na}$	50	$mV$
$L$	1150	$\mu m$	$E_K$	-84	$mV$
$d$	3.3	$\mu m$	$E_{Lk}$	-83.38	$mV$
$D$	6.9	$\mu m$	$V_r$	-82	$mV$
$F$	10	$\mu m$	$V_{m,n}(t = 0)$	0	$mV$
$c_m$	2	$\mu F/cm^2$	$m(t = 0)$	0.0005	-
$\rho_e$	500	$\Omega cm$	$h(t = 0)$	0.8249	-
$\rho_i$	70	$\Omega cm$	$p(t = 0)$	0.0049	-
$g_{Naf}$	3	$S/cm^2$	$n(t = 0)$	0.0268	-
$g_{Nap}$	0.005	$S/cm^2$	$g_{Lk}$	0.08	$S/cm^2$
$g_{Ks}$	0.08	$S/cm^2$	$g_m$	0.001	$S/cm^2$
$c_m$	0.1	$\mu F/cm^2$	$N$	120	-

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo
c = 41; % Número de compartimentos
n = 2; % Number internode compartments
k = 2500; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = -54e-3; % mA
duration = 100; % Duración del estímulo (ms)

% Parámetros constantes
L = 1150e-4; % Longitud del internodo (cm)
l = 1e-4; % Longitud del nodo (cm)
fiber_d = 10e-4; % Diámetro de la fibra (cm)
axon_d = 6.9e-4; % Diámetro del axón (cm)
nodal_d = 3.3e-4; % Diámetro del nodo (cm)
cn = 2e-3; % Capacidad específica de la membrana celular del nodo
(mF/cm2)
lam = 120; % Número de capas de mielina
lam_memb = 2; % Número de capas de membrana por capa de mielina
gm = 0.001; % Conductancia específica de la membrana del axolema
(S*capa de membrana/cm2)
cm = 0.1e-3; % Capacidad específica de la membrana del axolema
(mF*capa de membrana/cm2)
rho_ext = 500; % Resistividad del medio extracelular (ohm*cm)
rho_ax = 70; % Resistividad del medio intracelular (ohm*cm)
g_Naf = 3; % Conductancia del canal de la corriente de Na rápido
(S/cm2)
g_Ks = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de K lenta
(S/cm2)
g_Nap = 0.005; % Conductancia del canal de la corriente de Na
persistente (S/cm2)
g_Lk = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de fuga (S/cm2)
E_Na = 50; % Potencial de equilibrio del Na (mV)
E_K = -84; % Potencial de equilibrio del K (mV)
E_Lk = -83.38; % Potencial de equilibrio de la corriente de fuga (mV)
V_rest = -82; % Potencial de reposo (mV)

% Valores de conductancia y capacidad de los compartimentos:
Cn = cn*pi*axon_d*l; % Capacidad de la membrana del nodo (mF)
Gan = (pi*axon_d^2)/(4*rho_ax*(l/2)); % Conductancia del nodo (S)
Gax = (pi*axon_d^2)/(4*rho_ax*(L/2)); % Conductancia del axolema (S)

Gaxial = 1/((1/Gan) + (1/Gax)); % Conductancia entre compartimentos
consecutivos (S)

Gm = (gm*pi*fiber_d*(L))/(lam*lam_memb); % Conductancia de la membrana
del axolema (S)
Cm = (cm*pi*fiber_d*(L))/(lam*lam_memb); % Capacidad de la membrana
del axolema (mF)

% Posición del electrodo:
Xeiec = 10*L; % Posición del electrodo en la ordenada x (cm)
Yeiec = 500e-4; % Posición del electrodo en la ordenada y (cm)

% Posición de cada compartimento en la fibra:
X(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la ordenada x (cm)
Y(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la abcisa y (cm)

for i = 1:(c-1)
```

## Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal

---

```
X(i+1) = X(i) + L/2; % Posición en la ordenada x de los
compartmentos restantes
Y(i+1) = 0; % Posición en la abcisa y de los compartimentos
restantes
end

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico)
Istim(1) = 0; % mA
Istim(2:(duration+1)) = stimuli; % mA
Istim((duration+2):(k+1)) = 0; % mA

% Potencial de estimulación externo en cada compartimento
for j = 1:c
    for i = 1:k
        Ve(i,j) = Istim(i)*rho_ext/(4*pi*sqrt((X(j) - Xelec)^2 + (Y(j)
- Yelec)^2)); % mV
    end
end

% Corrientes de estimulación equivalentes:
for j = 2:(c-1)
    for i = 1:k
        Iint(i,1) = Gaxial*(Ve(i,2) - Ve(i,1)); % mA (en el primer
nodo)
        Iint(i,j) = Gaxial*(Ve(i,j-1) - 2*Ve(i,j) + Ve(i,j+1)); % mA
(en los nodos intermedios)
        Iint(i,c) = Gaxial*(Ve(i,c-1) - Ve(i,c)); % mA (en el último
nodo)
    end
end

% En los nodos:
for j = 1:n:c

    % Valores iniciales de las probabilidades de las compuertas de los
    % canales iónicos:
    m = 0.0878;
    p = 0.4209;
    h = 0.4012;
    s = 0.2866;

    % Valores iniciales de las corrientes iónicas:
    i_Naf(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Nap(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Ks(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Lk(1,j) = 0; % mA/cm2

    % Corriente iónica total
    Iionic(1,j) = (i_Naf(1,j)+i_Nap(1,j)+i_Ks(1,j)+i_Lk(1,j)); %
mA/cm2

    M(1,j) = m;
    P(1,j) = p;
    H(1,j) = h;
    S(1,j) = s;

end
```

```

% Valor inicial del potencial de membrana en cada compartimento:
for j =1:c
    Vm(1,j) = V_rest; % mV
end

T=1e-3; % Tiempo de paso
t=[0]; % Valor inicial del tiempo

% Sistema de ecuaciones diferenciales a computar
for i = 1:k

    dV(i,1) = (Iint(i,1) + Gaxial*(2*Vm(i,2) - 2*Vm(i,1)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,1))/Cn;

    for j = 2:n:c
        dV(i,j) = (Iint(i,j) + Gaxial*(Vm(i,j-1) - 2*Vm(i,j) +
Vm(i,j+1)) - Gm*(Vm(i,j) - V_rest))/Cm;
    end

    for j = (n+1):n:(c-1)
        dV(i,j) = (Iint(i,j) + Gaxial*(Vm(i,j-1) - 2*Vm(i,j) +
Vm(i,j+1)) - pi*nodal_d*1*Iionic(i,j))/Cn;
    end

    dV(i,c) = (Iint(i,c) + Gaxial*(Vm(i,c-1) - Vm(i,c)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,c))/Cn;

    for j = 1:n:c

        Vm(i+1,j)= Vm(i,j)+dV(i,j)*T; % mV
        V = Vm(end,j); % mV

        dm = alpha_m_f(V)*(1-M(i,j)) - beta_m_f(V)*M(i,j); %
Probabilidad m del canal iónico de la corriente de Na rápida
        dh = alpha_h(V)*(1-H(i,j)) - beta_h(V)*H(i,j); % Probabilidad
h del canal iónico de la corriente de Na rápida
        dp = alpha_m_p(V)*(1-P(i,j)) - beta_m_p(V)*P(i,j); %
Probabilidad p del canal iónico de la corriente de Na persistente
        ds = alpha_s(V)*(1-S(i,j)) - beta_s(V)*S(i,j); % Probabilidad
s del canal iónico de la corriente lenta de K

        % Se guardan los valores en una matriz:
        M(i+1,j) = M(i,j)+dm*T;
        H(i+1,j) = H(i,j)+dh*T;
        P(i+1,j) = P(i,j)+dp*T;
        S(i+1,j) = S(i,j)+ds*T;

        i_Naf(i+1,j) = g_Naf*M(i,j)^3*H(i,j)*(V - E_Na); % Corriente
de Na rápida (mA/cm2)
        i_Nap(i+1,j) = g_Nap*P(i,j)^3*(V - E_Na); % Corriente de Na
persistente (mA/cm2)
        i_Ks(i+1,j) = g_Ks*S(i,j)*(V - E_K); % Corriente de K lenta
(mA/cm2)
        i_Lk(i+1,j) = g_Lk*(V - E_Lk); % Corriente de fuga (mA/cm2)

```

```
        Iionic(i+1,j) =  
(i_Naf(i+1,j)+i_Nap(i+1,j)+i_Ks(i+1,j)+i_Lk(i+1,j)); % Corriente  
iónica total (mA/cm2)  
  
    end  
  
    for j = 2:n:c  
        Vm(i+1,j) = Vm(i,j) + dV(i,j) * T; % mV  
    end  
  
    t(i+1) = i * T; % ms  
  
end
```

#### A.6. MODELO C DE RMG MODIFICADO

- **Parámetros:**

$I_{stim}$	Corriente de estimulación	$E_{Na}$	Potencial de equilibrio del sodio
$I_{Naf}$	Corriente de sodio rápido	$E_K$	Potencial de equilibrio del potasio
$I_{Nap}$	Corriente de sodio persistente	$E_{Lk}$	Potencial de equilibrio de la corriente de fuga
$I_{Ks}$	Corriente de potasio lento	$g_{Naf}$	Conductancia nodal del sodio rápido
$I_{Lk}$	Corriente de fuga	$g_{Nap}$	Conductancia nodal del sodio persistente
$\rho_i$	Resistividad del axoplasma	$g_{Ks}$	Conductancia nodal del potasio lento
$\rho_e$	Resistividad del medio externo	$g_{Lk}$	Conductancia nodal de la corriente de fuga
$c_n$	Capacidad nodal específica	$m$	Variable de la permeabilidad del sodio rápido
$G_{ax}$	Conductancia axial internodal	$h$	Variable de inactivación de la permeabilidad del sodio rápido
$\alpha; \beta$	Constantes de frecuencia para $m, h, p, y n$ , tal y como indica el sufijo	$p$	Variable de la permeabilidad del sodio persistente
$V_m$	Potencial de membrana	$n$	Variable de la permeabilidad del potasio lento
$V_r$	Potencial de reposo	$d$	Diámetro del nodo
$V_i$	Potencial del medio intracelular	$l$	Longitud del nodo
$V_e$	Potencial del medio extracelular	$D$	Diámetro del axón
$g_m$	Conductancia específica de la mielina	$F$	Diámetro de la fibra
$G_{an}$	Conductancia axoplásmica entre nodo e internodo	$c_m$	Capacidad específica de la mielina
$g_i$	Conductancia específica internodal	$c_i$	Capacidad específica internodal
$t$	tiempo	$N$	Número de capas de mielina

- **Sistema de ecuaciones**

Corrientes iónicas:

$$I_{Nap} = g_{Nap} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Naf} = g_{Naf} p^3 (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} n (V_m - E_{Ks})$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} (V_m - E_{Lk})$$

Conductancias y capacidades:

$$\begin{aligned}
 G_{an} &= \frac{\pi D^2}{4\rho_i \frac{l}{2}} & C_i &= \frac{c_i \pi DL}{2N} \\
 G_{ax} &= \frac{\pi D^2}{4\rho_i \frac{L}{2}} & C_m &= \frac{c_m \pi FL}{2N} \\
 C_n &= c_n \pi dl & G_m &= \frac{g_m \pi FL}{2N} \\
 G_i &= \frac{g_i \pi DL}{2N} & G_{axial} &= \left( \frac{1}{G_{an}} + \frac{1}{G_{ax}} \right)^{-1}
 \end{aligned}$$

Los valores de los parámetros  $G_i$  y  $C_i$  propuestos por Richardson y otros (2000) daban problemas en el código de MATLAB. Por este motivo, se ha optado por disminuir los valores dividiéndolos por  $2N$ . Con esta modificación, el código de MATLAB funciona correctamente y se han obtenido los resultados mostrados en el documento MEMORIA del TFG.

Potencial del medio extracelular:

$$V_{e,n} = \frac{\rho_e I_{stim}}{4\pi((X_{elec} - X_n)^2 + (Y_{elec} - Y_n)^2)^{\frac{1}{2}}}$$

Siendo  $X_{elec}, Y_{elec}$  el punto donde está situado el electrodo en el sistema de coordenadas x e y, y  $X_n, Y_n$  el punto donde se encuentra el compartimento  $n$ .

Sistema de ecuaciones diferenciales:

$$I_{int,n} = G_{axial}(V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_n} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - \pi dl(I_{Naf} + I_{Nap} + I_{Ks} + I_{Lk})] \quad (\text{En los nodos})$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_i} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - G_i V_{m,n}] \quad (\text{En el axolema de los internodos})$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{int,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1}) - G_m V_{m,n}] \quad (\text{En la mielina de los internodos})$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

Constantes de las probabilidades de las compuertas de los canales iónicos (temperatura de 37°C):

$$\alpha_m = 4.092(V_m + 25.4)/(1 - \exp(-(V_m + 25.4)/10.3))$$

$$\beta_m = -0.1892(V_m + 29.7)/(1 - \exp((V_m + 29.7)/9.16))$$

$$\alpha_h = -0.09744(V_m + 118)/(1 - \exp((V_m + 118)/11))$$

$$\beta_h = 6.67/(1 + \exp(-(V_m + 35.8)/13.4))$$

$$\alpha_p = 0.4092(V_m + 48.4)/(1 - \exp(-(V_m + 48.4)/10.3))$$

$$\beta_p = -0.01892(V_m + 42.7)/(1 - \exp((V_m + 42.7)/9.16))$$

$$\alpha_n = 0.00366(V_m + 19.5)/(1 - \exp(-(V_m + 19.5)/23.6))$$

$$\beta_n = -0.002217(V_m + 87.1)/(1 - \exp((V_m + 87.1)/21.8))$$

- **Valores de los parámetros constantes y valores iniciales de las variables a computar en el sistema de ecuaciones diferenciales.**

Parámetro	Valor	Unidades	Parámetro	Valor	Unidades
$l$	1	$\mu m$	$E_{Na}$	50	$mV$
$L$	1150	$\mu m$	$E_K$	-84	$mV$
$d$	3.3	$\mu m$	$E_{Lk}$	-83.38	$mV$
$D$	6.9	$\mu m$	$V_r$	-82	$mV$
$F$	10	$\mu m$	$V_{m,n}(t = 0)$	0	$mV$
$c_m$	2	$\mu F/cm^2$	$m(t = 0)$	0.0005	-
$\rho_e$	500	$\Omega cm$	$h(t = 0)$	0.8249	-
$\rho_i$	70	$\Omega cm$	$p(t = 0)$	0.0049	-
$g_{Naf}$	3	$S/cm^2$	$n(t = 0)$	0.0268	-
$g_{Nap}$	0.005	$S/cm^2$	$g_{Lk}$	0.08	$S/cm^2$
$g_{Ks}$	0.08	$S/cm^2$	$g_m$	0.001	$S/cm^2$
$c_m$	0.1	$\mu F/cm^2$	$N$	120	-
$g_i$	0.0001	$S/cm^2$	$c_i$	1	$\mu F/cm^2$

- **Código del programa implementado en MATLAB**

```
% Variables del modelo
c = 41; % Número de compartimentos a computar
n = 2; % Número de compartimentos internodales
k = 1500; % Tiempo de simulación (ms)
stimuli = -62e-3; % mA
duration = 100; % Duración del estímulo (ms)

% Parámetros constantes
l = 1e-4; % Longitud del nodo (cm)
L = 600e-4; % Longitud del internodo (cm)
fibre_d = 5.7e-4; % Diámetro de la fibra (cm)
axon_d = 3.4e-4; % Diámetro del axón (cm)
nodal_d = 1.9e-4; % Diámetro del nodo (cm)
paxonal_d = 10e-7; % Diámetro del espacio periaxonal (cm)
cn = 2e-3; % Capacidad específica de la membrana del nodo (mF/cm2)
lam = 80; % Número de capas de mielina
lam_memb = 2; % Número de capas de membrana por capa de mielina
gm = 0.001; % Conductancia específica de la membrana del axolema
(S*capa de membrana/cm2)
cm = 0.1e-3; % Capacidad específica de la membrana del axolema
(mF*capa de membrana/cm2)
gi = 0.0001; % Conductancia específica de la mielina (S/cm2)
ci = 1e-3; % Capacidad específica de la mielina (mF/cm2)
rho_ext = 500; % Resistividad del medio extracelular (ohm*cm)
rho_ax = 70; % Resistividad del medio intracelular (ohm*cm)
rho_px = 70; % Resistividad del espacio periaxonal (ohm*cm)
g_Naf = 3; % Conductancia del canal de la corriente de Na rápido
(S/cm2)
g_Ks = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de K lenta
(S/cm2)
g_Nap = 0.005; % Conductancia del canal de la corriente de Na
persistente (S/cm2)
g_Lk = 0.08; % Conductancia del canal de la corriente de fuga (S/cm2)
E_Na = 50; % Potencial de equilibrio del Na (mV)
E_K = -84; % Potencial de equilibrio del K (mV)
E_Lk = -83.38; % Potencial de equilibrio de la corriente de fuga (mV)
V_rest = -82; % Potencial de reposo (mV)

% Valores de conductancia y capacidad de los compartimentos:
Cn = cn*pi*nodal_d*l; % Capacidad de la membrana del nodo (mF)
Gan = (pi*nodal_d^2)/(4*rho_ax*(l/2)); % Conductancia del nodo (S)
Gpn = (pi*paxonal_d^2)/(4*rho_px*(l/2)); % Conductancia del espacio
periaxonal del nodo (S)

Ci = ci*pi*axon_d*(L)/(lam*lam_memb); % Capacidad de la mielina (mF)
Gi = gi*pi*axon_d*(L)/(lam*lam_memb); % Conductancia de la mielina (S)
Gax = (pi*axon_d^2)/(4*rho_ax*(L/2)); % Conductancia del axolema (S)

Cm = (cm*pi*(fibre_d)*(L))/(lam*lam_memb); % Capacidad de la membrana
del axolema (mF)
Gm = (gm*pi*(fibre_d)*(L))/(lam*lam_memb); % Conductancia de la
membrana del axolema (S)
Gpx = (pi*paxonal_d^2)/(4*rho_px*(L/2)); % Conductancia del espacio
periaxonal del internodo (S)

Gaxial = 1/((1/Gan) + (1/Gax)); % Conductancia total entre el axolema
y el nodo
```

```

Gpaxonal = 1/((1/Gpn) + (1/Gpx)); % Conductancia total entre
compartimentos de mielina consecutivos

% Posición del electrodo
Xeiec = 10*L; % Posición del electrodo en la ordenada x (cm)
Yeiec = 500e-4; % Posición del electrodo en la ordenada y (cm)

% Posición de cada compartimento en la fibra:
X(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la ordenada x (cm)
Y(1) = 0; % Posición del primer compartimento en la abcisa y (cm)

for i = 1:(c-1)
    X(i+1) = X(i) + L/2; % Posición en la ordenada x de los
compartimentos restantes
    Y(i+1) = 0; % Posición en la abcisa y de los compartimentos
restantes
end

% Corriente de estimulación (pulso cuadrado monofásico)
Istim(1) = 0; % mA
Istim(2:101) = stimuli; % mA
Istim(102:(k+1)) = 0; % mA

% Potencial de estimulación externo en cada compartimento
for j = 1:c
    for i = 1:k
        Ve(i,j) = Istim(i)*rho_ext/(4*pi*sqrt((X(j) - Xeiec)^2 + (Y(j)
- Yeiec)^2)); % mV
    end
end

% Corrientes de estimulación equivalentes:
for j = 2:(c-1)
    for i = 1:k
        Iint(i,1) = Gaxial*(2*Ve(i,2) - 2*Ve(i,1)); % mA
        Iint(i,j) = Gaxial*(Ve(i,j-1) - 2*Ve(i,j) + Ve(i,j+1)); % mA
        Iint(i,c) = Gaxial*(Ve(i,c-1) - Ve(i,c)); % mA
    end
end

% En los nodos:
for j = 1:n:c

    % Valores iniciales de las probabilidades de las compuertas de los
    % canales iónicos:
    m = 0.02776;
    p = 0.08908;
    h = 0.375;
    s = 0.02698;

    % Valores iniciales de las corrientes iónicas:
    i_Naf(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Nap(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Ks(1,j) = 0; % mA/cm2
    i_Lk(1,j) = 0; % mA/cm2

    % Corriente iónica total
    Iionic(1,j) = (i_Naf(1,j)+i_Nap(1,j)+i_Ks(1,j)+i_Lk(1,j)); %
mA/cm2

```

```

M(1,j) = m;
P(1,j) = p;
H(1,j) = h;
S(1,j) = s;

end

% Valor inicial del potencial de membrana en cada compartimento
% correspondiente al axolema del internodo y al nodo:
for j =1:c
    Vm(1,j) = V_rest; % mV
end

% Valor inicial del potencial de membrana en cada compartimento
% correspondiente a la mielina del internodo:
for j = 2:n:(c-1)
    Vmielina(1,j) = V_rest; % mV
end

T=1e-3; % Tiempo de paso
t=[0]; % Valor inicial del tiempo

% Sistema de ecuaciones diferenciales a computar
for i = 1:k

    dV(i,1) = (Iint(i,1) + Gaxial*(2*Vm(i,2) - 2*Vm(i,1)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,1))/Cn; % Primer nodo

    for j = 2:n:(c-1)
        dV(i,j) = (Iint(i,j) + Gaxial*(Vm(i,j-1) - 2*Vm(i,j) +
Vm(i,j+1)) - Gi*(Vm(i,j) - V_rest))/Ci; % Compartimentos axolema
internodo
    end

    for j = 3:n:(c-2)
        dV(i,j) = (Iint(i,j) + Gaxial*(Vm(i,j-1) - 2*Vm(i,j) +
Vm(i,j+1)) - pi*nodal_d*1*Iionic(i,j))/Cn; % Nodos
    end

    dV(i,c) = (Iint(i,c) + Gaxial*(Vm(i,c-1) - Vm(i,c)) -
pi*nodal_d*1*Iionic(i,c))/Cn; % Último nodo

    for j = 2:n:(c-1)
        dVmielina(i,j) = (Gpaxonal*(-Vm(i,j-1) + 2*Vm(i,j) -
Vm(i,j+1)) - Gm*(Vmielina(i,j) - Vm(i,j)))/Cm; % Compartimentos capa
de mielina
    end

    for j = 1:n:c

        Vm(i+1,j) = Vm(i,j) + dV(i,j) * T; % mV
        V = Vm(end,j); % mV

        dm = alpha_m_f(V) * (1-M(i,j)) - beta_m_f(V) * M(i,j); %
Probabilidad m del canal iónico de la corriente de Na rápida
        dh = alpha_h(V) * (1-H(i,j)) - beta_h(V) * H(i,j); % Probabilidad
h del canal iónico de la corriente de Na rápida

```

```
dp = alpha_m_p(V)*(1-P(i,j)) - beta_m_p(V)*P(i,j); %
Probabilidad p del canal iónico de la corriente de Na persistente
ds = alpha_s(V)*(1-S(i,j)) - beta_s(V)*S(i,j); % Probabilidad
s del canal iónico de la corriente lenta de K

M(i+1,j) = M(i,j)+dm*T;
H(i+1,j) = H(i,j)+dh*T;
P(i+1,j) = P(i,j)+dp*T;
S(i+1,j) = S(i,j)+ds*T;

i_Naf(i+1,j) = g_Naf*M(i,j)^3*H(i,j)*(V - E_Na); % Corriente
de Na rápida (mA/cm2)
i_Nap(i+1,j) = g_Nap*P(i,j)^3*(V - E_Na); % Corriente de Na
persistente (mA/cm2)
i_Ks(i+1,j) = g_Ks*S(i,j)*(V - E_K); % Corriente de K lenta
(mA/cm2)
i_Lk(i+1,j) = g_Lk*(V - E_Lk); % Corriente de fuga (mA/cm2)

Iionic(i+1,j) =
(i_Naf(i+1,j)+i_Nap(i+1,j)+i_Ks(i+1,j)+i_Lk(i+1,j)); % Corriente
iónica total (mA/cm2)

end

for j = 2:n:c
Vm(i+1,j) = Vm(i,j) + dV(i,j)*T; % mV
end

for j = 2:n:(c-1)
Vmielina(i+1,j) = Vmielina(i,j) + dVmielina(i,j)*T;
end

t(i+1)=i*T; % ms

end
```

#### A.7. DIMENSIONES DE DIFERENTES FIBRAS EVALUADAS EN LOS MODELOS DE ACTIVACIÓN DE FIBRAS NERVIOSAS MIELÍNICAS

	Diámetro de la fibra								
	5.7	7.3	8.7	10	11.5	12.8	14	15	16
Separación entre nodos	600	750	1000	1150	1250	1350	1500	1600	1750
Diámetro del nodo	1.9	2.4	2.8	3.3	3.7	4.2	4.7	5	5.5
Diámetro del axón	3.4	4.6	5.8	6.9	8.1	9.2	10.4	11.5	12.7
Número de capas de mielina	80	100	110	120	130	135	140	145	150

Los valores en rojo representan aquellos que han sido modificados con respecto a los valores geométricos ofrecidos por McIntyre y otros (2002), porque éstos últimos daban problemas en el código correspondiente al modelo B de RMG modificado. Para evitar problemas y poder obtener resultados, se han aumentado dichos valores a los que se muestran en la tabla de arriba.

#### A.8. MODELO DE CAMPO ELÉCTRICO EN UN MEDIO ISOTRÓPICO

- Geometría

MATERIA BLANCA	Anchura ( <i>mm</i> )	24.5
	Altura ( <i>mm</i> )	1.8
	Profundidad ( <i>mm</i> )	3
POLOS DEL ELECTRODO	Diámetro ( <i>mm</i> )	1.3
	Longitud ( <i>mm</i> )	3
AISLANTE DEL ELECTRODO	Diámetro ( <i>mm</i> )	1.3
	Longitud ( <i>mm</i> )	4

- Parámetros eléctricos

MATERIA BLANCA	Conductividad eléctrica ( <i>S/m</i> )	
	Longitudinal	0.083
	Transversal	0.60
POLOS DEL ELECTRODO	10	
AISLANTE DEL ELECTRODO	0.001	

#### A.9. MODELO DE CAMPO ELÉCTRICO EN UN MEDIO ANISOTRÓPICO

- Geometría

<b>MATERIA BLANCA</b>	<b>Anchura (mm)</b>	30
	<b>Altura (mm)</b>	3
	<b>Profundidad (mm)</b>	2
<b>GRASA</b>	<b>Anchura (mm)</b>	30
	<b>Altura (mm)</b>	3.5
	<b>Profundidad (mm)</b>	2
<b>DURAMADRE</b>	<b>Anchura (mm)</b>	30
	<b>Altura (mm)</b>	0.3
	<b>Profundidad (mm)</b>	2
<b>CSF</b>	<b>Anchura (mm)</b>	30
	<b>Altura (mm)</b>	3.8
	<b>Profundidad (mm)</b>	2
<b>POLOS DEL ELECTRODO</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	1.3
	<b>Longitud (mm)</b>	3
<b>AISLANTE DEL ELECTRODO</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	1.3
	<b>Longitud (mm)</b>	4
<b>INTERFASE ELECTRODO-TEJIDO</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	1.8
	<b>Longitud (mm)</b>	10.5

- Parámetros eléctricos

<b>MATERIA BLANCA</b>	<b>Conductividad eléctrica (S/m)</b>	
	<b>Longitudinal</b>	<b>Transversal</b>
<b>MATERIA BLANCA</b>	0.083	0.60
<b>GRASA</b>	0.04	
<b>DURAMADRE</b>	0.03	
<b>CSF</b>	1.7	
<b>POLOS DEL ELECTRODO</b>	10	
<b>AISLANTE DEL ELECTRODO</b>	0.001	
<b>INTERFASE ELECTRODO-TEJIDO</b>	0.02	

## A.10. MANUAL DE USO DEL SOFTWARE PARA EL USUARIO

El programa está destinado para el uso por parte de los médicos, por lo que será indispensable tener conocimientos avanzados en medicina y en el funcionamiento del sistema de EME.

Este software muestra si las tensiones introducidas para la estimulación provocan una activación neuronal o no y dónde se produce dicha activación. Así que, indirectamente, ayuda al médico a saber a qué tensiones debe programar el neuroestimulador del sistema de EME.

El programa divide su interfaz en cuatro secciones: fibra nerviosa, dimensiones de los tejidos circundantes, dimensiones del electrodo y parámetros del pulso de estimulación.

Además, el software tiene dos modos de funcionamiento:

- ↪ **Modo ACTIVACIÓN DE FIBRAS:** en este modo, el usuario debe introducir el valor de la tensión a la que quiere estimular la fibra nerviosa. Tras el cálculo computacional, aparecerá una ventana donde se mostrarán los potenciales de acción de todos los nodos considerados, si es que la tensión ha sido suficiente para que se excite la fibra. Así, el usuario también es capaz de saber en qué zona/nodo de la fibra se produce la activación neuronal. Este modo de funcionamiento tiene un uso más investigador que práctico, pues muestra una gran cantidad de información sobre los resultados de la estimulación.
- ↪ **Modo CÁLCULO DE UMBRALES:** en este modo, el usuario no debe introducir la amplitud de la tensión de estímulo. Así, con todos los demás datos que se deben introducir, el programa calcula los umbrales de activación y los muestra en pantalla.

En la siguiente tabla se especifica los datos que se deben introducir en cada sección de la interfaz del programa.

<b>SECCIÓN: FIBRA NERVIOSA</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Descripción</b>
D	Tamaño o diámetro de la fibra ( $\mu m$ )
n	Número de nodos de Ranvier
<b>SECCIÓN: DIMENSIONES TEJIDOS CIRCUNDANTES</b>	
G	Grosor de la capa de grasa ( $cm$ )
Du	Grosor de la duramadre ( $cm$ )
C	Grosor de la capa de CSF ( $cm$ )
F	Distancia entre la fibra nerviosa y la capa de CSF ( $cm$ )
<b>SECCIÓN: CARACTERÍSTICAS DEL ELECTRODO</b>	
Di	Diámetro del electrodo ( $cm$ )
L	Longitud de los polos del electrodo ( $cm$ )
I	Longitud del aislante entre los polos ( $cm$ )
P	Número de polos
Pol	Polaridad de los polos
<b>SECCIÓN: PARÁMETROS DEL PULSO DE ESTIMULACIÓN</b>	
t	Duración del pulso de estímulo ( $ms$ )
A/C	Marcar si es estimulación anódica o catódica
A (sólo en el modo ACTIVACIÓN DE FIBRAS)	Amplitud de la tensión de estímulo ( $mV$ )