



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

**TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

# **DISEÑO Y DESARROLLO DE UN MODELO COMPUTACIONAL DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO SOBRE LA ACTIVIDAD NEURONAL DE LA MÉDULA ESPINAL**

AUTORA: CARMEN SOLANES GALBIS

TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTOR: JOSÉ LUIS DURÁ CANTERO

**Curso Académico: 2016-17**



# AGRAÏMENTS

*If you ever find yourself lost in the dark,  
and you can't see...  
I'll be the light, to guide you.*

“Count on me”, Bruno Mars

Al llarg de la vida hi ha persones que, d'alguna manera o altra, són com lluernetes que il·luminen el teu camí quan es fa de nit. Persones que cal cuidar. Per això, vull dedicar unes paraules a totes aquelles persones que m'han acompanyat durant aquest curt però intens curs.

Primer, agrair profundament el gran treball dels meus pares, Juan Ernesto Solanes Galán i Ángeles María Galbis Martínez. Papà, mamà, els dos sou exemplars. Sempre esteu damunt de nosaltres per a donar-nos suport, per a ajudar-nos, per a motivar-nos a fer el que ens agrada, per a animar-nos i per a ensenyar-nos tot el que sabeu. I és que, sóc un dels fruits del vostre treball. Així que, només puc dir-vos de tot cor: gràcies.

Després, també he de donar les gràcies als meus dos germans, Juan Ernesto Solanes Galbis i M<sup>a</sup> Ángeles Solanes Galbis. Tu, tete, malgrat lo lluny que estàs, sempre estàs tan prop. Sé que has apostat per mi i sé que sempre vas a donar-me suport en tot el que faça, i saber-ho em dóna més confiança en mi mateix. I tu, teta, per a mi, sempre seràs un exemple a seguir, doncs eres una de les persones que més constància i superació personal demostra tindre, i això m'ho transmets. Sóc molt afortunada de tindre-vos com a germans.

Acadèmicament, vull agrair al meu tutor Javier Saiz Rodríguez i al meu cotutor i cap José Luis Durá Cantero l'haver-me donat les ferramentes necessàries per a dur endavant aquest treball i el donar-me l'oportunitat de formar part de la comunitat científica. Els dos sou persones molt ocupades i vos agraeix molt l'esforç que heu fet durant tot aquest any. Estic molt contenta d'haver-vos conegut i d'estar treballant amb vosaltres.

Finalment, a la meua neboteta Laura Ruiz Solanes, només puc demanar-li perdó, per no poder estar amb ella tot el que voldria. Però, al mateix temps, donar-li les gràcies per apartar-me de les pantalles i fer-me entrar en el seu meravellós món infantil.





## RESUMEN

La estimulación de médula espinal (EME) es una terapia que se ha estado usando durante más de 40 años para el tratamiento de diferentes condiciones de dolor crónico. Esta terapia consiste en estimular las grandes fibras nerviosas A $\beta$  de los dermatomas correspondientes a las áreas donde el paciente siente dolor para producir parestesia. Aunque su uso clínico es elevado, todavía se desconoce el efecto de ciertos factores sobre el alcance del umbral de molestia de la estimulación. Dicho umbral limita la eficacia de la terapia, ya que impide el aumento del campo eléctrico para estimular las fibras nerviosas necesarias para aliviar el dolor. Muchos trabajos se han centrado en determinar los factores que afectan a la eficacia de la terapia de EME. Algunos de esos factores son: la polaridad de los electrodos, la geometría de la médula espinal, la distancia entre los contactos de los electrodos o la distancia entre el electrodo y la médula espinal. Con el objetivo de conocer mejor el efecto de estos factores, así como las mejores condiciones para lograr la máxima eficacia de la terapia de EME, en este trabajo se va a elaborar un modelo 3D de médula espinal. Para ello, primero se desarrollará un modelo de conductor volumétrico de médula espinal realista que permita simular el campo eléctrico y calcular el potencial eléctrico en los nodos de Ranvier. Luego se realizará un modelo de fibra nerviosa que simule la propagación del potencial de acción sobre la misma y, por tanto, el efecto del campo eléctrico sobre su activación. Finalmente, ambos modelos se usarán conjuntamente para el estudio de los diversos factores que afectan a la eficacia de la terapia de EME.

**Palabras Clave:** estimulación de médula espinal, modelo de fibra nerviosa, modelo de conductor volumétrico, umbral de molestia, cordones posteriores, raíces dorsales, umbral de percepción, configuración del electrodo.

## RESUM

L'estimulació de medul·la espinal (EME) és una teràpia que s'ha estant utilitzant durant més de 40 anys per al tractament de diferents condicions de dolor crònic. Aquesta teràpia consisteix en estimular les grans fibres nervioses A $\beta$  dels dermatomes corresponents a les àrees on el pacient sent dolor per a produir parestèsia. Malgrat que el seu ús clínic és elevat, encara es desconeix l'efecte de certs factors en l'abast del llindar de molèstia de l'estimulació. Este llindar limita l'eficàcia de la teràpia, ja que impedeix l'augment del camp elèctric per a estimular les fibres nervioses necessàries per a mitigar el dolor. Molts treballs s'han centrat en determinar els factors que afecten l'eficàcia de la teràpia de EME. Alguns dels factors són: la polaritat del elèctrodes, la geometria de la medul·la espinal, la distància entre els contactes dels elèctrodes o la distància entre l'elèctrode i la medul·la espinal. Amb l'objectiu de conèixer millor l'efecte d'aquests factors, així com les millors condicions per a aconseguir la màxima eficàcia de la teràpia de EME, en aquest treball va a elaborar-se un model 3D de medul·la espinal. Aleshores, primer es desenvoluparà un model de conductor volumètric de medul·la espinal realista que permeta simular el camp elèctric i calcular el potencial elèctric en els nodes de Ranvier. Després, es realitzarà un model de fibra nerviosa que simule la propagació del potencial d'acció i, per tant, l'efecte del camp elèctric sobre la seua activació. Finalment, ambdós models s'utilitzaran conjuntament per a l'estudi dels diversos factors que afecten a l'eficàcia de la teràpia de EME.

**Paraules clau:** estimulació de medul·la espinal, model de fibra nerviosa, model de conductor volumètric, llindar de molèstia, cordons posteriors, arrels dorsals, llindar de percepció, configuració de l'elèctrode.

## **ABSTRACT**

Spinal cord stimulation (SCS) therapy has been using for more than 40 years to treat different chronic pain conditions. This therapy consists on producing paresthesia by stimulating big A $\beta$  nerve fibers from dermatomas that correspond to painful areas of the patient. Despite its wide clinic use, the effects on the scope on discomfort threshold are still unknown. Discomfort threshold limits SCS therapy efficacy because it prevents increasing the electric field to stimulate all necessary nerve fibers to relieve pain. There are works in the literature focused on establishing the factors that affect SCS therapy efficacy. According to these works, the main factors are: electrodes polarity, spinal cord geometry, distance between electrodes contacts or distance between electrode and spinal cord. With the aim of knowing better the effect of this factors, as well as the best conditions to obtain the maximum SCS therapy efficacy, this work presents the development of a 3D spinal cord model. To do this, in first place, a realistic volumetric conductor model of the spinal cord that allows simulate the electric field is presented, in addition to the computation of the electric potential in Ranvier nodes. Then, a nerve fiber model to simulate the action potential propagation is realized in order to study the effect of the electric field when the activation is befallen. Finally, both models are used together to study several factors affecting directly to the SCS therapy efficacy.

**Keywords:** spinal cord stimulation, nerve fiber model, volumetric conductor model, discomfort threshold, dorsal columns, dorsal roots, perception threshold, electrode configuration.



# ÍNDICE

## DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFM

- Memoria
- Presupuesto

## ÍNDICE DEL DOCUMENTO MEMORIA

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>19</b> |
| 1.1. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO .....  | 19        |
| 1.2. MOTIVACIÓN .....  | 20        |
| 1.2.1. <i>Dolor crónico. Descripción de la enfermedad e incidencia en Europa y España.</i><br>.....  | 20        |
| 1.2.2. <i>Terapia de EME para el tratamiento del dolor crónico</i> .....   | 22        |
| 1.2.3. <i>Complicaciones de la terapia de EME</i> .....  | 26        |
| 1.2.4. <i>Limitaciones en la toma de decisiones clínicas en la terapia de EME y necesidad<br/>    de la utilización de modelos computacionales</i> ..... | 27        |
| 1.2.5. <i>Modelos computacionales de médula espinal</i> .....  | 28        |
| 1.3. OBJETIVO DEL TFM .....  | 28        |
| <b>CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA</b> .....   | <b>31</b> |
| 2.1. MODELO COMPUTACIONAL 3D DE MÉDULA ESPINAL.....  | 31        |
| 2.1.1. <i>Descripción del modelo de conductor volumétrico de médula espinal</i> .....  | 32        |
| 2.1.2. <i>Validación del modelo de conducto volumétrico de médula espinal</i> .....  | 39        |
| 2.2. MODELO DE FIBRA NERVIOSA MIELINIZADA .....  | 40        |
| 2.2.1. <i>Descripción del modelo de fibra nerviosa</i> .....   | 40        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2.2. Validación del modelo de fibra nerviosa.....   | 46        |
| <b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>   | <b>49</b> |
| 3.1. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....   | 50        |
| 3.1.1. Geometría del modelo .....   | 50        |
| 3.1.2. Conductividades eléctricas de los materiales del modelo .....  | 53        |
| 3.2. PARÁMETROS VARIABLES QUE AFECTAN LA EFICACIA DE LA TERAPIA DE EME.....   | 59        |
| 3.2.1. Posición del electrodo .....   | 59        |
| 3.2.2. Distancia entre los contactos del electrodo.....   | 60        |
| 3.2.3. Configuración del electrodo .....  | 61        |
| 3.2.4. Estimulación con dos electrodos .....  | 68        |
| 3.3. DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN SEGÚN LA VÉRTEBRA ELEGIDA PARA ESTIMULAR LA MÉDULA ESPINAL ..... | 73        |
| 3.4. LIMITACIONES DEL MODELO DE CONDUCTOR VOLUMÉTRICO DE MÉDULA ESPINAL .....                                       | 74        |
| <b>CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS .....</b>   | <b>77</b> |
| 4.1. CONCLUSIONES.....  | 77        |
| 4.2. APORTACIONES DEL TFM .....   | 80        |
| 4.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....   | 80        |
| 4.4. FUTURAS APLICACIONES .....   | 82        |

## ÍNDICE DEL DOCUMENTO PRESUPUESTO

|  |    |
|--|----|
| 1. COSTE DEL PERSONAL .....                | 89 |
| 2. COSTE DEL SOFTWARE .....                | 90 |
| 3. COSTE DEL HARDWARE O EQUIPAMIENTO ..... | 91 |
| 4. COSTE TOTAL DEL TFM.....                | 91 |

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Elementos que conforman el sistema de EME. a) Neuroestimulador [8]. b) Diferente tipología de electrodos de estimulación percutáneos [10]. c) Cargador del neuroestimulador del paciente [11]. d) Programador del clínico [8]. d) Mando/programador del paciente [12]. ..... 23
- Figura 2. Imagen intraoperativa de la incisión de la espalda para la introducción de los electrodos de estimulación [14]. ..... 24
- Figura 3. A) Imagen de fluoroscopia posterior anterior. B) Imagen de fluoroscopia lateral de los electrodos posicionados bilateralmente en los ganglios de las raíces dorsales de los niveles vertebrales T12-L1 [14]..... 24
- 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 [15]..... 25
- Figura 5. a) Anatomía de la médula espinal [19]. b) Dermatomas en los cordones posteriores del segmento T11. L: lumbar; S: sacral; T: torácica [20]. ..... 26
- Figura 6. Esquema de la metodología empleada para la generación del modelo computacional 3D de médula espinal. .... 32
- Figura 7. Dimensiones medidas en imágenes de RM con una resolución de 0.5x0.5 mm<sup>2</sup>. Para la médula espinal (A) los parámetros OAP, OT, área WM, área SC, AW y PW fueron medidos. Para el tubo dural (B) se midieron las direcciones AP, RL, A, P, R y L. AW es la anchura de las astas anteriores; RM, Resonancia Magnética; OAP, diámetro anteroposterior; PW, anchura de las astas posteriores; OT, diámetro transversal; área SC, área de la médula espinal; área WM, área de la materia blanca; RL, derecha-izquierda [32]. ..... 34
- Figura 8. Valor medio, máximo y mínimo del grosor de la capa dorsal del líquido cefalorraquídeo (dCSF), en función del nivel vertebral [34]. ..... 35
- Figura 9. Partes del electrodo modelado en COMSOL Multiphysics..... 37
- Figura 10. Posición del electrodo en la médula espinal de la vértebra T10. a) Perfil del modelo de médula espinal. b) Modelo de conductor volumétrico de médula

|  |    |
|--|----|
| espinal. c) Modelo de conductor volumétrico de médula espinal con los tejidos circundantes extraídos. d) Corte transversal en el centro de la médula, donde se encuentra el electrodo de estimulación. Distancia entre el centro del electrodo y la duramadre ( $D_{e-d}$ ). WM: materia blanca. GM: materia gris. CSF: líquido cefalorraquídeo. ....  | 38 |
| Figura 11. Mallado del modelo de conductor volumétrico de médula espinal. a) Vista de la malla en la superficie de todo el volumen geométrico del modelo. b) Vista de la malla del canal espinal y del electrodo, sin los tejidos circundantes más externos (hueso y grasa).....   | 38 |
| Figura 12. Comparación de la densidad de corriente obtenida en diversos modelos: a) Densidad de corriente obtenida mediante la estimulación de la médula con un tripolo en configuración subcompacta [8]. b) Densidad de corriente obtenida mediante estimulación bipolar, con 7 mm de distancia entre los polos (de centro a centro de cada polo), con un modelo computacional [21]. c) Densidad de corriente obtenida en el modelo de médula espinal de la vértebra T10 elaborado en COMSOL Multiphysics de una estimulación medular con un tripolo en configuración subcompacta. d) Densidad de corriente obtenida en el modelo de médula espinal de la vértebra T10 elaborado en COMSOL Multiphysics de una estimulación bipolar. .... | 40 |
| Figura 13. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa mielínica según el modelo B de RMG modificado [15]. ....  | 41 |
| Figura 14. Izquierda: potencial de acción que se obtiene con el modelo B de RMG en un nodo de Ranvier de una fibra nerviosa mielínica que ha sido sometida a un estímulo bipolar de pulso cuadrado de 300 $\mu$ s de duración y 2.5V de amplitud. Derecha: propagación del potencial de acción en 41 nodos de Ranvier. ....  | 43 |
| Figura 15. Selección de los puntos que representan los nodos de Ranvier de una fibra de 12.8 $\mu$ m de diámetro situada en la línea media de la médula espinal en el modelo de conductor volumétrico, en COMSOL Multiphysics.....   | 45 |
| Figura 16. Distribución de fibras A $\beta$ en 500 $\mu$ m desde la superficie de los DC (izquierda). En la imagen de la derecha se puede observar lo mismo, pero de forma ampliada. ....  | 45 |
| Figura 17. Modelización y posición de la raíz dorsal (línea roja) en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal.....   | 45 |
| Figura 18. Estímulo umbral en función del diámetro de la fibra nerviosa. a) Resultados obtenidos por [21]. b) Resultado obtenido con el modelo de médula espinal de la vértebra T10 realizado en COMSOL Multiphysics junto con el modelo de fibra nerviosa B de RMG. ....  | 47 |



|  |    |
|--|----|
| Figura 19. Umbral de estimulación en función del grosor del dCSF. Azul: resultados obtenidos con el modelo de conductor volumétrico de médula espinal y el modelo de fibra nerviosa; rojo: resultados obtenidos por [34].  | 47 |
| Figura 20. Área de activación en diferentes grosores de la capa duramadre, con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ .   | 51 |
| Figura 21. Área de activación en diferentes grosores de la capa dCSF, con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ .  | 52 |
| Figura 22. $R_{DT/PT}$ y $R_{DR/DC}$ en función del grosor de la duramadre y del grosor del dCSF.  | 53 |
| Figura 23. Área de activación en diferentes valores de la conductividad eléctrica de la grasa con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ .  | 54 |
| Figura 24. Área de activación en diferentes valores de la conductividad eléctrica del CSF con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ .  | 55 |
| Figura 25. $R_{DT/PT}$ y $R_{DR/DC}$ en función de la conductividad de la grasa, de la duramadre, del CSF, de la materia blanca, de la materia gris y de la $I_{e-t}$ .  | 58 |
| Figura 26. Área de activación en diferentes posiciones del electrodo de estimulación con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ .   | 60 |
| Figura 27. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal al estimular con una configuración bipolar 1 (arriba), con un potencial de estímulo de 1.9V en el ánodo (rojo) y de -1.9V en el cátodo (azul); y con una configuración bipolar 2 (abajo), con un potencial de estímulo de 2.4V en el ánodo (rojo) y de -2.4V en el cátodo (azul).                                   | 63 |
| Figura 28. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal al estimular con una configuración de cátodo protegido (arriba), con un potencial de estímulo de 1.6V en los ánodos (rojo) y de -1.6V en los cátodos (azul); y con una configuración de doble cátodo protegido (abajo), con un potencial de estímulo de 1.7V en los ánodos (rojo) y de -1.7V en los cátodos (azul). | 64 |
| Figura 29. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de $12.8 \mu m$ de diámetro con diferentes configuraciones del electrodo.   | 65 |
| Figura 30. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de $5.7 \mu m$ de diámetro con diferentes configuraciones del electrodo.  | 66 |
| Figura 31. Área de activación en diferentes configuraciones del electrodo con un umbral de estimulación de $1.4*PT$ . $D_{e-d}$ : 1.75 mm.   | 68 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 32. Modelo geométrico de la médula espinal en el nivel vertebral T10 con uno y con dos electrodos de estimulación pegados a la duramadre. a) Modelo de conductor volumétrico de médula espinal con dos electrodos y con los tejidos circundantes extraídos. b) Corte transversal del modelo de médula espinal con un electrodo. c) Corte transversal del modelo de médula espinal con dos electrodos. Distancia entre los centros de los electrodos: 2.5 mm. .... | 69 |
| Figura 33. Configuraciones de estimulación con dos electrodos más habituales en la práctica clínica. ....  | 70 |
| Figura 34. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal y potencial eléctrico en los contactos con dos electrodos en: a) Configuración bipolar y b) Configuración de cátodo protegido. ....   | 71 |
| Figura 35. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de 12.8 $\mu\text{m}$ de diámetro con dos electrodos en configuración bipolar (arriba) y de cátodo protegido (abajo). ....  | 72 |
| Figura 36. Área de activación con dos y un electrodo en configuración: bipolar (a y c) y cátodo protegido (b y d), con un umbral de estimulación de 1.4*PT. ....   | 72 |
| Figura 37. Modelos geométricos de la médula espinal realizados en COMSOL Multiphysics en el nivel vertebral T8 (a), T10 (b) y T12 (c). ....  | 74 |
| Figura 38. Área de activación en diferentes niveles vertebrales: T8 (izquierda), T10 (centro) y T12 (derecha). $D_{e-d}$ : 1.75 mm. ....   | 74 |

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Valores de las propiedades eléctricas de los tejidos considerados en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal.....   | 33 |
| Tabla 2. Geometría de la médula espinal en tres vértebras distintas [32]. Entre paréntesis se encuentra el rango de valores en los que se puede encontrar un parámetro determinado. El primer valor mostrado es el valor escogido para la realización del modelo de conductor volumétrico de médula espinal en COMSOL Multiphysics..... | 34 |
| Tabla 3. Dimensiones de los tejidos de la médula espinal en el modelo de conductor volumétrico de las vértebras T8, T10 y T12.....  | 35 |
| Tabla 4. Dimensiones de la materia gris de la médula espinal en el modelo de elipsoides de la vértebra T8, T10 y T12. ....  | 36 |
| Tabla 5. Dimensiones del modelo del electrodo realizado en COMSOL Multiphysics...   | 36 |
| Tabla 6. Características de los modelos 3D realizados en COMSOL Multiphysics: condiciones de contorno y parámetros de la malla aplicada.....  | 39 |
| Tabla 7. Parámetros de las fibras nerviosas consideradas en este modelo [36]. ....  | 42 |
| Tabla 8. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 al grosor de la duramadre.....   | 52 |
| Tabla 9. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 al grosor del dCSF.....  | 53 |
| Tabla 10. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la grasa. ....  | 54 |
| Tabla 11. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica del CSF.....   | 55 |
| Tabla 12. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la materia gris (GM), materia blanca (WM) e interfase electrodo-tejido ( $I_{e-t}$ ). ....  | 56 |
| Tabla 13. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la duramadre.....   | 57 |

|  |    |
|--|----|
| Tabla 14. Parámetros de estimulación y resultados en función de la posición del electrodo dentro del espacio epidural o $D_{e-d}$ (distancia entre el centro del electrodo y la duramadre).....              | 59 |
| Tabla 15. Parámetros de estimulación y resultados en función de la distancia entre los contactos del electrodo (de centro a centro de cada contacto). $D_{e-d}$ : 1.75 mm.                                   | 61 |
| Tabla 16. Parámetros de estimulación y resultados en función de la configuración de los contactos del electrodo. $D_{e-d}$ : 1.75 mm.....  | 67 |
| Tabla 17. Parámetros de estimulación y resultados en función del número de electrodos usados y el tipo de configuración. $D_{e-d}$ : 0.75 mm. Distancia entre los centros de los dos electrodos: 2.5 mm..... | 69 |
| Tabla 18. Parámetros de estimulación y resultados en función del nivel vertebral. $D_{e-d}$ : 1.75 mm.....   | 73 |
| Tabla 19. Datos del cálculo del coste del personal que ha intervenido para la realización del TFM. ....  | 89 |
| Tabla 20. Datos del cálculo del coste del software que se ha utilizado para la elaboración del TFM. ....   | 90 |
| Tabla 21. Datos del cálculo del coste del equipamiento que se ha utilizado para la realización del TFM.....  | 91 |
| Tabla 22. Desglose del coste total y coste total del TFM. ....   | 91 |



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO  
**MEMORIA**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*DISEÑO Y DESARROLLO DE UN MODELO COMPUTACIONAL DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO  
SOBRE LA ACTIVIDAD NEURONAL DE LA MÉDULA ESPINAL*

**AUTORA: CARMEN SOLANES GALBIS**

**TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ**

**CO-TUTOR: JOSÉ LUIS DURÁ CANTERO**

**CURSO 2016-17**



# **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO**

El documento se divide en cuatro capítulos:

➤ **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN:** en este capítulo se explica qué es el dolor crónico, en qué consiste la estimulación de médula espinal y para qué tipo de enfermedades se utiliza. También se profundiza sobre cuáles son las estructuras más relevantes de la médula espinal que se deben conocer para entender cómo funciona esta terapia y, además, se hace hincapié en las principales limitaciones que ofrece este tratamiento y la necesidad de utilizar modelos computacionales 3D de la médula espinal.

➤ **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA:** en este bloque se describe, en primer lugar, la elaboración del modelo de conductor volumétrico de médula espinal y la validación del mismo. Después se explica el modelo de fibra nerviosa mielínica que se ha usado y su posterior validación. Luego se introduce y se describe qué es la función de activación y por qué es necesario conocerla y tenerla en cuenta. Por último, se explica cómo se han distribuido el conjunto de fibras nerviosas en la médula espinal y cómo se ha obtenido el modelo de las raíces dorsales para realizar los estudios del siguiente capítulo.

➤ **CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** este capítulo se divide en tres partes. Primero se realiza un análisis de sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal realizado. La segunda parte se centra en realizar estudios concretos como: el efecto de utilizar distintas configuraciones de los electrodos, de cambiar la posición del electrodo, de utilizar dos en vez de un electrodo de estimulación y de variar la distancia entre los contactos. También se ha simulado el efecto de estimular la médula espinal en diferentes niveles vertebrales: T8, T10 y T12, y se han comparado los resultados. En cada uno de estos estudios se han calculado los parámetros fundamentales que permiten valorar la efectividad y la capacidad de la estimulación medular para producir la parestesia. Por último, se discuten las principales limitaciones que existen al utilizar el modelo computacional 3D de médula espinal que se ha elaborado para simular el efecto del campo eléctrico en la estimulación medular.

➤ **CAPTÍTULO 4. CONCLUSIONES:** en este capítulo se resumen los resultados más importantes obtenidos durante el trabajo, además de comentar las posibles mejoras a incluir en futuros modelos computacionales de médula espinal y las futuras aplicaciones.

## 1.2. MOTIVACIÓN

### 1.2.1. Dolor crónico. Descripción de la enfermedad e incidencia en Europa y España.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), el dolor se define como una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada o no, a una lesión tisular real o potencial y descrita en función de dicho daño [1], [2]. Esta definición esconde dos conceptos sobre el dolor muy importantes. El primero es que el dolor es una experiencia subjetiva y, por tanto, diferente para cada persona; el segundo es que no es necesaria la presencia de una lesión tisular morfológica real que justifique el dolor que presenta el paciente [1].

El dolor se puede clasificar de muchas maneras, pero los criterios de clasificación más utilizados se basan en el mecanismo neurofisiológico o patogenia, en su aspecto temporal o duración, en la intensidad y en la localización o zona afectada [1], [2]:

#### A. Según su patogenia:

- Dolor neuropático: producido por el estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como un dolor punzante, prolongado, quemante, constante con paroxismos. Se caracteriza por la alteración autonómica localizada en el área afectada, presentando en el paciente cambios vasomotores, sudoración, edema y atrofia. Un ejemplo de dolor neuropático es el Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC).
- Dolor nociceptivo: este es el tipo de dolor más frecuente y se divide en somático y visceral, que se detallará más adelante. Se origina por la estimulación de nociceptores periféricos, que traducen esta señal en impulsos electroquímicos que se transmiten al sistema nervioso central.

#### B. Según su duración:

- Dolor agudo: es un dolor limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Supone una señal biológica muy importante de peligro, necesaria para la supervivencia y el mantenimiento de la integridad del organismo en un ambiente potencialmente hostil.
- Dolor crónico: es un dolor ilimitado en su duración, que se acompaña de un componente psicológico. Se considera dolor crónico cuando presenta una



duración de más de tres a seis meses [3]. Se caracteriza porque este dolor deja de tener un papel protector para el individuo y se convierte en una enfermedad con importantes repercusiones en todas las facetas del paciente (personal, familiar, social y laboral).

**C. Según su intensidad:**

- Dolor leve: el paciente puede realizar actividades habituales.
- Dolor moderado: el dolor interfiere con las actividades habituales y, por tanto, precisa de un tratamiento farmacológico, con opioides menores.
- Dolor severo: el dolor interfiere en el descanso. En este caso se requiere de tratamientos específicos.

**D. Según la zona afectada:**

- Dolor somático: originado en la piel y en el aparato locomotor. Se caracteriza por estar bien localizado.
- Dolor visceral: originado en las vísceras. Se caracteriza por estar mal localizado y referido a zonas cutáneas a veces alejadas de la lesión.

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica [2]. En 2013 se estimó que, en Europa, aproximadamente uno de cada cinco europeos (19% de la población adulta) presentaba dolor crónico y, además de la carga física y emocional que conlleva en las personas que lo padecen, el coste financiero para la sociedad es enorme, llegando a ser de hasta 200.000 millones de €/año [4], [5]. En España, aunque no existen muchos estudios epidemiológicos, en 2014 se estimó que la prevalencia era ligeramente inferior a la media europea (17%) [5].

Actualmente, el dolor crónico no se adscribe a ninguna especialidad médica concreta, abordándose en la mayoría de los casos en atención primaria, pero siendo motivo de consulta en diferentes especialidades y disciplinas. Esto hace que, a veces, el proceso que debe seguir el enfermo, desde que lo atienden por primera vez en atención primaria hasta que recibe el diagnóstico y el tratamiento adecuado, sea tortuoso y costoso [5].

Es importante que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado para su tipo de dolor y circunstancias personales. Muchos de los tratamientos farmacológicos disponibles sólo logran ligeras mejoras y es raro que se consiga la recuperación total. La falta de eficacia de los tratamientos puede conllevar otros riesgos, pues la Sociedad Española del Dolor afirma que, el 29% de los pacientes suelen recurrir a la automedicación para tratar su dolor, con las connotaciones que puede derivarse en cuanto al mal control y efectos adversos [5].

Afortunadamente, existen medidas no farmacológicas que permiten paliar el dolor crónico, tales como la terapia de Estimulación de Médula Espinal (EME), que pueden tener un impacto positivo en la calidad de vida de estos pacientes [5].

### **1.2.2. Terapia de EME para el tratamiento del dolor crónico**

La EME es una terapia reversible y mínimamente invasiva que empezó a utilizarse por Shealy et al. en 1967 [6], y se ha estado usando durante los últimos 50 años en el tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico, como el síndrome doloroso complejo regional (CRPS, por sus siglas en inglés), la angina intratable, el síndrome de cirugía de espalda fallida (FBSS, por sus siglas en inglés) o la enfermedad vascular periférica (PVD, por sus siglas en inglés) [7], [8].

El sistema de EME consta de tres o cuatro elementos (ver Figura 1), dependiendo de si es recargable o no [8]:

- Uno o dos electrodos con diversos contactos programados y conectados a una batería (neuroestimulador) que se posicionan en el espacio epidural dorsal y estimulan la médula espinal.
- Una fuente de energía o batería. Puede ser recargable o no. La duración de la batería depende del uso y de los parámetros de estimulación utilizados (voltaje, configuración o polaridad de los electrodos, anchura del pulso, etc.). Si se trata de una batería no recargable, de media puede durar entre 2.5 y 4.5 años, pero si es recargable, entonces puede durar entre 10 y 25 años [9]. Si la batería es recargable, cuenta con un cargador externo que se puede utilizar mientras se está usando la propia batería.
- El controlador del paciente, que es un dispositivo de mano que otorga al paciente la capacidad de controlar la estimulación. El grado y el rango de control están programados de antemano por el médico o el ingeniero biomédico mediante el programador 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 [10].



Figura 1. Elementos que conforman el sistema de EME. a) Neuroestimulador [8]. b) Diferente tipología de electrodos de estimulación percutáneos [10]. c) Cargador del neuroestimulador del paciente [11]. d) Programador del clínico [8]. e) Mando/programador del paciente [12].

El procedimiento que se sigue en las intervenciones quirúrgicas para la implantación del sistema de EME se describe a continuación: en primer lugar, se realiza una incisión en la espalda y se introduce una aguja en el espacio epidural en un determinado nivel vertebral, dependiendo de los dermatomas que se pretenden estimular (ver Figura 2); en segundo lugar, se introduce el electrodo percutáneo a través de la aguja en el espacio epidural para situarlo en una posición concreta [13]; a continuación, y mediante el uso de la fluoroscopia, se introduce el electrodo hasta situarlo en el nivel vertebral correcto y en una posición determinada (ver Figura 3); por último, se comprueba que el electrodo está bien situado testeando que, al estimular, se cubre las zonas de dolor, es decir, que se produce parestesia en los dermatomas correspondientes [13].

Tal y como se observa del último paso de la metodología de implantación del sistema de EME, la colaboración del paciente es imprescindible para determinar las zonas del cuerpo en las que percibe la parestesia y asegurar que estas coinciden con las áreas donde el paciente siente dolor.

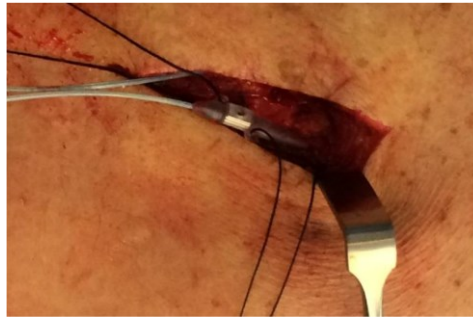


Figura 2. Imagen intraoperativa de la incisión de la espalda para la introducción de los electrodos de estimulación [14].

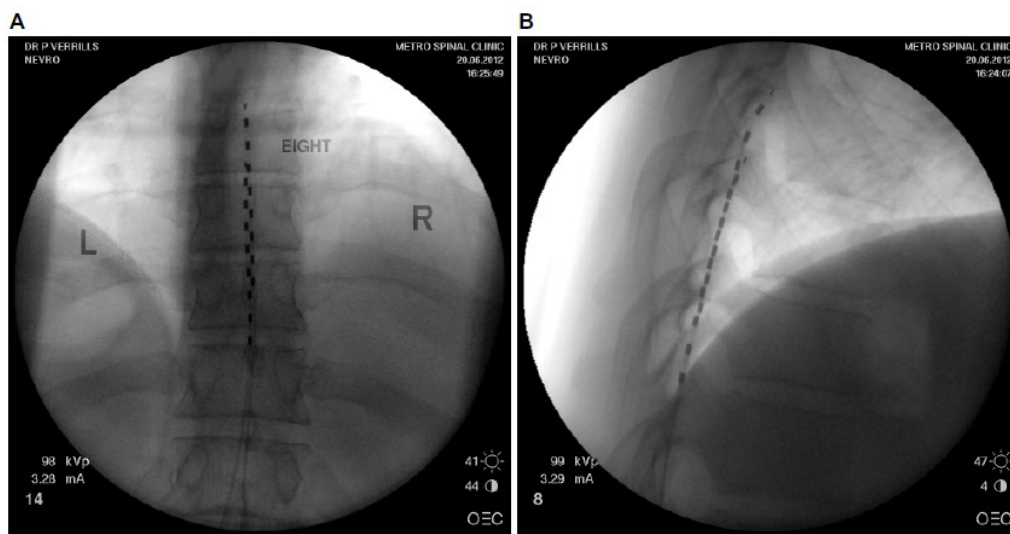


Figura 3. A) Imagen de fluoroscopia posterior anterior. B) Imagen de fluoroscopia lateral de los electrodos posicionados bilateralmente en los ganglios de las raíces dorsales de los niveles vertebrales T12-L1 [14].

Todavía se desconocen en profundidad los mecanismos neurofisiológicos por los cuales la terapia de EME elimina la sensación de dolor en diferentes condiciones de dolor crónico, pero fue en 1965 cuando Melzack y Wall propusieron una teoría que, actualmente, aún es la que explica los principios físicos de la terapia de EME [7]. Esta teoría se conoce como la “teoría de la puerta control del dolor”.

La teoría de la puerta control del dolor explica que hay una “puerta” en el asta 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” está abierta cuando hay una mayor actividad de entrada nociceptiva de las fibras pequeñas (fibras A- $\delta$  y C) con respecto a la de las fibras grandes (A- $\beta$ ). Pero la puerta se cierra cuando ocurre lo contrario, es decir, cuando hay 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.

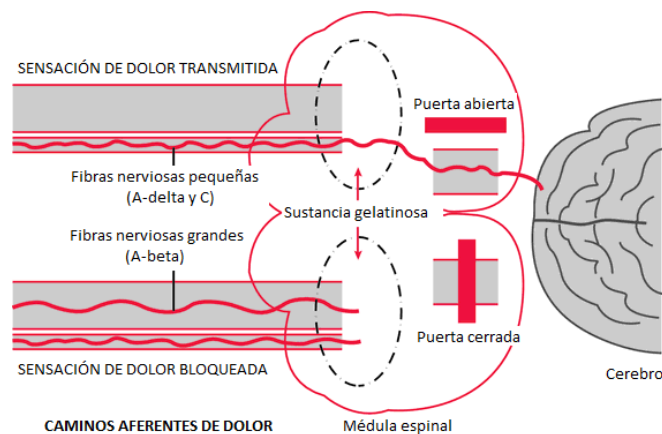


Figura 4. Esquema de la teoría de la puerta control del dolor. La apertura o cierre de la puerta depende de si la señal transmitida proviene de las fibras nerviosas pequeñas (fibras A- $\delta$  y C) o de las fibras nerviosas grandes (A- $\beta$ ), respectivamente [15].

De esta manera, en base a la teoría de la puerta, 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 [10].

La relación entre los umbrales de estimulación necesarios para producir la activación de las grandes fibras A- $\beta$  y las pequeñas fibras A- $\delta$  y C se conoce como rango de uso. El rango de uso se define como el intervalo de tensiones de estimulación que se encuentran entre el umbral a partir de cual el paciente empieza a percibir una sensación cómoda de parestesia (PT, *Perception Threshold*) y el umbral a partir del cual el paciente no tolera la parestesia porque se vuelve molesta (DT, *Discomfort Threshold*) [16].

Una vez conocido el mecanismo por el cual la terapia de EME alivia el dolor crónico, también es importante conocer la anatomía de la médula espinal y qué estructuras son las que se pretenden estimular.

Un dermatoma se puede definir como un área inervada por un solo nervio espinal, o también como un segmento de la médula espinal [17]. Las grandes fibras cutáneas mecanorreceptivas (fibras A- $\beta$ ) se encuentran distribuidas en los cordones posteriores (DC, por sus siglas en inglés) de la médula espinal, procedentes de los correspondientes dermatomas (ver Figura 5) [18]. Dichas fibras (A- $\beta$ ) también se encuentran en las raíces dorsales (DR, por sus siglas en inglés). Las fibras de las DR presentan una geometría curvada a medida que entran en el canal espinal y cruzan el líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés) hasta llegar a la médula espinal, formando lo que se conoce como: zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ, por sus siglas en inglés) [7]. Por tanto, las fibras de los DC y de las DR son elementos distintos de un mismo tipo de fibras (A- $\beta$ ) mielinizadas y el objetivo de la EME es excitarlas.

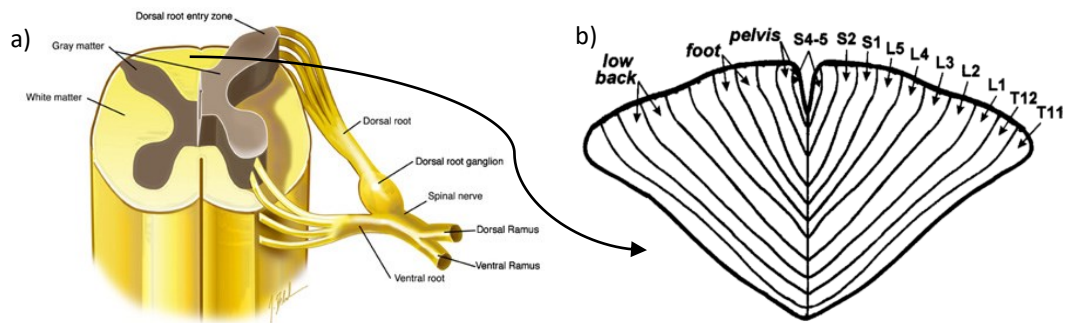


Figura 5. a) Anatomía de la médula espinal [19]. b) Dermatomas en los cordones posteriores del segmento T11. L: lumbar; S: sacral; T: torácica [20].

Pero, a pesar de que estimulando las fibras ( $A-\beta$ ) se consigue producir parestesia, ya sea estimulando las fibras de los DC como las de las DR, cuando se estimulan los DC se consigue producir parestesia en más dermatomas que con las DR. Ello es debido a que, con la estimulación de las DR, solo se pueden activar las fibras del dermatoma correspondiente, mientras que, en los cordones posteriores, es posible activar todas las fibras nerviosas de ese nivel, en sentido caudal [7], [18], [21].

### 1.2.3. Complicaciones de la terapia de EME

A pesar de que se ha demostrado que la terapia de EME es más segura y eficaz que la utilización de fármacos (antiinflamatorios u opioides) a largo plazo, actualmente, todavía existe entre un 30% y 40% de los casos que experimentan ciertas complicaciones, bien intra o postoperatorias [14], [22], [23].

Las complicaciones más comunes que se dan en la terapia de EME se dividen en tres principales categorías: mecánicas, biológicas y relacionadas con la técnica [14]. Las complicaciones de origen mecánico son más comunes que las de origen biológico. De hecho, las complicaciones relacionadas con el hardware ocurren con una frecuencia de entre el 24% y el 50%, mientras que los eventos biológicos adversos ocurren en un 7.5% de los casos [14]. Así, las complicaciones mecánicas más comunes son:

- **Migración de los electrodos:** el desplazamiento de los electrodos produce un cambio en el área donde se induce la parestesia y, por tanto, se asocia con una pérdida en el control del dolor. La migración de los electrodos puede producirse por el mismo movimiento de la columna vertebral. Se ha visto que, si se ancla el electrodo a la piel mediante una sutura y una cinta, disminuye más la probabilidad de migración de los electrodos que si se ancla con una cinta solamente [22]. Esta complicación sucede en un 27% de los casos [14].

- **Rotura de los electrodos:** el daño en los electrodos se puede producir en ciertos casos a causa de una pequeña fractura en el aislante del cable, hecho que puede ocurrir cuando se hace pasar el cable a través de la aguja durante la implantación del electrodo en el espacio epidural, o cuando se produce un plegado y enderezamiento repetitivo del cable debido al continuo movimiento de la columna vertebral. La ruptura de los electrodos repercute en una pérdida del alivio del dolor por una disfunción del sistema de EME. Para detectar si un electrodo presenta una fractura o no, lo que se hace normalmente es comprobar y medir la impedancia que presenta para saber si es elevada o no. Comúnmente, si al medir la impedancia, esta es elevada, se relaciona con la presencia de una fractura en el electrodo. Una vez se detecta que existe fractura, se retira el electrodo roto y se reemplaza por uno nuevo en otra intervención quirúrgica [22]. Esta complicación sucede entre el 5% y el 9% de los casos [14].
- **Fallo del neuroestimulador implantable:** es la complicación mecánica menos frecuente (1.7%) [14], pero puede darse el caso en que se produzca la desconexión física entre el neuroestimulador y los electrodos [22].

Estos problemas se pueden relacionar con la importancia de conseguir la concordancia entre parestesia y las áreas dolorosas, condición necesaria para lograr el éxito de la terapia de EME. La reprogramación del neuroestimulador, o la reintervención quirúrgica para reposicionar el electrodo o retirar el sistema de EME, son soluciones a las complicaciones anteriores, que no siempre son satisfactorias, además de aumentar el riesgo de infección y el coste económico de los hospitales [22], [23].

#### ***1.2.4. Limitaciones en la toma de decisiones clínicas en la terapia de EME y necesidad de la utilización de modelos computacionales***

Las decisiones clínicas que se deben tomar en la terapia de EME son determinantes del éxito de la misma.

Fundamentalmente, la decisión técnica más compleja que deben tomar los clínicos es la de determinar los parámetros de estimulación (voltaje, polaridad de los electrodos y duración del pulso) y saber dónde posicionar exactamente los electrodos de estimulación. En la actualidad, esta decisión se toma de forma empírica pues, tal y como se ha comentado al principio del capítulo, el paciente debe colaborar para determinar si la estimulación que se le aplica es molesta o no y si cubre todas las zonas donde siente dolor. Así, en base a la información subjetiva que le aporta el paciente, el clínico debe escoger los parámetros de estimulación con los que programará el neuroestimulador e irá desplazando el electrodo hasta situarlo en la posición que permita estimular los

dermatomas correspondientes. El problema es que los pacientes pueden pensar que la estimulación que están recibiendo es la adecuada, pero en realidad sigue siendo molesta, con lo cual, la terapia de EME no les estaría produciendo el efecto deseado.

Por tanto, tomar alguna de estas decisiones de forma incorrecta propicia el fracaso de la terapia de EME, siendo el paciente el principal afectado, por las consecuencias que esto conlleva (re-intervenciones quirúrgicas, mala calidad de vida, etc.). Y esta es la principal razón por la que surge la necesidad de utilizar modelos computacionales que permitan ayudar al clínico, de una manera más objetiva y exacta, a tomar este tipo de decisiones, con el objetivo de conseguir el éxito de la terapia de EME en cada uno de los pacientes.

### ***1.2.5. Modelos computacionales de médula espinal***

Los modelos computacionales que simulan el efecto de la terapia de EME han sido utilizados para informar y propiciar el desarrollo de nuevos electrodos capaces de producir una estimulación focalizada y efectiva [24].

La posibilidad de poder combinar un modelo tridimensional de médula espinal, capaz de simular el comportamiento eléctrico al aplicar un campo eléctrico, junto con un modelo neuronal, que simula el comportamiento biofísico de las fibras nerviosas mielinizadas, permite estudiar los efectos clínicos de la terapia de EME [24].

Así, durante los últimos años han aparecido diversos modelos bidimensionales y tridimensionales de médula espinal que han permitido conocer el efecto sobre la estimulación al variar el diámetro de la fibra a estimular [21], la distancia entre los contactos del electrodo [18], [25], la distancia entre el electrodo y la médula espinal [26], la configuración de los electrodos [18], [25], el grosor del CSF [7], [21] o el efecto de incluir en el modelo la cicatriz que se forma al implantar los electrodos [27].

Todo ello indica que los modelos computacionales son una herramienta indispensable y necesaria para la mejora continua de la terapia de EME.

### **1.3. OBJETIVO DEL TFM**

Este trabajo tiene como principal objetivo el de realizar un modelo tridimensional de médula espinal más realista que los existentes hasta el momento, a través de la inclusión de electrodos de una geometría actual y de la interfase electrodo-tejido alrededor de los contactos de los electrodos y validarlo.



Con el nuevo modelo se realizará un análisis de sensibilidad y, después, se estudiará el efecto que tiene sobre la estimulación el variar los siguientes parámetros fundamentales: las configuraciones de los electrodos que más se usan habitualmente en la actualidad, la distancia entre el electrodo y la médula espinal, el número de electrodos de estimulación, el nivel vertebral a estimular y la distancia entre los contactos del electrodo. Así, el segundo objetivo será el de determinar cuál es la mejor combinación de estos parámetros para conseguir la estimulación medular más efectiva.

Por último, también se estudiará si la función de activación o la segunda derivada espacial del potencial eléctrico podrían utilizarse como una herramienta más simplificada del modelo tridimensional de médula espinal para valorar la eficacia de la estimulación medular.



## **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA**

### **2.1. MODELO COMPUTACIONAL 3D DE MÉDULA ESPINAL**

Con el objetivo de simular la activación de las fibras nerviosas al ser sometidas a un campo eléctrico se combina: un modelo de conductor volumétrico de médula espinal que calcule el campo eléctrico generado por los electrodos mediante el método de elementos finitos; y un modelo eléctrico de fibra nerviosa mielinizada que muestre la activación y propagación del potencial de acción en la misma. De forma global y resumida, la metodología que se llevará a cabo para realizar un modelo 3D computacional de la médula espinal se muestra en la Figura 6.

Dicha metodología consiste, en primer lugar, en simular la distribución del campo eléctrico con el modelo de conductor volumétrico de médula espinal para luego obtener el valor de los potenciales justo en las localizaciones de los nodos de Ranvier de una fibra nerviosa. Tales potenciales se usarán luego como entradas en el modelo eléctrico de fibra nerviosa. De esta manera, se estimarán los voltajes sub-umbrales que nos permitirá saber si una fibra quedará activada con el electrodo situado en una cierta posición, además de conocer el umbral de estimulación (voltaje) necesario para activar la misma. De esta manera, va a ser posible calcular los parámetros fundamentales para determinar la eficacia de la estimulación y comparar, por ejemplo, entre la utilización de una configuración u otra de los electrodos.

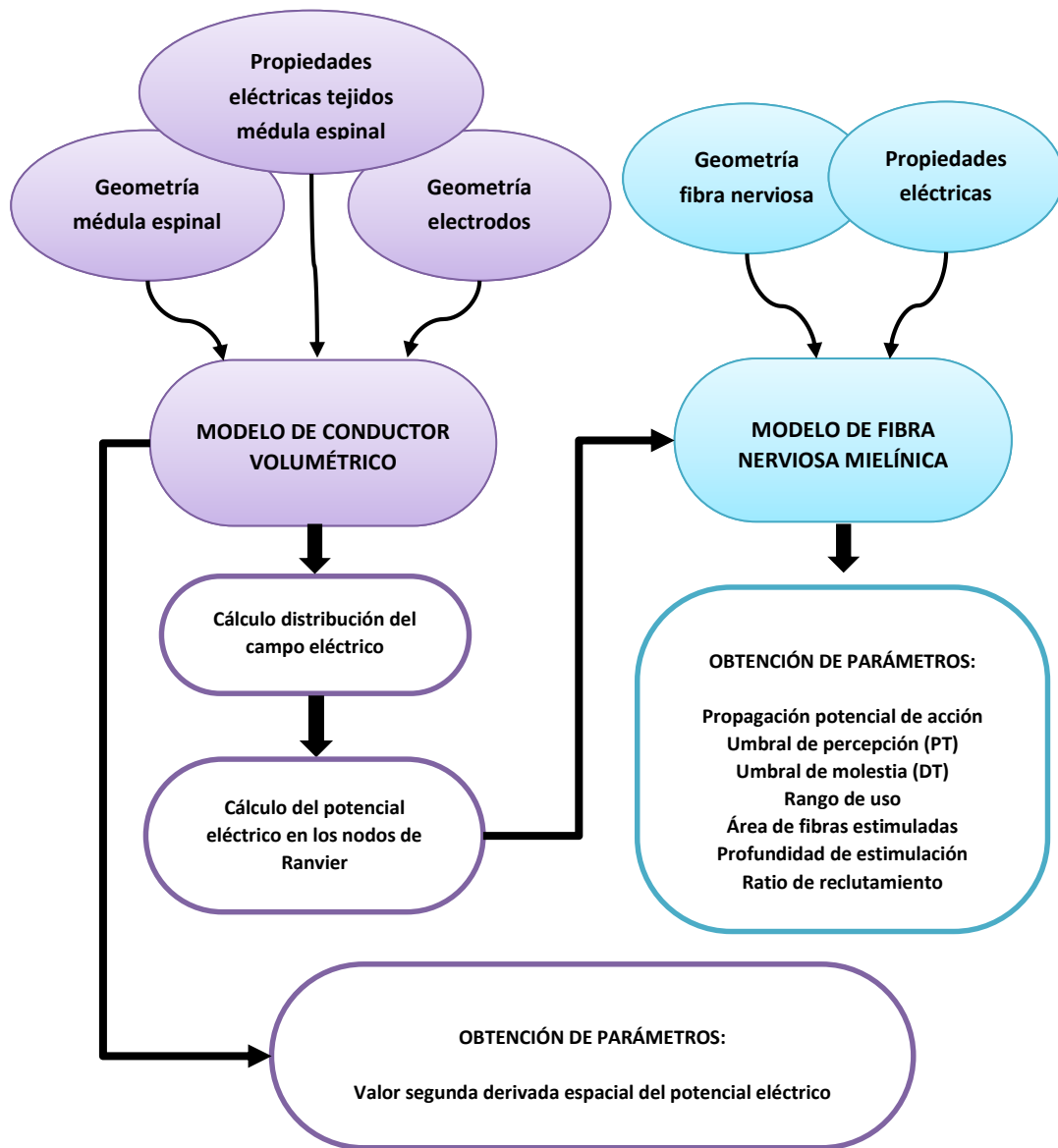


Figura 6. Esquema de la metodología empleada para la generación del modelo computacional 3D de médula espinal.

### 2.1.1. Descripción del modelo de conductor volumétrico de médula espinal

Para generar un volumen conductor tridimensional de elementos finitos que represente la estructura anatómica de la médula espinal, se ha utilizado el software COMSOL Multiphysics (versión 4.2). Los tejidos más relevantes que se han considerado son: la materia gris, la materia blanca, el CSF, la duramadre, la grasa y el hueso, cuyas conductividades eléctricas se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de las propiedades eléctricas de los tejidos considerados en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal.

| Material                                  | Conductividad eléctrica (S/m) |       | Referencias      |
|---|-------------------------------|-------|------------------|
| Materia gris                              | 0.23                          |       | [28], [27], [21] |
| Materia blanca                            | Transversal                   | 0.083 | [28], [27], [21] |
|   | Longitudinal                  | 0.6   |                  |
| Líquido cefalorraquídeo (CSF)             | 1.7                           |       | [28], [27], [21] |
| Duramadre                                 | 0.03                          |       | [16]             |
| Grasa                                     | 0.04                          |       | [28], [27], [21] |
| Hueso                                     | 0.02                          |       | [28], [16]       |
| Electrodos (aleación platino-iradio [29]) | 5.278·10 <sup>6</sup>         |       | [30]             |
| Aislante                                  | 0.002                         |       | [16]             |
| Interfase electrodo-tejido                | 0.15                          |       | [31]             |

La geometría de la médula espinal varía en dirección rostro-caudal [32], [33]. Para generar el volumen conductor en COMSOL Multiphysics, que represente de forma simplificada la anatomía de la médula espinal, se ha realizado una extrusión de la geometría transversal de la médula espinal, con forma elipsoidal.

Como uno de los objetivos de este trabajo es el de analizar las diferencias entre aplicar la EME en diferentes niveles vertebrales, se han generado tres modelos de médula espinal, correspondientes a los niveles vertebrales T8, T10 y T12. La geometría en cada uno de los niveles se ha reproducido de manera realista, utilizando los valores medios de los parámetros geométricos (ver Tabla 2) de la médula espinal calculados por Fradet et al. [32] a partir de imágenes de resonancia magnética (ver Figura 7).

Debido a que no ha sido posible conseguir los valores de los parámetros P, A, R y L de [32], se ha utilizado el valor de P aportado por Holsheimer et al. [34], que es la distancia que hay entre la médula espinal y la duramadre, conocido como el grosor del líquido cerebroespinal dorsal (dCSF) (ver Figura 8). Así, a partir del valor P, se han calculado los demás parámetros teniendo en cuenta la excentricidad (ver ecuaciones (1) y (2)), el área que ocupa el canal espinal (ver ecuación (3)) y manteniendo constante la relación entre el eje mayor (*a*) y menor (*b*) del elipsoide que representa el CSF (ver ecuación (4)).

$$\text{Excentricidad anteroposterior: } AP_{exc} = \frac{P - A}{P + A} \cdot 100 \quad (1)$$

$$\text{Excentricidad lateral: } LR_{exc} = \frac{L - R}{L + R} \cdot 100 \quad (2)$$

$$\text{Área canal espinal} = \pi \cdot a \cdot b \quad (3)$$

$$\frac{a}{b} = \frac{\varnothing T}{\varnothing AP} = \text{cte} \quad (4)$$

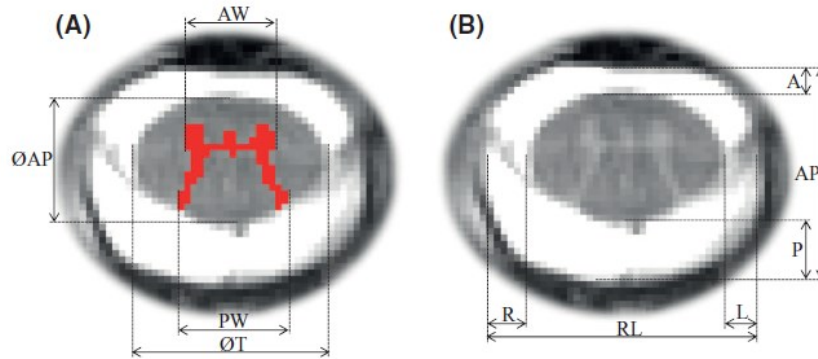


Figura 7. Dimensiones medidas en imágenes de RM con una resolución de  $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ . Para la médula espinal (A) los parámetros OAP, OT, área WM, área SC, AW y PW fueron medidos. Para el tubo dural (B) se midieron las direcciones AP, RL, A, P, R y L. AW es la anchura de las astas anteriores; RM, Resonancia Magnética; OAP, diámetro anteroposterior; PW, anchura de las astas posteriores; OT, diámetro transversal; área SC, área de la médula espinal; área WM, área de la materia blanca; RL, derecha-izquierda [32].

Tabla 2. Geometría de la médula espinal en tres vértebras distintas [32]. Entre paréntesis se encuentra el rango de valores en los que se puede encontrar un parámetro determinado. El primer valor mostrado es el valor escogido para la realización del modelo de conductor volumétrico de médula espinal en COMSOL Multiphysics.

| Parámetros geométricos   | Vértebra T8              | Vértebra T10             | Vértebra T12           |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| $SC_{\text{area}}$ (mm <sup>2</sup> )  | 46.5 (46.5±0.1)          | 49.9 (49.9±0.1)          | 64.4 (64.4±0.2)        |
| $\varnothing AP$ (mm)  | 6.4 (6.4±0.2)            | 6.6 (6.6±0.6)            | 7.4 (7.4±0.7)          |
| $\varnothing T$ (mm)   | 8.9 (8.9±0.7)            | 8.4 (8.4±0.7)            | 9.6 (9.6±1.0)          |
| AP <sub>ecc</sub> (%)  | -49.27<br>(-49.27±18.57) | -38.51<br>(-38.51±15.00) | 19.25<br>(19.25±26.61) |
| LR <sub>ecc</sub> (%)  | 8.33 (8.33±14.59)        | 9.53<br>(9.53±17.10)     | 7.17<br>(7.17±13.76)   |
| OR ( <i>Occupation Ratio</i> ,<br>$SC_{\text{area}}/\text{Área del canal espinal}$ ) | 0.36<br>(0.36±0.06)      | 0.36<br>(0.36±0.03)      | 0.31<br>(0.31±0.05)    |
| AW (mm)  | 3.2 (3.2±0.1)            | 3 (3±0.1)                | 5.2 (5.2±0.4)          |
| PW (mm)  | 5.3 (5.3±0.1)            | 5.7 (5.7±0.1)            | 6.7 (6.7±0.1)          |
| <b>Parámetros calculados a partir de [32], [34]</b>                                  |                          |                          |                        |
| P (mm)   | 3.6                      | 2.1                      | 1.7                    |
| A (mm)   | 0.88                     | 3                        | 5.16                   |
| R (mm)   | 2.85                     | 2.81                     | 3.11                   |
| L (mm)   | 3.36                     | 3.4                      | 3.75                   |

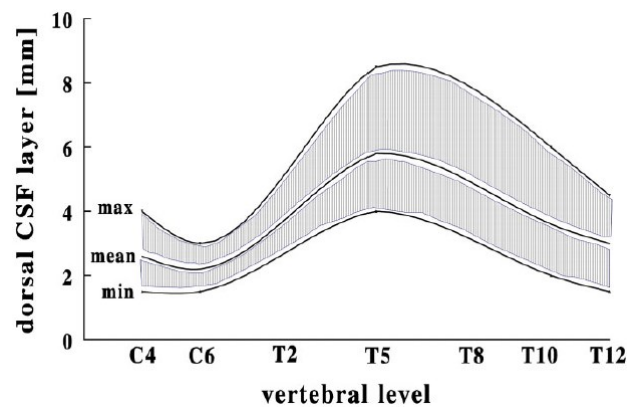


Figura 8. Valor medio, máximo y mínimo del grosor de la capa dorsal del líquido cefalorraquídeo (dCSF), en función del nivel vertebral [34].

La longitud de una vértebra humana entre los niveles T8 y T12 puede ser de entre 8 y 28 mm [33]. Como los electrodos de estimulación medular cuádrupolares suelen tener una longitud de 24 mm (entre los extremos de los últimos polos), en los tres modelos realizados en COMSOL Multiphysics se ha considerado que el electrodo de estimulación se encuentra en el centro de dos vértebras. Es por ello que se ha establecido una longitud de la médula espinal de 44 mm.

Las dimensiones de cada una de las capas consideradas en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal se pueden ver en la Tabla 3 y Tabla 4. Cabe destacar que la geometría que presenta la materia gris en este modelo no es realista, sino totalmente didáctica, pues se ha considerado que la materia gris no influye prácticamente en la activación de las fibras nerviosas de los DC, ya que se encuentra alejada de ellas. Sin embargo, esta consideración se estudiará en el CAPÍTULO 3.

Tabla 3. Dimensiones de los tejidos de la médula espinal en el modelo de conductor volumétrico de las vértebras T8, T10 y T12.

| Material       | Dimensiones            | Modelo T8 | Modelo T10 | Modelo T12 |
|----------------|------------------------|-----------|------------|------------|
| Hueso          | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 23.8      | 23.56      | 27.14      |
|                | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 19.48     | 20.38      | 22.86      |
|                | <i>Grosor (mm)</i>     | 8         | 8          | 8          |
| Grasa          | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 11.86     | 11.78      | 13.57      |
|                | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 9.74      | 10.19      | 11.43      |
|                | <i>Grosor (mm)</i>     | 4         | 4          | 4          |
| Duramadre [35] | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 7.86      | 7.78       | 9.57       |
|                | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 5.74      | 6.19       | 7.43       |
|                | <i>Grosor (mm)</i>     | 0.3       | 0.3        | 0.3        |
| CSF            | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 7.56      | 7.48       | 9.27       |
|                | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 5.44      | 5.89       | 7.13       |
| Materia blanca | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 4.45      | 4.2        | 4.8        |
|                | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 3.2       | 3.3        | 3.7        |

Tabla 4. Dimensiones de la materia gris de la médula espinal en el modelo de elipsoides de la vértebra T8, T10 y T12.

| Material     | Dimensiones      |                        | Modelo T8 | Modelo T10 | Modelo T12 |
|--------------|------------------|------------------------|-----------|------------|------------|
| Materia gris | Astas superiores | <i>Radio (mm)</i>      | 0.7       | 0.7        | 0.7        |
|              | Centro           | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 1         | 1          | 1          |
|              |                  | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 0.4       | 0.4        | 0.4        |
|              | Astas inferiores | <i>Semi-eje a (mm)</i> | 1.6       | 1.6        | 2.2        |
|              |                  | <i>Semi-eje b (mm)</i> | 0.2       | 0.2        | 0.2        |

Por otra parte, el electrodo de estimulación se ha modelado también de manera realista, es decir, con la geometría que presentan los electrodos de estimulación que se implantan de forma habitual en la actualidad. Aunque la mayoría de los electrodos actuales tienen 8 polos o contactos (e incluso existen modelos de 12 y 16 contactos), sólo se han considerado que 4 polos contiguos, porque son los que se programan habitualmente en los electrodos. Por tanto, el electrodo está modelado de forma cilíndrica y contiene solamente cuatro contactos, cada uno de ellos intersectados por material aislante. La longitud total que presenta es de 27 mm, ya que también se han considerado dos pequeños cilindros de material aislante en los extremos del electrodo. Además, se ha añadido y modelado la interfase electrodo-tejido, producida por la interacción entre el contacto que está en funcionamiento y el tejido circundante, como un cilindro hueco que envuelve al mismo contacto. Como se ha comentado en el CAPÍTULO 1, el electrodo se introduce en el espacio epidural, que corresponde a la capa grasa del modelo realizado. En la Figura 9 se muestran las diferentes partes de las que consta el electrodo de estimulación y, en la Tabla 5, sus respectivas dimensiones.

Tabla 5. Dimensiones del modelo del electrodo realizado en COMSOL Multiphysics.

| Electrodo                  | Dimensiones          |                         |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Contactos                  | <i>Radio (mm)</i>    | 0.65                    |
|                            | <i>Longitud (cm)</i> | 3                       |
| Material Aislante          | <i>Radio (mm)</i>    | 0.65                    |
|                            | <i>Longitud (cm)</i> | 4 (1.5 en los extremos) |
| Interfase electrodo-tejido | <i>Radio (mm)</i>    | 0.75                    |
|                            | <i>Longitud (cm)</i> | 3                       |



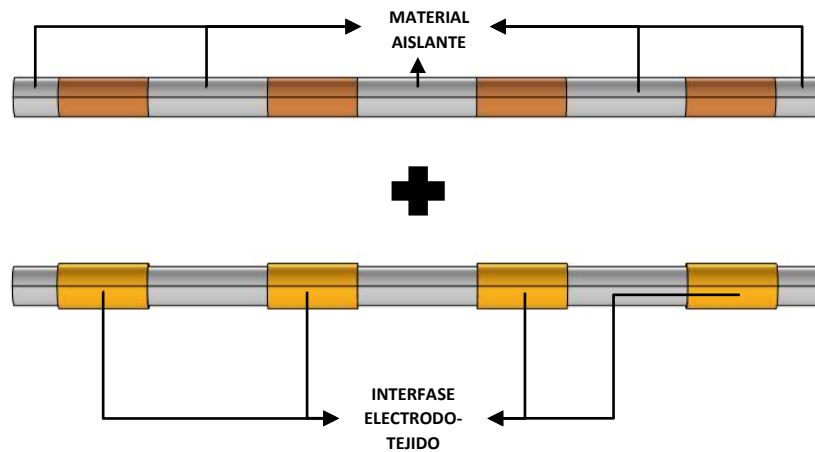


Figura 9. Partes del electrodo modelado en COMSOL Multiphysics.

En la Figura 10 se puede observar el modelo de conductor volumétrico de médula espinal realizado en COMSOL Multiphysics, correspondiente al nivel vertebral T10.

Aplicando el método de elementos finitos, se ha calculado la distribución del potencial eléctrico ( $V(\mathbf{r})$ ) como una solución aproximada a la ecuación de Laplace:  $\nabla^2 V = 0$ . La densidad de corriente ( $\mathbf{J}(\mathbf{r})$ ) se obtiene, entonces, de aplicar la versión generalizada de la Ley de Ohm:  $\mathbf{J} = \sigma * \mathbf{E}$ ;  $\mathbf{E} = -\nabla V$ ; siendo  $V$  el potencial eléctrico en un punto determinado del volumen,  $\mathbf{E}$  el campo eléctrico,  $\mathbf{J}$  la densidad de corriente y  $\sigma$  el tensor de conductividad eléctrica. Los parámetros que se encuentran resaltados en negrita, son vectores.

Para evitar posibles efectos de borde que podrían alterar los resultados, se ha establecido que en las superficies de la capa de hueso (las superficies más externas del modelo) la corriente sea nula. En cuanto a los contactos de los electrodos, como tienen una conductividad eléctrica tan elevada, se pueden considerar como perfectos conductores y, por tanto, imponer como condición de contorno un voltaje terminal en la superficie de los mismos.

Por último, se ha utilizado una malla tridimensional tetraédrica y adaptativa (ver Figura 11), con el fin de que no se produzcan errores en la obtención de la solución en los bordes puntiagudos, en los estrechamientos o en los contornos. El tamaño de la malla escogido es *finer* (muy fina), por lo que contiene, aproximadamente, entre 850.000 y 1.200.000 nodos dependiendo del modelo (T8, T10 o T12), tal y como se muestra en la Tabla 6.

Así, una vez se obtiene la distribución del potencial eléctrico, se seleccionan los puntos donde estarían situados los nodos de Ranvier de una fibra y se exportan sus valores, en una matriz y en el sistema cartesiano, al modelo de fibra nerviosa mielínica.

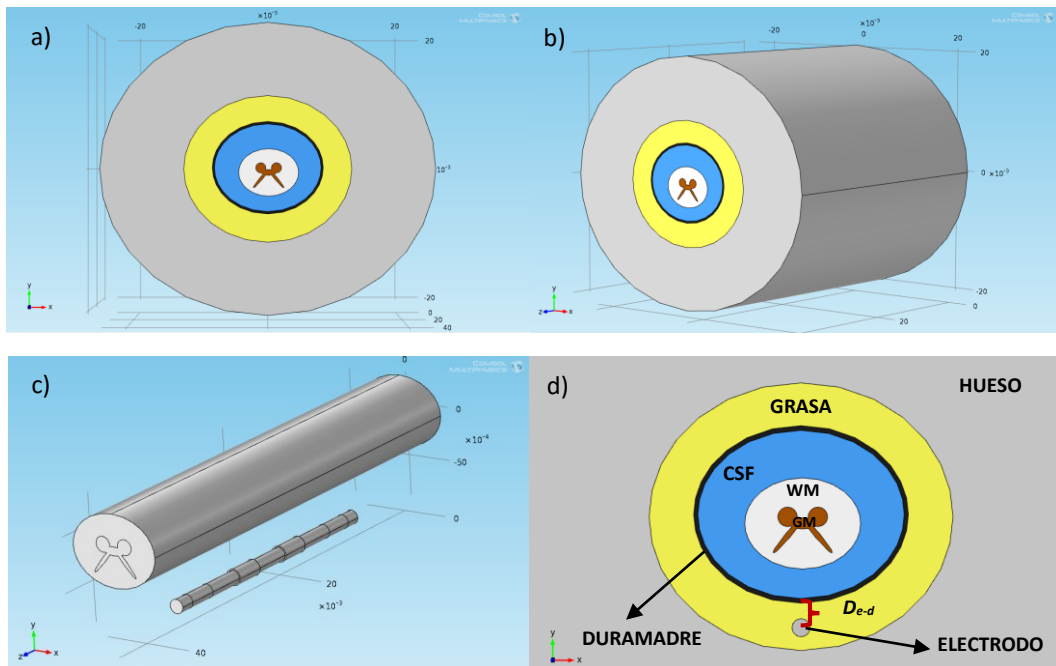


Figura 10. Posición del electrodo en la médula espinal de la vértebra T10. a) Perfil del modelo de médula espinal. b) Modelo de conductor volumétrico de médula espinal. c) Modelo de conductor volumétrico de médula espinal con los tejidos circundantes extraídos. d) Corte transversal en el centro de la médula, donde se encuentra el electrodo de estimulación. Distancia entre el centro del electrodo y la duramadre ( $D_{e-d}$ ). WM: materia blanca. GM: materia gris. CSF: líquido cefalorraquídeo.

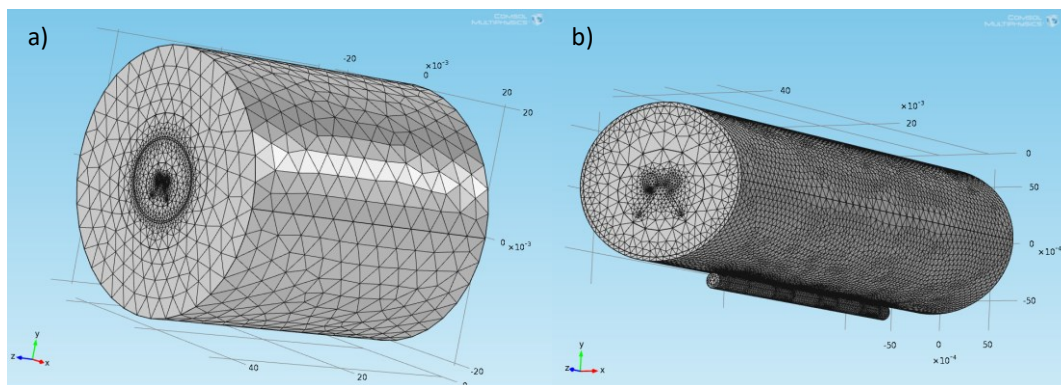


Figura 11. Mallado del modelo de conductor volumétrico de médula espinal. a) Vista de la malla en la superficie de todo el volumen geométrico del modelo. b) Vista de la malla del canal espinal y del electrodo, sin los tejidos circundantes más externos (hueso y grasa).

Tabla 6. Características de los modelos 3D realizados en COMSOL Multiphysics: condiciones de contorno y parámetros de la malla aplicada.

| Condiciones de contorno                 |  |         |
|---|--|---------|
| Bordes exteriores                       | Corriente nula ( <i>Electric insulation</i> )            |         |
| Bordes de los contactos del electrodo   | Tensión fijada por usuario ( <i>Electric potential</i> ) |         |
| Parámetros de la malla                  |  |         |
| Tipo                                    | Adaptativa   |         |
| Tamaño                                  | Muy fina ( <i>Finer</i> )                                |         |
| Número de nodos                         | Modelo vértebra T8                                       | 876667  |
|   | Modelo vértebra T10                                      | 898824  |
|   | Modelo vértebra T12                                      | 1185915 |
| Máximo tamaño de nodo (mm)              | 2.4  |         |
| Mínimo tamaño de nodo (mm)              | 0.176  |         |
| Máximo ratio de crecimiento de elemento | 1.4  |         |
| Resolución de la curvatura              | 0.4  |         |
| Resolución de las regiones estrechas    | 0.7  |         |

### 2.1.2. Validación del modelo de conductor volumétrico de médula espinal

Antes de empezar a obtener resultados, es necesario saber si el modelo tridimensional que se ha realizado funciona correctamente, por lo que se va a proceder a la validación del modelo.

Uno de los índices más utilizados para conocer el comportamiento eléctrico del modelo es la densidad de corriente que genera el electrodo hacia la médula espinal. Por tanto, se ha calculado dicho parámetro en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal y se ha comparado con los resultados obtenidos por otros autores.

En la Figura 12 se muestra la densidad de corriente obtenida en otros modelos computacionales [8], [21] frente a la obtenida en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal. Para poder comparar los resultados, se ha obtenido la densidad de corriente que se genera en la médula al estimular de dos maneras distintas. Primero, al igual que en [8], la estimulación se ha realizado con un tripolo en configuración subcompacta, con los electrodos separados 2 mm entre los centros de los mismos y con una distancia entre los centros de los contactos de 9 mm. En segundo lugar, se ha obtenido la densidad de corriente al aplicar una estimulación bipolar, como en [21], con el electrodo pegado a la duramadre y con una distancia entre los centros de los contactos de 9 mm. Tal y como se puede apreciar, en ambos casos la máxima densidad de corriente se encuentra en la capa CSF más cercana al electrodo (en el centro). Además, a medida que aumenta la distancia respecto al electrodo, la densidad de corriente se va reduciendo por los laterales de la capa CSF. Estos resultados validan el modelo de conductor volumétrico de médula espinal propuesto en este trabajo.

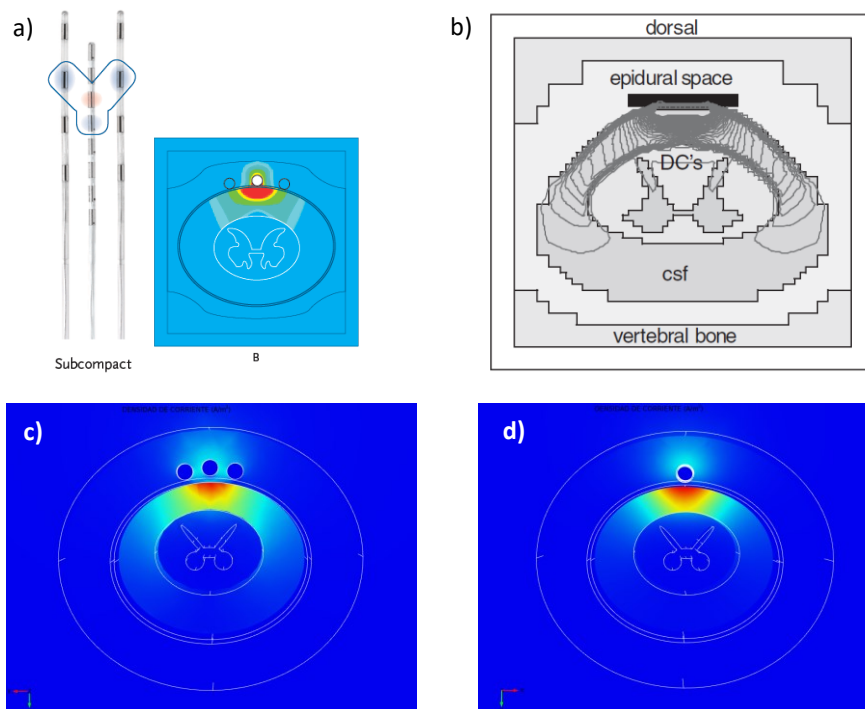


Figura 12. Comparación de la densidad de corriente obtenida en diversos modelos: a) Densidad de corriente obtenida mediante la estimulación de la médula con un tripolo en configuración subcompacta [8]. b) Densidad de corriente obtenida mediante estimulación bipolar, con 7 mm de distancia entre los polos (de centro a centro de cada polo), con un modelo computacional [21]. c) Densidad de corriente obtenida en el modelo de médula espinal de la vértebra T10 elaborado en COMSOL Multiphysics de una estimulación medular con un tripolo en configuración subcompacta. d) Densidad de corriente obtenida en el modelo de médula espinal de la vértebra T10 elaborado en COMSOL Multiphysics de una estimulación bipolar.

## 2.2. MODELO DE FIBRA NERVIOSA MIELINIZADA

### 2.2.1. Descripción del modelo de fibra nerviosa

El modelo de fibra nerviosa utilizado para saber si se produce o no la activación de determinadas fibras nerviosas que se encuentran en la médula espinal es el modelo B de RMG (Richardson, McIntyre y Grill) [36]. Este modelo considera la mielina como un aislante imperfecto, es decir, con pérdidas de corriente. Los nodos de Ranvier se modelizan como si de una sola célula nerviosa se tratara, teniendo en cuenta las correspondientes corrientes iónicas responsables de la generación del potencial de acción (ver Figura 13). Como se analizó en [15], existe un modelo más sofisticado de fibra nerviosa miélica, conocido como el modelo C de RMG [36], que también considera y modeliza el comportamiento eléctrico del axolema (parte del axón que está rodeado por la mielina). Este último modelo es el que más se aproxima al comportamiento real de una fibra nerviosa de mamífero, pero también requiere un mayor coste computacional, por lo que se descarta y se decide trabajar con el modelo B de RMG. Este modelo se programó en MATLAB y está validado [15].

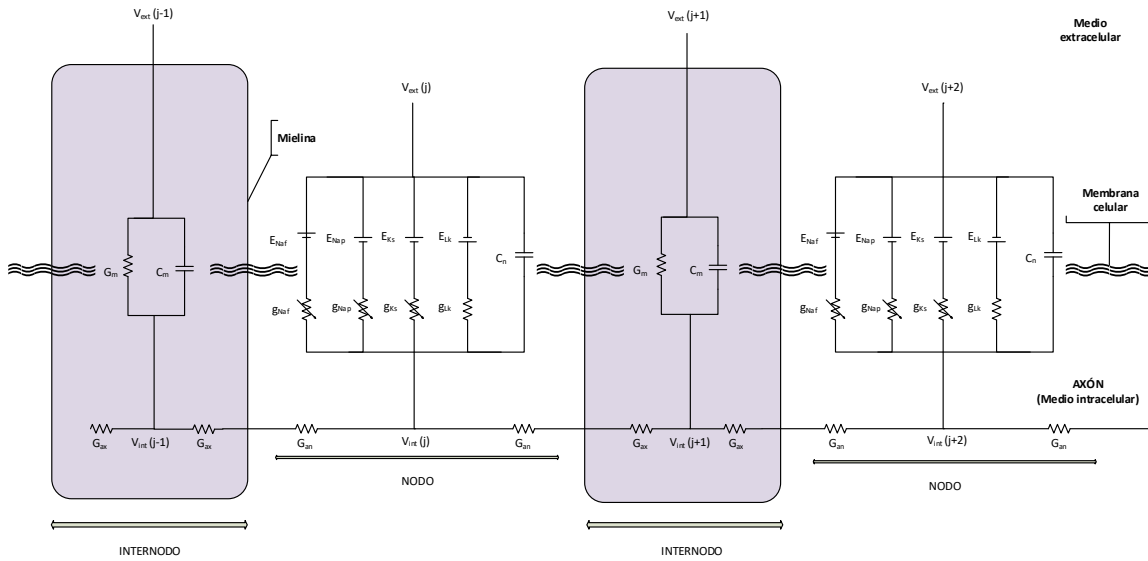


Figura 13. Esquema eléctrico equivalente de una fibra nerviosa mielínica según el modelo B de RMG modificado [15].

Como en la médula espinal existe una gran variedad de fibras nerviosas de diferente tamaño, en el modelo de fibra nerviosa se han considerado siete fibras distintas, cuyas características geométricas se pueden ver en la Tabla 7.

Por otra parte, con el modelo de fibra nerviosa mielinizada, es posible calcular el potencial al que se encuentra la membrana en cada uno de los nodos de Ranvier ( $V_n$ ) en respuesta a potenciales externos ( $V_e$ ) pues, tal y como se muestra en (5), la corriente de membrana en el nodo  $n$  es igual a la suma de las corrientes entrantes axiales, que es igual a la suma de las corrientes capacitiva e iónicas que atraviesan la membrana [37]:

$$C_{m,n} \frac{dV_n}{dt} + I_{ion,n} = G_{axial}(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}) \quad (5)$$

Siendo  $n$  el nodo de Ranvier,  $C_m$  la capacidad de la membrana ( $\mu F$ ),  $I_{ion}$  la suma total de las corrientes iónicas ( $mA$ ) y  $G_{axial}$  la conductancia entre los centros de dos compartimentos adyacentes ( $mS$ ). Así, a partir de la ecuación anterior y teniendo en cuenta  $V_e$  en cada nodo,  $V_n$  se puede calcular a partir de la siguiente ecuación [38]:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_{m,n}} [-I_{ion,n} + G_{axial}(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})] \quad (6)$$

Tabla 7. Parámetros de las fibras nerviosas consideradas en este modelo [36].

| Diámetro fibra ( $\mu\text{m}$ )       | 5.7 | 7.3 | 8.7  | 10   | 11.5 | 12.8 | 15   |
|--|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Diámetro axón ( $\mu\text{m}$ )        | 3.4 | 4.6 | 5.8  | 6.9  | 8.1  | 9.2  | 11.5 |
| Diámetro nodo ( $\mu\text{m}$ )        | 1.9 | 2.4 | 2.8  | 3.3  | 3.7  | 4.2  | 5    |
| Número de láminas de mielina           | 80  | 100 | 110  | 120  | 130  | 135  | 145  |
| Distancia internodal ( $\mu\text{m}$ ) | 600 | 750 | 1000 | 1150 | 1250 | 1350 | 1600 |

El resultado que se obtiene en los nodos de Ranvier al resolver la ecuación (6) en cada uno de ellos es la evolución temporal del potencial de membrana, conocido como potencial de acción. Así, por ejemplo, si se estimula una fibra nerviosa con un estímulo de pulso cuadrado de 300  $\mu\text{s}$  de duración y 2.5V de amplitud, el potencial de acción que se obtiene en uno de sus nodos y su propagación en los nodos restantes son los que se muestran en la Figura 14.

A partir de la ecuación (6), se obtiene otro parámetro conocido como la función de activación ( $f$ ) [38]–[40]. Dicha función permite saber el cambio inmediato del potencial de membrana que se produce en cada nodo e internodo de la fibra nerviosa miélica y, por tanto, conocer la posición de la fibra donde se producirá antes la despolarización, sin necesidad de computar ni considerar los mecanismos complejos que dictan el comportamiento eléctrico de los canales iónicos.  $f$  solamente utiliza los voltajes extracelulares  $V_e$  que se encuentran y aplican a lo largo de la fibra nerviosa y sus características geométricas como datos de entrada. Por tanto, según la literatura [38], [39],  $f$  podría dar una estimación robusta del valor del umbral de estimulación de una fibra determinada.

En la ecuación (7) se muestra la expresión matemática de  $f$  (mV/ms):

$$f_n = \frac{d}{4\rho_i c_m} \cdot \frac{V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}}{L^2} \quad (7)$$

$$f(x) = \frac{d}{4\rho_i c_m} \cdot \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} \quad (8)$$

Siendo  $d$  el diámetro de la fibra nerviosa ( $cm$ ),  $c_m$  la capacidad de la membrana celular ( $\mu\text{F}/cm^2$ ),  $\rho_i$  la resistividad intracelular ( $\Omega \cdot cm$ ) y  $L$  la distancia entre los centros de los compartimentos ( $cm$ ). Como se puede observar en la ecuación (8), considerando una fibra nerviosa homogénea (no miélica),  $f$  se convierte en un parámetro proporcional a la segunda derivada espacial del potencial extracelular [40].

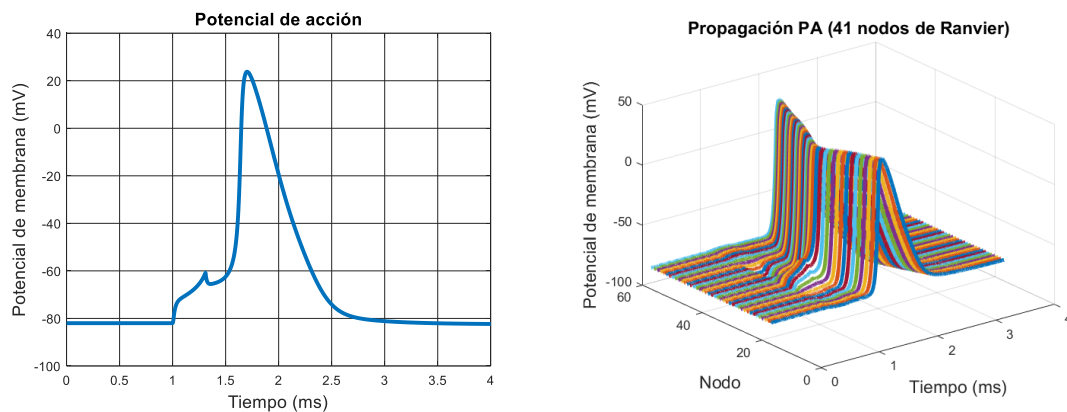


Figura 14. Izquierda: potencial de acción que se obtiene con el modelo B de RMG en un nodo de Ranvier de una fibra nerviosa mielínica que ha sido sometida a un estímulo bipolar de pulso cuadrado de 300  $\mu$ s de duración y 2.5V de amplitud. Derecha: propagación del potencial de acción en 41 nodos de Ranvier.

En este trabajo, mediante el uso del modelo B de RMG programado en MATLAB junto con el modelo de conductor volumétrico realizado en COMSOL Multiphysics, se van a calcular cinco parámetros: PT, DT, el área y profundidad de activación y el umbral de estimulación de las fibras de las DR. Con estos parámetros va a ser posible obtener también algunas variables importantes para evaluar y comparar la eficacia de la estimulación en diferentes situaciones. Dichas variables y parámetros se describen en el preámbulo del siguiente capítulo. A continuación, se va a desarrollar la metodología utilizada para calcular cada uno de los parámetros mencionados.

El primer parámetro a calcular es el PT. En base a la teoría de la puerta control del dolor, las fibras nerviosas responsables de producir la sensación de parestesia son las grandes fibras A $\beta$ . Diversos estudios afirman que dichas fibras tienen un diámetro  $\geq 10.7 \mu\text{m}$  [20], [34]. Además, según Struijk et al. [41], en los DC, las fibras que se encuentran en la línea media de la médula espinal presentan  $12 \mu\text{m}$  de diámetro, tamaño que aumenta hasta los  $15 \mu\text{m}$  en los bordes laterales. Aunque la mayoría de los modelos computacionales revisados utilizan una fibra de  $12 \mu\text{m}$  para calcular el PT [18], [21], [25], [34], en este trabajo se va a utilizar un tamaño de fibra de  $12.8 \mu\text{m}$ , por ser un tamaño de fibra que podría encontrarse en la línea media de la médula espinal, porque sus parámetros geométricos son conocidos [42] y porque otros autores también han utilizado en sus modelos computacionales este tamaño de fibra [8], [27].

La metodología empleada para calcular el PT es la siguiente. Primero se calcula el campo eléctrico en la médula espinal con el modelo de conductor volumétrico en COMSOL Multiphysics. A continuación, se seleccionan los puntos que representan los nodos de Ranvier de una fibra nerviosa mielínica de  $12.8 \mu\text{m}$  situada en la línea media de la médula espinal y se calcula el potencial eléctrico en dichos puntos (ver Figura 15). Por último, dichos valores se introducen en el modelo B de RMG como parámetro de entrada para calcular el potencial de acción y así saber si la fibra se activa o no.

El siguiente parámetro es el DT. Según la teoría de la puerta control del dolor, la activación de las fibras A $\delta$  produce molestia. Los únicos estudios que reafirman este concepto son los realizados por Frahm et al. [43] y Mørch et al. [44], los cuales consideran que un fibra A $\delta$  tiene un diámetro de 5  $\mu\text{m}$  cuando la estimulación es subcutánea. Con la hipótesis de que a nivel medular ocurre lo mismo, es decir, que cuando se estimulan las fibras A $\delta$  es cuando se alcanza el umbral de molestia, se ha calculado el parámetro DT como el voltaje necesario para activar una fibra de 5.7  $\mu\text{m}$  de diámetro, que es el tamaño más cercano a los 5  $\mu\text{m}$ . La metodología empleada para calcular el parámetro DT es exactamente igual que la empleada para calcular el parámetro PT, con la única diferencia de que el número de puntos seleccionados en COMSOL Multiphysics es mayor por ser la fibra nerviosa más pequeña, pues la distancia internodal es menor.

Otros dos parámetros que se van a calcular y que son importantes para valorar la eficacia de la estimulación medular son: el área y la profundidad de activación en los DC.

Para calcular el área y la profundidad de activación de las fibras nerviosas, es necesario, en primer lugar, distribuir un cierto número de fibras nerviosas en los DC. Según el estudio realizado por Feirabend et al. [20], en los DC se encuentran fibras de distintos diámetros que, a la vez, se distribuyen de manera diferente. Como el objetivo de la terapia de EME es estimular las grandes fibras A $\beta$ , sólo se ha tenido en cuenta la distribución de éstas. En dicho estudio se analiza la distribución de las fibras en 300  $\mu\text{m}$  de profundidad desde la superficie de los DC, ya que la estimulación de las grandes fibras A $\beta$  no suele superar los 250  $\mu\text{m}$ . La distribución de las fibras varía con la profundidad en los DC y en las direcciones rostral y caudal ([20], [34]), por lo que es complejo incluirlo en el modelo. Con el fin de poder calcular los parámetros de interés de una manera aproximada, se ha simplificado dicha distribución a diez filas de 100 fibras nerviosas de 12.8  $\mu\text{m}$  de diámetro separadas a una distancia de 50  $\mu\text{m}$  (ver Figura 16). Así, el área de fibras activadas se ha calculado como un área rectangular, por presentar una curvatura poco pronunciada; y la profundidad de activación se ha calculado como la máxima profundidad a la cual llegan a estimularse las fibras nerviosas A $\beta$ , desde el centro del borde de la médula espinal hacia el interior.

El último parámetro que se ha calculado es el umbral de estimulación de las DR. Para ello, se ha posicionado en COMSOL Multiphysics una línea que sale del asta dorsal de la médula espinal hasta sobrepasar la materia blanca e introducirse en el CSF (ver Figura 17). Dicha representación de la raíz dorsal presenta una inclinación de aproximadamente 45° [25] y se encuentra justo debajo del cátodo del electrodo, que es donde el potencial de acción crece más rápidamente y es más probable que se despolarice la fibra nerviosa. Por último, el umbral de estimulación se corresponde con el potencial eléctrico necesario para estimular una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$  situada en la DR modelizada.



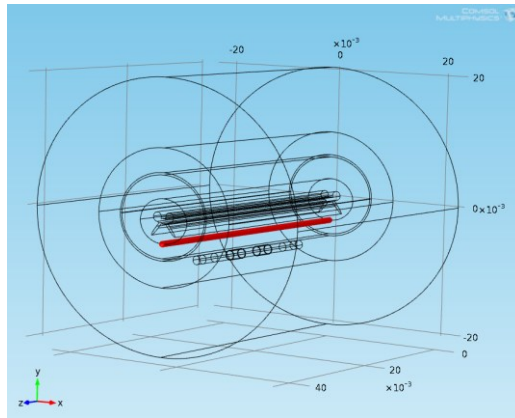


Figura 15. Selección de los puntos que representan los nodos de Ranvier de una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$  de diámetro situada en la línea media de la médula espinal en el modelo de conductor volumétrico, en COMSOL Multiphysics.

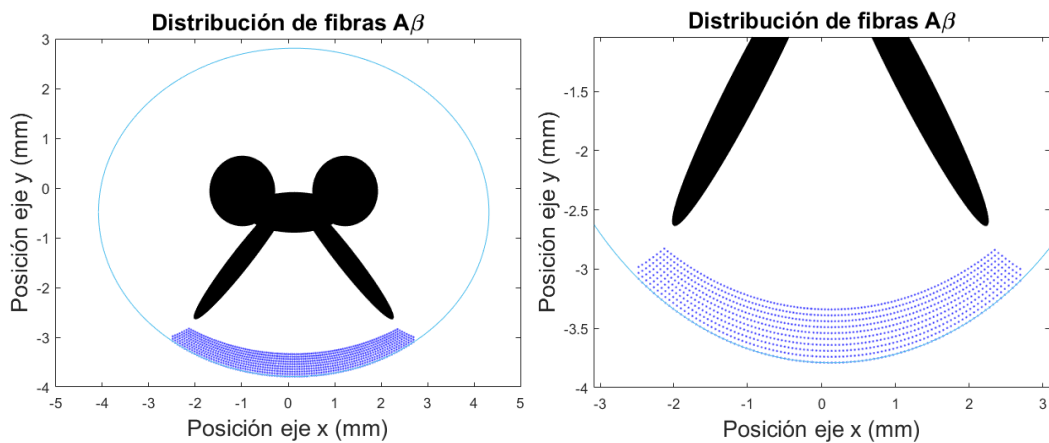


Figura 16. Distribución de fibras A $\beta$  en 500  $\mu\text{m}$  desde la superficie de los DC (izquierda). En la imagen de la derecha se puede observar lo mismo, pero de forma ampliada.

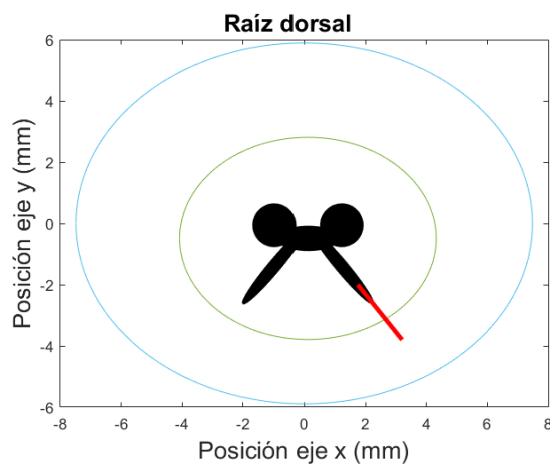


Figura 17. Modelización y posición de la raíz dorsal (línea roja) en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal.

### **2.2.2. Validación del modelo de fibra nerviosa**

La validación del modelo B de RMG se realizó en [15]. Sin embargo, en este trabajo se ha realizado un modelo más complejo en el que [15] forma parte. Por tanto, en este apartado se va a validar este nuevo modelo, en conjunto.

Para ello, en primer lugar, se ha calculado el estímulo umbral de cada una de las siete fibras consideradas anteriormente. Además, se ha calculado la relación entre el umbral necesario para activar una fibra nerviosa con un diámetro menor de 12.8  $\mu\text{m}$  y PT (voltaje necesario para excitar una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$ ).

Tal y como se muestra en la Figura 18, los resultados obtenidos con el modelo que se presenta en este trabajo coinciden con los de [21]. La estimulación en ambos casos es bipolar con el electrodo situado a 1 mm de la duramadre, pero la distancia entre los polos de los contactos en a) es de 7 mm con una duración del estímulo de 210  $\mu\text{s}$ , mientras que en b) la distancia es de 9 mm y la duración de 300  $\mu\text{s}$ . Estas diferencias pueden afectar al valor del estímulo necesario para activar la fibra nerviosa. Por esta razón, también se ha calculado el ratio entre el PT y el DT. Este ratio, según los datos clínicos experimentales [7], debería ser de entre 1.4 y 1.7. Suponiendo que el PT se produce al estimular una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$ , la fibra más pequeña que entraría dentro del rango experimental sería la de 7.3  $\mu\text{m}$  (que da un ratio de 1.7). Si la fibra es más pequeña (como la de 5.7  $\mu\text{m}$ ), el ratio se eleva hasta 2.64, el cual está fuera del rango clínico. Y este resultado también es equivalente al que obtiene Holsheimer en su estudio [21].

En segundo lugar, se ha calculado el umbral de estimulación en función del grosor del dCSF. Para ello, se ha estimulado una fibra nerviosa de 12.8  $\mu\text{m}$  de diámetro, con una configuración bipolar, con una distancia entre contactos (de centro a centro) de 7 mm y una duración del pulso de 300  $\mu\text{s}$ . En la Figura 19 se muestran los resultados obtenidos y, efectivamente, a medida que el grosor del dCSF aumenta, también lo hace el umbral de estimulación. Pero también se aprecia que el umbral de estimulación es un poco más elevado que en el caso de Holsheimer et al. [34]. Esta diferencia se puede deber a que, en [34], la fibra estimulada es de 12  $\mu\text{m}$ , la distancia entre los contactos es de 10 mm, la configuración es monopolar y la duración del pulso es de entre 0.5 y 1 ms. Estos parámetros afectan al valor de los umbrales de estimulación y, por ese motivo, los resultados obtenidos son diferentes.

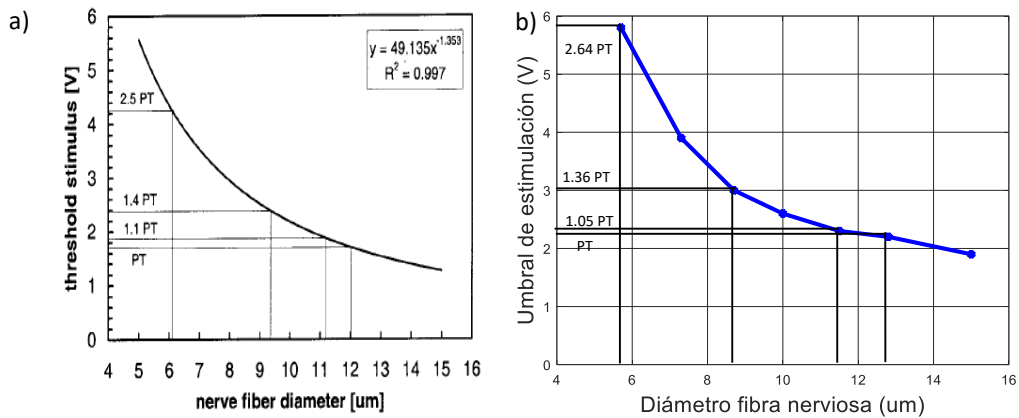


Figura 18. Estímulo umbral en función del diámetro de la fibra nerviosa. a) Resultados obtenidos por [21]. b) Resultado obtenido con el modelo de médula espinal de la vértebra T10 realizado en COMSOL Multiphysics junto con el modelo de fibra nerviosa B de RMG.

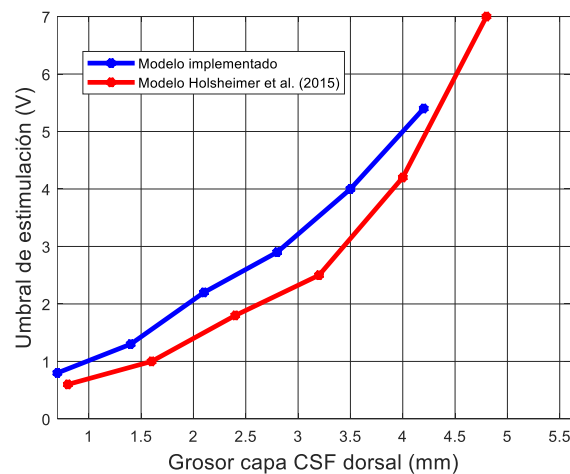


Figura 19. Umbral de estimulación en función del grosor del dCSF. Azul: resultados obtenidos con el modelo de conductor volumétrico de médula espinal y el modelo de fibra nerviosa; rojo: resultados obtenidos por [34].

Atendiendo a los resultados obtenidos, se aprecia que el modelo realizado en este trabajo se comporta de forma muy similar a [21] y [34], lo que lo valida.

Una vez validado el modelo, en el siguiente capítulo se va a detallar el estudio realizado del efecto de los factores más importantes que afectan la eficacia de la estimulación medular.



## **CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Con el objetivo de poder comparar cuantitativamente la eficacia de la estimulación medular al variar ciertos factores, en todas las simulaciones que se han realizado en este capítulo, se han calculado los siguientes parámetros de evaluación:

- **PT [V]:** es el voltaje que se debe aplicar para activar una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$ , tanto en los DC como en las DR. Este parámetro representa el umbral de percepción.
- **DT [V]:** es el voltaje que se debe aplicar para activar una fibra de 5.7  $\mu\text{m}$ , presente en los DC. Este parámetro se corresponde con el umbral de molestia.
- **$R_{DT/PT}$ :** es la relación entre el umbral de molestia (DT) y el umbral de percepción (PT). Este parámetro representa el rango de uso de la terapia de EME. En este trabajo se presenta como un nuevo concepto, ya que se ha determinado que el DT se produce por la activación de fibras con un diámetro de 5.7  $\mu\text{m}$ , algo que no está respaldado por ningún artículo, como se ha comentado en el apartado anterior. Lo que sí se sabe es que, clínicamente, este ratio presenta valores que oscilan entre 1.4 y 1.7 [7].
- **Área [ $\text{mm}^2$ ] y profundidad de estimulación [ $\mu\text{m}$ ]:** el área de estimulación es la máxima área de fibras estimuladas en los DC, a un voltaje de  $1.4 \cdot PT$ . La profundidad de estimulación representa la máxima profundidad a la que se ha conseguido estimular las fibras  $A\beta$ , con un voltaje de  $1.4 \cdot PT$ , desde el centro o línea media del contorno de los DC. La razón por la cual se ha decido calcular estos parámetros es porque son los que permiten comparar de una manera más objetiva las distintas configuraciones de los electrodos que se han estudiado en este trabajo.
- **$f$  [ $\text{mV/ms}$ ]:** es el valor máximo positivo de la función de activación. El interés de conocer este parámetro es por su fácil cálculo y por su posible utilidad para comparar las diversas configuraciones de los electrodos.
- **$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$  [ $\text{mV/cm}^2$ ]:** es el valor máximo positivo de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico. Se ha calculado también porque está relacionada con la función de activación.

- $R_{DR/DC}$ : es la relación entre el umbral necesario para activar una fibra de  $12.8 \mu\text{m}$  en las DR y el umbral necesario para activar una fibra de  $12.8 \mu\text{m}$  en los DC. Este parámetro se conoce como el ratio de reclutamiento. Su cálculo permite saber qué estructuras se van a estimular primero, si las fibras nerviosas de las DR o las de los DC. Cuanto mayor es el ratio, se estimula más preferentemente las fibras nerviosas de los DC, por lo que se consigue una mayor área de parestesia, y viceversa.

### 3.1. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Para conocer cuantitativamente cómo afectan algunos parámetros del modelo a los valores de los parámetros de evaluación, es necesario realizar un análisis de sensibilidad. En este caso, los parámetros a tener en cuenta son: los referentes a la geometría del modelo, como el grosor de la capa de CSF o de la duramadre; y aquellos relacionados con las propiedades eléctricas de los materiales considerados en el modelo, es decir, las conductividades eléctricas de los tejidos.

La metodología empleada para realizar el análisis de sensibilidad es la siguiente. En cada parámetro o variable a analizar, se ha estudiado si existe un rango fisiológico determinado. En los casos en los que sí existe, entonces se han calculado los parámetros de evaluación en los límites y en la media del rango fisiológico. Pero en los casos en los que no se ha encontrado ningún rango fisiológico publicado en artículos científicos, como ocurre con las conductividades eléctricas de los tejidos, por ejemplo, se ha decidido calcular los parámetros de evaluación al duplicar y dividir entre dos su valor.

La estimulación medular que se ha aplicado para realizar el análisis de sensibilidad es la estimulación bipolar, con un electrodo percutáneo de estimulación situado a 1.75 mm de la duramadre y con un pulso de estímulo cuadrado de  $300 \mu\text{s}$  de duración.

#### 3.1.1. Geometría del modelo

La geometría de la médula espinal es muy variable. No solamente varía de tamaño y posición entre diferentes personas, sino que también varía entre las diferentes vértebras de una misma persona y en las diferentes posiciones en las que puede encontrarse (supino o prono).

El primer parámetro a analizar es el grosor de la duramadre. Debido a que es una capa que se sitúa entre el electrodo y la médula espinal, es importante conocer cuál es el efecto que produce en la estimulación medular. Como se puede observar en la Tabla 8, algunos parámetros de evaluación, como el  $R_{DT/PT}$ ,  $f$ , la segunda derivada espacial del potencial eléctrico, el área y la profundidad de activación (ver Figura 20) se ven más afectados cuando aumenta el grosor de la duramadre. En el caso contrario, los umbrales de activación PT y DT son un poco mayores. Pero, en general, no se observan grandes diferencias al variar el grosor de la duramadre.

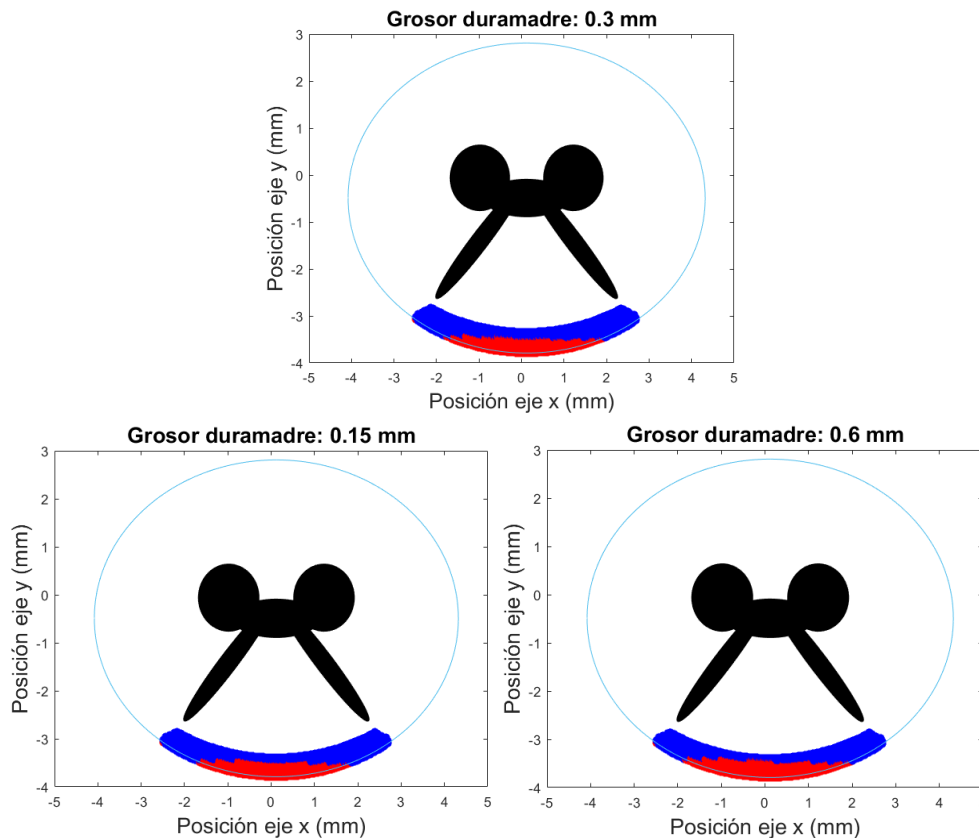


Figura 20. Área de activación en diferentes grosores de la capa duramadre, con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .

La segunda y última variable, en cuanto a la geometría del modelo, es el grosor del dCSF. Tal y como se muestra en la Tabla 9, el modelo muestra una sensibilidad significativa ante cambios en el grosor del dCSF. El parámetro de evaluación que se ve más afectado por esta variable es el  $R_{DR/DC}$ . La información que se obtiene de este resultado es que, cuanto más pequeño es el grosor, preferentemente se excitan las fibras nerviosas de los DC, pues el ratio de reclutamiento es más elevado, por lo que la estimulación podría ser más efectiva. En cambio, cuando el grosor del dCSF es elevado, es más probable que se activen antes las fibras de las DR, por lo que el área de parestesia se reduciría a uno o dos dermatomas.

Otros parámetros que varían en mayor medida son los ratios  $R_{DT/PT}$ ,  $PT$ ,  $DT$ , la función de activación y la segunda derivada. En cuanto al área y la profundidad de activación, también varían, sobretodo, al disminuir el grosor del dCSF. Además, también es importante destacar que el área de activación adquiere formas ligeramente distintas según este grosor. Así, si se observa la Figura 21, se aprecia que, al aumentar el grosor, la médula se encuentra más lejos del electrodo y, la activación se extiende más por los laterales. En cambio, cuando el grosor es pequeño, la activación se concentra más en el centro de la médula y, además, es posible aumentar la profundidad de activación.

Tabla 8. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 al grosor de la duramadre.

| Grosor duramadre (mm) | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|-----------------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|--------|---|--------|-------------|
|                       |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| 0.15                  | 2.4    | 6      | 2.5         | 1.03                                  | 300                      | 4194        | 5639   | 91.7  | 277    | 2.04        |
| 0.3                   | 2.1    | 5.4    | 2.57        | 1.07                                  | 300                      | 4227        | 5688   | 92.5  | 279.4  | 2.2         |
| 0.6                   | 2      | 5.4    | 2.7         | 1.33                                  | 350                      | 3653        | 5569   | 79.9  | 273.6  | 2.35        |

En resumen, el modelo de médula espinal es sensible al grosor de la duramadre y al grosor del dCSF, pero éste último afecta en mayor medida a algunos parámetros de evaluación. Así, por ejemplo, si se observa lo que ocurre con los ratios  $R_{DT/PT}$  y  $R_{DR/DC}$ , se puede ver que, el  $R_{DT/PT}$  se mantiene más o menos constante en ambos casos, mientras que el  $R_{DR/DC}$ , depende del grosor del dCSF (ver Figura 22).

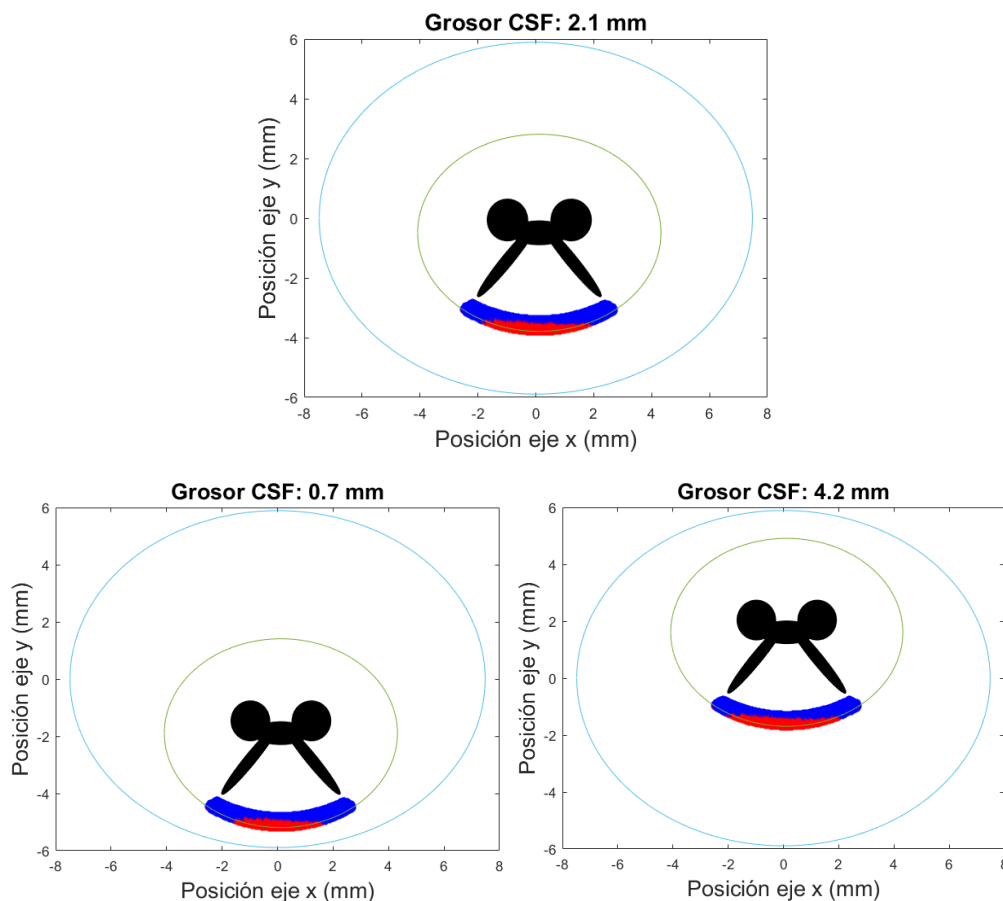


Figura 21. Área de activación en diferentes grosores de la capa dCSF, con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .



Tabla 9. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 al grosor del dCSF.

| dCSF (mm) | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|-----------|--------|--------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|--------|---|--------|-------------|
|           |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| 0.7       | 0.8    | 1.9    | 2.38        | 1.21                                  | 350                      | 4936        | 5468   | 108   | 268.6  | 7.1         |
| 2.1       | 2.1    | 5.4    | 2.57        | 1.07                                  | 300                      | 4227        | 5688   | 92.5  | 279.4  | 2.2         |
| 4.2       | 4.9    | 14.6   | 2.98        | 1.21                                  | 300                      | 3330        | 5096   | 72.8  | 250.3  | 1.26        |

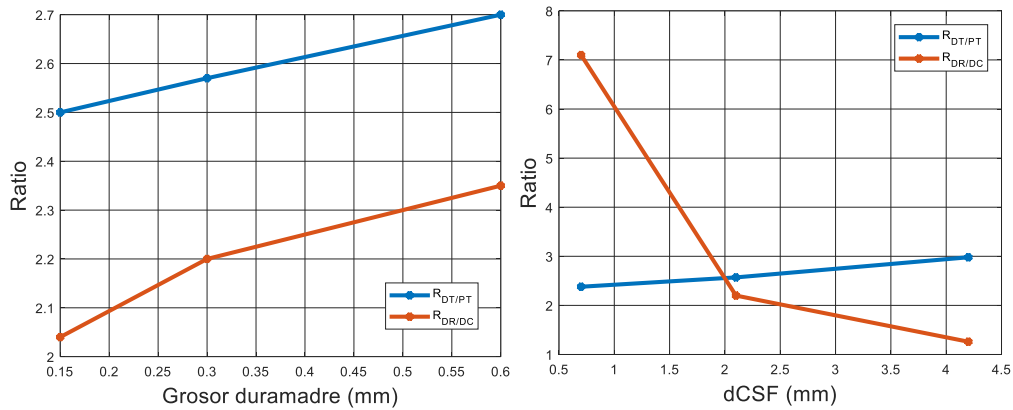


Figura 22.  $R_{DT/PT}$  y  $R_{DR/DC}$  en función del grosor de la duramadre y del grosor del dCSF.

### 3.1.2. Conductividades eléctricas de los materiales del modelo

En este apartado se va a estudiar el efecto de variar las conductividades eléctricas de los tejidos que forman parte de la estructura de la médula espinal: la grasa, la materia blanca y gris, la duramadre y el CSF.

El primer parámetro analizado es la conductividad de la grasa. Tal y como se muestra en la

Tabla 10, se aprecia que la grasa parece tener un papel importante en los valores de PT y DT, pues a medida que aumenta, los umbrales disminuyen considerablemente, y viceversa. A pesar de ello, el  $R_{DT/PT}$  se mantiene constante en los tres casos. En cambio, el  $R_{DR/DC}$  sí que varía ante cambios en las propiedades eléctricas de la grasa, siendo más favorable cuando la conductividad eléctrica es menor. Por otro lado, la profundidad y el área de activación también varían, pero lo hacen de la misma forma tanto al aumentar como al disminuir la conductividad de la grasa, tal y como se muestra en la Figura 23. En cuanto a los valores de  $f$  y de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico se mantienen prácticamente constantes, sobretodo, en los casos donde se estimula una fibra de 5.7 μm.

El segundo parámetro que se ha estudiado es la conductividad eléctrica del CSF. Según los resultados obtenidos, este parece ser la variable a la cual el modelo es más sensible.

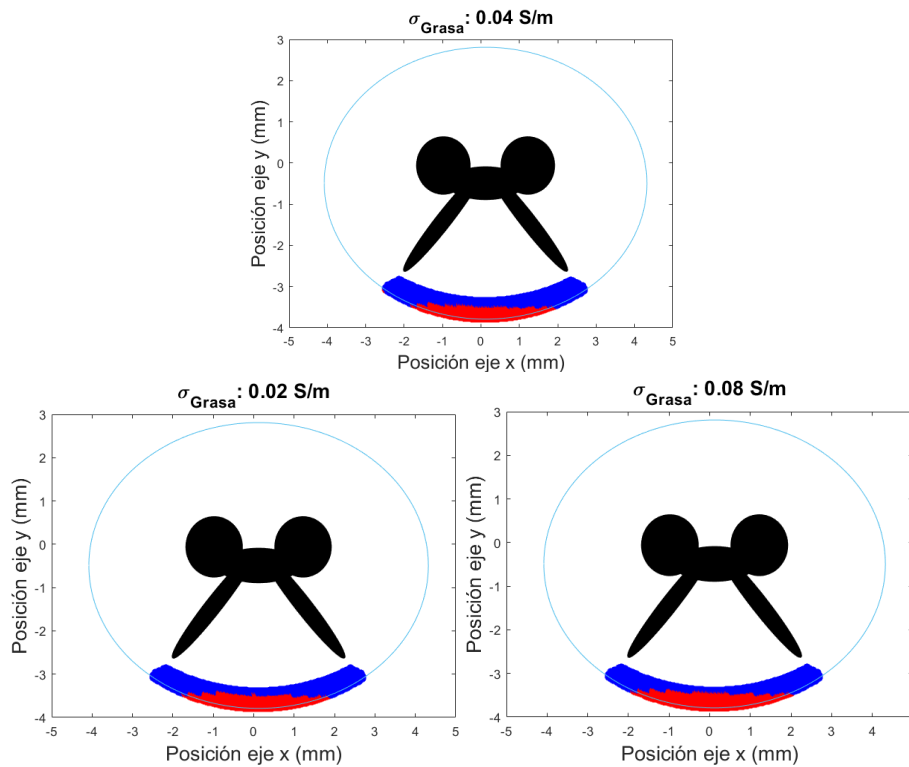


Figura 23. Área de activación en diferentes valores de la conductividad eléctrica de la grasa con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .

En primer lugar, tanto el  $R_{DR/DC}$ , como los umbrales de estimulación (PT y DT) y el área y profundidad de activación son los que se ven más afectados (ver Tabla 11). Curiosamente, cuando menor es la conductividad eléctrica del CSF, menores son los umbrales y mayores son el área y profundidad de activación, pero menor es el ratio de reclutamiento, por lo que se excitarían primero las fibras nerviosas de las DR. En la Figura 24 se muestra de manera visual el hecho explicado anteriormente, es decir, a medida que la conductividad eléctrica del CSF disminuye, el área de activación es mayor (más extensa) y, además, más profunda, en los DC.

Los parámetros de evaluación restantes (la función de activación y la segunda derivada espacial del potencial eléctrico) se mantienen prácticamente constantes, siendo más evidente esa constancia cuando se estimulan las fibras de  $5.7 \mu m$ .

Tabla 10. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la grasa.

| $\sigma_{Grasa}$<br>(S/m) | PT<br>(V) | DT<br>(V) | $R_{DT/PT}$ | Área de<br>activación<br>(mm <sup>2</sup> ) | Prof. de<br>activación<br>( $\mu m$ ) | $f$ (mV/ms)  |             | $\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |             | $R_{DR/DC}$ |
|---------------------------|-----------|-----------|-------------|---|---------------------------------------|--------------|-------------|---|-------------|-------------|
|                           |           |           |             |   |                                       | 12.8 $\mu m$ | 5.7 $\mu m$ | 12.8 $\mu m$  | 5.7 $\mu m$ |             |
| <b>0.02</b>               | 3.4       | 8.8       | 2.59        | 1.24  | 350                                   | 4110         | 5676        | 89.9  | 278.8       | 2.88        |
| <b>0.04</b>               | 2.1       | 5.4       | 2.57        | 1.07  | 300                                   | 4227         | 5688        | 92.5  | 279.4       | 2.2         |
| <b>0.08</b>               | 1.3       | 3.4       | 2.61        | 1.35  | 350                                   | 3983         | 5611        | 87.1  | 275.6       | 1.85        |

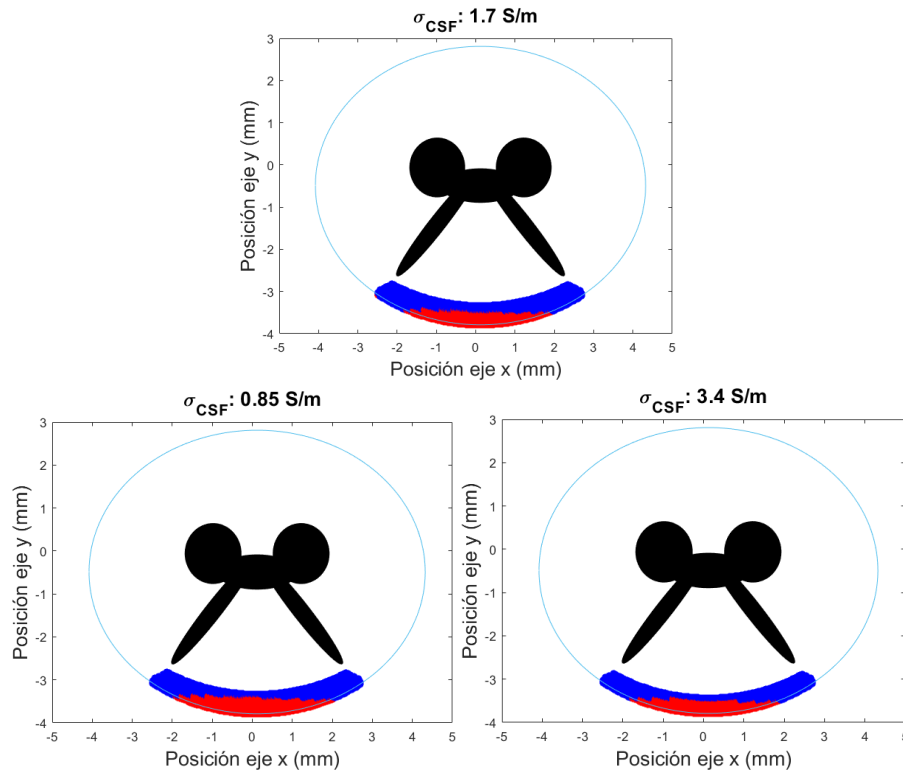


Figura 24. Área de activación en diferentes valores de la conductividad eléctrica del CSF con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .

La sensibilidad que se ha analizado a continuación es respecto a las conductividades eléctricas de la materia blanca, la materia gris y la interfase electrodo-tejido, cuyos resultados se muestran en la Tabla 12.

En general, el  $R_{DT/PT}$ , el área y la profundidad de activación se mantienen prácticamente constantes en cualquiera de los tres casos. En cuanto a los umbrales PT y DT se ven alterados ante variaciones en las propiedades eléctricas de la  $I_{e-t}$  (interfase electrodo-tejido), siendo menores cuando la conductividad es mayor. El parámetro de evaluación  $R_{DR/DC}$  se ve afectado ante cambios en la conductividad eléctrica de la materia blanca y de la  $I_{e-t}$  y, en ambos casos, el ratio de reclutamiento aumenta cuando las conductividades son menores. Finalmente, en los tres casos, los valores de la  $f$  y de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico varían, pero no de forma significativa.

Tabla 11. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica del CSF.

| $\sigma_{CSF}$<br>(S/m) | PT<br>(V) | DT<br>(V) | $R_{DT/PT}$ | Área de<br>activación<br>(mm <sup>2</sup> ) | Profundidad<br>de activación<br>( $\mu$ m) | $f$ (mV/ms)  |             | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |             | $R_{DR/DC}$ |
|-------------------------|-----------|-----------|-------------|---|--|--------------|-------------|---|-------------|-------------|
|                         |           |           |             |   |  | 12.8 $\mu$ m | 5.7 $\mu$ m | 12.8 $\mu$ m  | 5.7 $\mu$ m |             |
| <b>0.85</b>             | 1.3       | 3.1       | 2.4         | 1.58  | 400  | 4429         | 5691        | 96.9  | 279.5       | 1.3         |
| <b>1.7</b>              | 2.1       | 5.4       | 2.57        | 1.07  | 300  | 4227         | 5688        | 92.5  | 279.4       | 2.1         |
| <b>3.4</b>              | 3.7       | 9.9       | 2.68        | 1.09  | 300  | 4029         | 5594        | 88.1  | 274.8       | 3.7         |

Tabla 12. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la materia gris (GM), materia blanca (WM) e interfase electrodo-tejido ( $I_{e-t}$ ).

| $\sigma_{WM}$ (S/m)      |            | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|--------------------------|------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|--------|---|--------|-------------|
| T                        | L          |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| <b>0.0415</b>            | <b>0.3</b> | 1.9    | 5.1    | 2.68        | 1.08                                  | 300                      | 3953        | 5194   | 86.5  | 255.1  | 2.47        |
| <b>0.083</b>             | <b>0.6</b> | 2.1    | 5.4    | 2.57        | 1.07                                  | 300                      | 4227        | 5688   | 92.5  | 279.4  | 2.2         |
| <b>0.166</b>             | <b>1.2</b> | 2.2    | 5.9    | 1.68        | 1.02                                  | 300                      | 3983        | 5821   | 87.1  | 285.9  | 2.05        |
| $\sigma_{GM}$ (S/m)      |            | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|                          |            |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| <b>0.115</b>             |            | 2      | 5.4    | 2.7         | 1.03                                  | 300                      | 3952        | 5493   | 86.5  | 269.8  | 2           |
| <b>0.23</b>              |            | 2.1    | 5.4    | 2.57        | 1.07                                  | 300                      | 4227        | 5688   | 92.5  | 279.4  | 2.1         |
| <b>0.46</b>              |            | 2      | 5.4    | 2.7         | 1.04                                  | 300                      | 4062        | 5978   | 88.9  | 293.6  | 2           |
| $\sigma_{I_{e-t}}$ (S/m) |            | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|                          |            |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| <b>0.015</b>             |            | 2.7    | 7.2    | 2.66        | 1.1                                   | 300                      | 3882        | 5475   | 84.9  | 268.9  | 2.7         |
| <b>0.15</b>              |            | 2.1    | 5.4    | 2.57        | 1.07                                  | 300                      | 4227        | 5688   | 92.5  | 279.4  | 2.1         |
| <b>0.75</b>              |            | 1.9    | 5.1    | 2.68        | 1.29                                  | 300                      | 3941        | 5350   | 86.22   | 262.1  | 1.9         |

Por último, se ha analizado la sensibilidad del modelo a la conductividad de la duramadre.

En este caso, los únicos parámetros que varían son los umbrales de estimulación de las fibras nerviosas y el  $R_{DR/DC}$  (ver Tabla 13). Se aprecia que, cuanto menor es la conductividad, mayores son el PT, el DT y también el  $R_{DR/DC}$ . Sin embargo, los parámetros de evaluación restantes apenas se ven afectados por esta variable.

Tras los resultados obtenidos, se ha visto que el modelo realizado es muy sensible a algunas conductividades eléctricas de los tejidos que conforman la médula espinal, como la conductividad de la grasa o la conductividad del CSF, sobretodo.

Debido a que  $R_{DT/PT}$  y  $R_{DR/DC}$  son los que determinan el rango de uso de la terapia de EME, así como qué estructuras medulares se activan preferentemente, se ha considerado relevante resumir, de forma visual, cómo varían estos parámetros de evaluación ante cambios en las conductividades eléctricas de los tejidos de la médula espinal vistas anteriormente.

Así, tal y como se muestra en la Figura 25, el  $R_{DT/PT}$  se mantiene prácticamente constante en todos los casos, excepto cuando varía la conductividad eléctrica de la materia blanca. En este caso, el ratio desciende rápidamente cuando la conductividad se reduce a la mitad, lo cual significaría que se podrían llegar más fácilmente al umbral de molestia, una de las situaciones que se pretenden evitar en la terapia de EME.

En cuanto al  $R_{DR/DC}$ , es un parámetro que varía mucho ante cambios en la conductividad eléctrica de la grasa, de la duramadre, del CSF y de la interfase electrodo-tejido. Además, cada una de esas variables le afecta de forma distinta. Mientras que el  $R_{DR/DC}$  aumenta cuando disminuyen los valores de las conductividades eléctricas de la grasa, del CSF y de la interfase electrodo-tejido, cuando lo hace la conductividad eléctrica de la duramadre, el parámetro de evaluación  $R_{DR/DC}$  disminuye. Tal y como se ha comentado anteriormente, las situaciones en las que el ratio de reclutamiento sea mayor, serán las más favorables para la terapia de EME.

Por último, resaltar que, el rango escogido para realizar el análisis de sensibilidad ante cambios en las conductividades eléctricas de los tejidos no se corresponde con un rango fisiológico, pero ha servido para saber cómo responde el modelo realizado ante posibles variaciones.

Tabla 13. Sensibilidad del modelo de conductor volumétrico de médula espinal de la vértebra T10 a la conductividad eléctrica de la duramadre.

| $\sigma_{Duramadre}$<br>(S/m) | PT<br>(V) | DT<br>(V) | $R_{DT/PT}$ | Área de<br>activación<br>(mm <sup>2</sup> ) | Prof. de<br>activación<br>( $\mu$ m) | $f$ (mV/ms)  |             | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |             | $R_{DR/DC}$ |
|-------------------------------|-----------|-----------|-------------|---|--------------------------------------|--------------|-------------|---|-------------|-------------|
|                               |           |           |             |   |                                      | 12.8 $\mu$ m | 5.7 $\mu$ m | 12.8 $\mu$ m  | 5.7 $\mu$ m |             |
| <b>0.015</b>                  | 2.5       | 6.7       | 2.68        | 1.07  | 300                                  | 3976         | 5628        | 86.9  | 276.4       | 2.5         |
| <b>0.03</b>                   | 2.1       | 5.4       | 2.57        | 1.1   | 300                                  | 4227         | 5688        | 92.5  | 279.4       | 2.1         |
| <b>0.06</b>                   | 1.8       | 4.7       | 2.61        | 1.02  | 300                                  | 4118         | 5772        | 90.1  | 283.5       | 1.8         |

Diseño y desarrollo de un modelo computacional del efecto del campo eléctrico sobre la actividad neuronal de la médula espinal

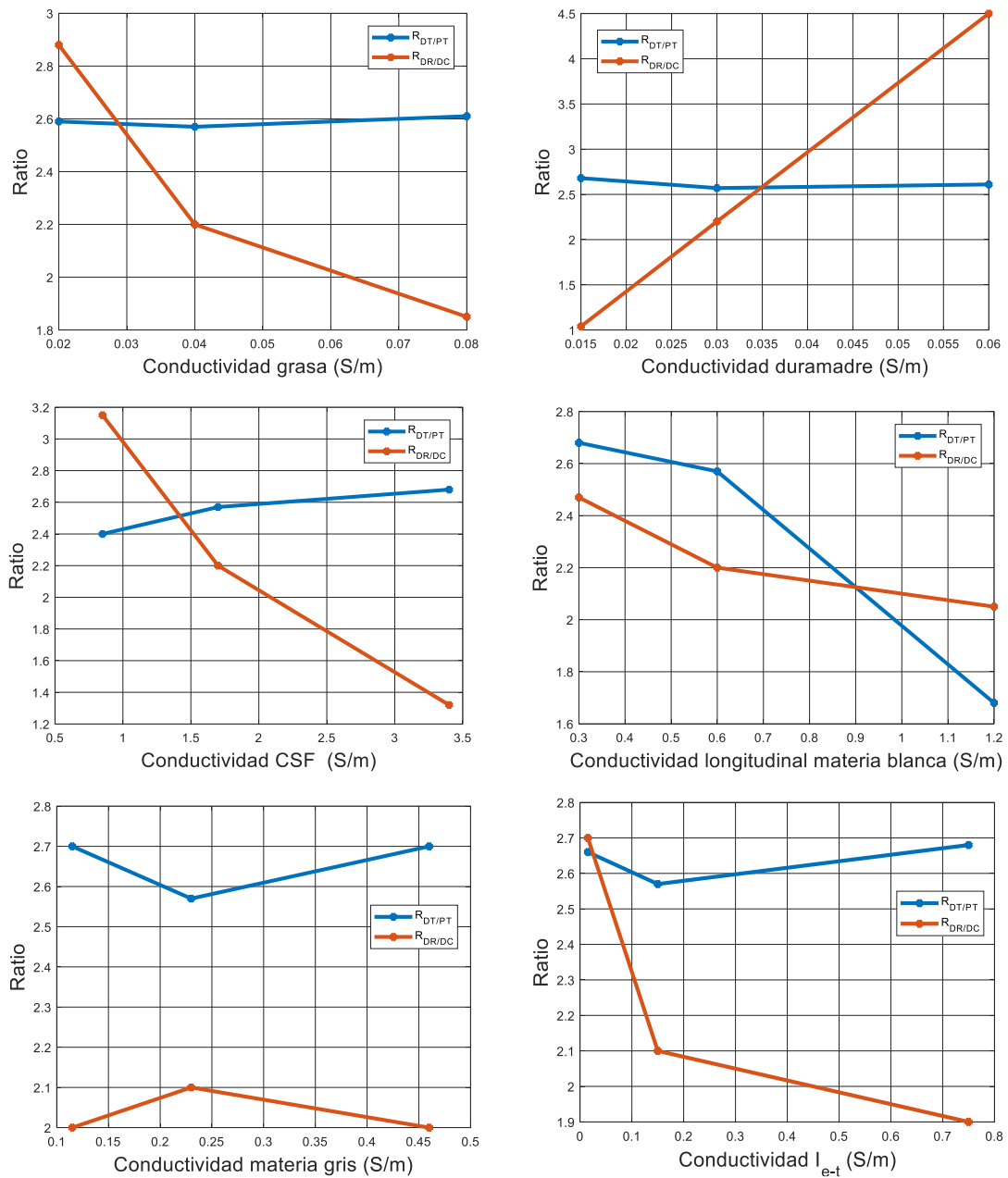


Figura 25.  $R_{DT/PT}$  y  $R_{DR/DC}$  en función de la conductividad de la grasa, de la duramadre, del CSF, de la materia blanca, de la materia gris y de la  $I_{e-t}$ .

### 3.2. PARÁMETROS VARIABLES QUE AFECTAN LA EFICACIA DE LA TERAPIA DE EME

En la terapia de EME, existen algunos parámetros que se pueden controlar para conseguir una estimulación tónica, es decir, una estimulación que activa las fibras A $\beta$  y, por tanto, produce parestesia en los dermatomas correspondientes. Dichos parámetros son: la posición del electrodo percutáneo dentro del espacio epidural, la distancia entre los contactos del electrodo, la configuración de los contactos de los electrodos de estimulación y el número de electrodos. El efecto de modificar estas variables sobre la terapia de EME ya fue estudiado, en un primer momento, por Holsheimer [21], después por Manola et al. [18] y, el estudio más reciente es el realizado por Molnar y Barolat [7].

El objetivo de este apartado es el de realizar los mismos estudios que realizaron los autores nombrados anteriormente, con el modelo 3D de médula espinal realizado, y comparar los resultados obtenidos. Dicho estudio, primero, se realizará con un electrodo de estimulación y después, se verá también el efecto de estimular con dos electrodos.

#### 3.2.1. Posición del electrodo

La posición del electrodo es un parámetro más o menos controlable por el clínico especialista. Para evaluar el efecto de variar la posición del electrodo se han calculado los diferentes parámetros de evaluación con el electrodo situado en diferentes posiciones: desde 0.75 mm del centro del electrodo a la duramadre (totalmente pegado a ésta), hasta 2.75 mm (casi pegado totalmente al hueso).

Si se observa la Tabla 14, cuanto menor es la distancia entre el electrodo y la duramadre, más cerca está de la médula espinal, por lo que los umbrales de estimulación de las fibras nerviosas (PT y DT) son más bajos. Además, el área y la profundidad de activación también aumentan ligeramente, tal y como se muestra en la Figura 26. Pero, lo más destacable es que, el  $R_{DR/DC}$  también es más alto, por lo que se activan preferentemente las fibras nerviosas de los DC.

Tabla 14. Parámetros de estimulación y resultados en función de la posición del electrodo dentro del espacio epidural o  $D_{e-d}$  (distancia entre el centro del electrodo y la duramadre).

| $D_{e-d}$<br>(mm) | PT<br>(V) | DT<br>(V) | $R_{DT/PT}$ | Área de<br>activación<br>(mm <sup>2</sup> ) | Profundidad<br>de activación<br>( $\mu$ m) | $f$ (mV/ms)  |             | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |             | $R_{DR/DC}$ |
|-------------------|-----------|-----------|-------------|---|--|--------------|-------------|---|-------------|-------------|
|                   |           |           |             |   |  | 12.8 $\mu$ m | 5.7 $\mu$ m | 12.8 $\mu$ m  | 5.7 $\mu$ m |             |
| 0.75              | 1         | 2.4       | 2.4         | 1.27  | 350  | 4907         | 6014        | 107.3   | 295.4       | 5.6         |
| 1.75              | 1.9       | 5.1       | 2.4         | 1.09  | 300  | 3925         | 5338        | 85.9  | 262.2       | 2.4         |
| 2.75              | 3.4       | 9.7       | 2.85        | 1.15  | 300  | 3450         | 5207        | 75.5  | 255.8       | 1.4         |

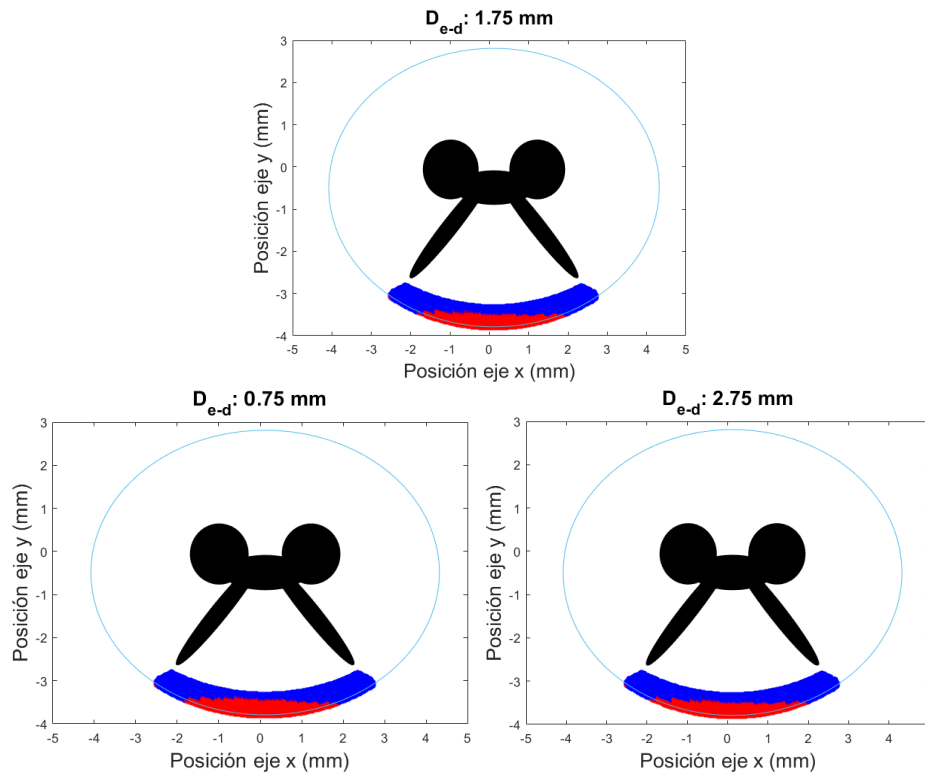


Figura 26. Área de activación en diferentes posiciones del electrodo de estimulación con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .

Estos resultados concuerdan plenamente con los obtenidos por Manola et al. [18], es decir, que la máxima estimulación de las fibras nerviosas de los DC se produce cuando el electrodo está justo en el centro e inmediatamente debajo de la duramadre. Pero esta conclusión se verifica plenamente en los modelos matemáticos utilizados. El problema es que, clínicamente es difícil saber dónde está la línea media fisiológica de la médula espinal, por lo que es difícil verificar de forma clínica si estos resultados son ciertos.

### 3.2.2. Distancia entre los contactos del electrodo

La distancia entre los contactos del electrodo percutáneo es un parámetro que puede afectar a los parámetros de evaluación y que depende, fundamentalmente, del fabricante.

Los electrodos que se utilizan actualmente en la práctica clínica suelen tener una distancia entre contactos (entre los extremos más cercanos de los mismos) de entre 1.5 y 4 mm. Por tanto, al igual que en los apartados anteriores, se han calculado los parámetros de evaluación en esos dos casos extremos y se han comparado los resultados.

Así pues, como se puede observar en la Tabla 15, prácticamente todos los parámetros se mantienen constantes. Algunos parámetros, como el PT, el DT, el  $R_{DR/DC}$ ,  $f$  y la segunda derivada espacial del campo eléctrico varían ligeramente.



Tabla 15. Parámetros de estimulación y resultados en función de la distancia entre los contactos del electrodo (de centro a centro de cada contacto).  $D_{e-d}$ : 1.75 mm.

| Distancia entre contactos (mm) | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|--------------------------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|--------|---|--------|-------------|
|                                |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
| 1.5                            | 2.3    | 5.3    | 2.3         | 1.05                                  | 300                      | 4848        | 5917   | 106.1   | 290.7  | 2.74        |
| 4                              | 1.9    | 5.1    | 2.4         | 1.09                                  | 300                      | 3925        | 5338   | 85.9  | 262.2  | 2.4         |

En este caso, los resultados obtenidos también concuerdan con los de Manola et al. [18]. Según estos autores, cuanto menor es la distancia entre los contactos, mayor consumo de energía se produce, pues los umbrales de estimulación son más altos. La ventaja es que es más difícil activar las fibras nerviosas de las DR, porque el ratio de reclutamiento es más elevado, por lo que se puede reclutar más fibras en los DC y producir parestesia en más dermatomas, y esto puede significar una mejora de la eficacia de la terapia de EME, a costa de consumir más energía.

### 3.2.3. Configuración del electrodo

Uno de los parámetros que se puede variar en la terapia de EME es la configuración de los electrodos. La configuración que se utiliza en cada caso lo decide el médico especialista o el ingeniero biomédico, de forma empírica, junto con los conocimientos que tiene del efecto del campo eléctrico en la activación de fibras nerviosas.

En este apartado se han obtenido los resultados de estimular las fibras nerviosas con las cuatro configuraciones más comunes que se usan actualmente con un electrodo percutáneo en la terapia de EME:

- Configuración bipolar 1: se utiliza dos contactos contiguos para estimular. Uno de ellos es el cátodo y el otro el ánodo. Ambos están separados por una distancia de 7 mm (de centro a centro de los contactos).
- Configuración bipolar 2: se utiliza dos contactos para estimular también. Uno de ellos es el cátodo y el otro el ánodo. Ambos están separados por una distancia de 21 mm (de centro a centro de los contactos).
- Configuración tripolar o de cátodo protegido: se utilizan tres contactos contiguos. El del centro es el cátodo y los dos restantes son ánodos.
- Configuración de doble cátodo protegido: se usan cuatro contactos contiguos. Los dos contactos interiores son cátodos y en los extremos se encuentran los ánodos.

En la Figura 27 y Figura 28 se representa la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal (la materia blanca) en las cuatro configuraciones consideradas. Hay que recordar que este parámetro indica lo rápido que varía el potencial eléctrico a lo largo de la superficie, por lo que aporta información sobre dónde se va a producir la activación neuronal, ya que se corresponde con la zona donde la segunda derivada del potencial eléctrico es máxima. En general, tal y como se muestra en ambas figuras, la zona donde la segunda derivada es máxima es la que se encuentra bajo el cátodo (potencial negativo). Por tanto, una de las diferencias entre utilizar una configuración u otra es que la activación neuronal se producirá en zonas distintas, por lo que existe la posibilidad de elegir la zona exacta que se quiere estimular.

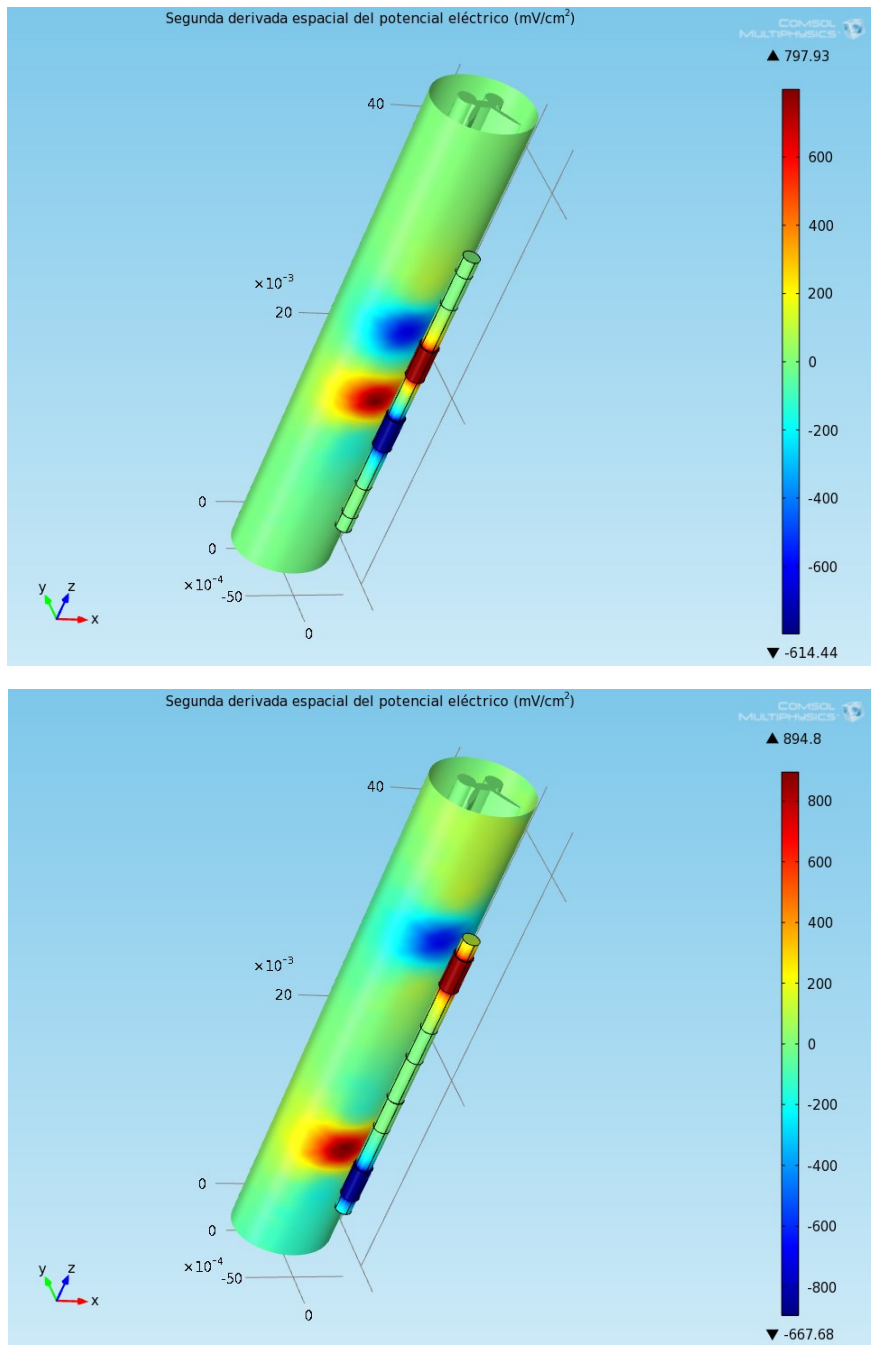


Figura 27. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal al estimular con una configuración bipolar 1 (arriba), con un potencial de estímulo de 1.9V en el ánodo (rojo) y de -1.9V en el cátodo (azul); y con una configuración bipolar 2 (abajo), con un potencial de estímulo de 2.4V en el ánodo (rojo) y de -2.4V en el cátodo (azul).

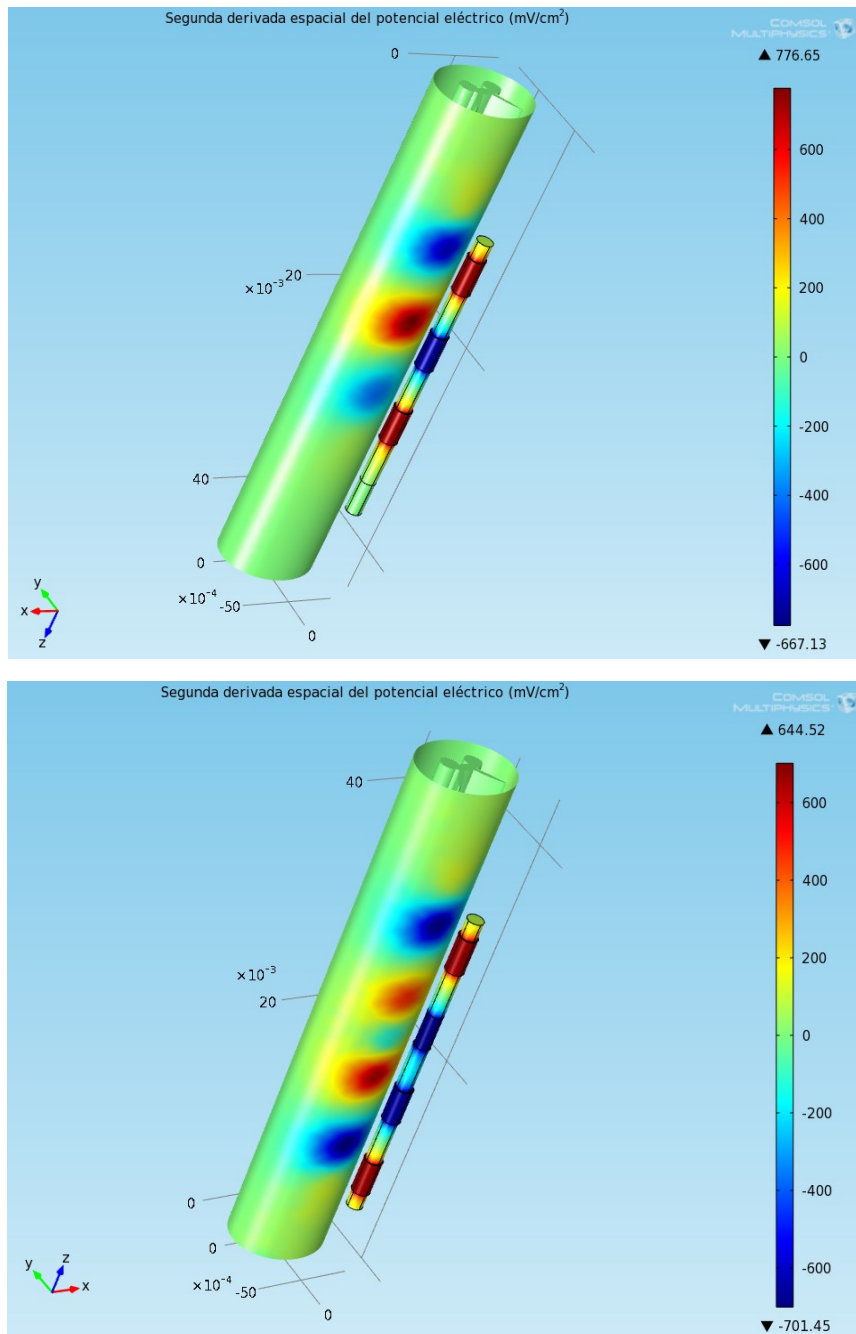


Figura 28. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal al estimular con una configuración de cátodo protegido (arriba), con un potencial de estímulo de 1.6V en los ánodos (rojo) y de -1.6V en los cátodos (azul); y con una configuración de doble cátodo protegido (abajo), con un potencial de estímulo de 1.7V en los ánodos (rojo) y de -1.7V en los cátodos (azul).

A continuación, se muestra la propagación del potencial de acción en una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$  (ver Figura 29) y de una fibra de 5.7  $\mu\text{m}$  (ver Figura 30) con su respectiva  $f$  en cada una de las configuraciones consideradas para el estudio.

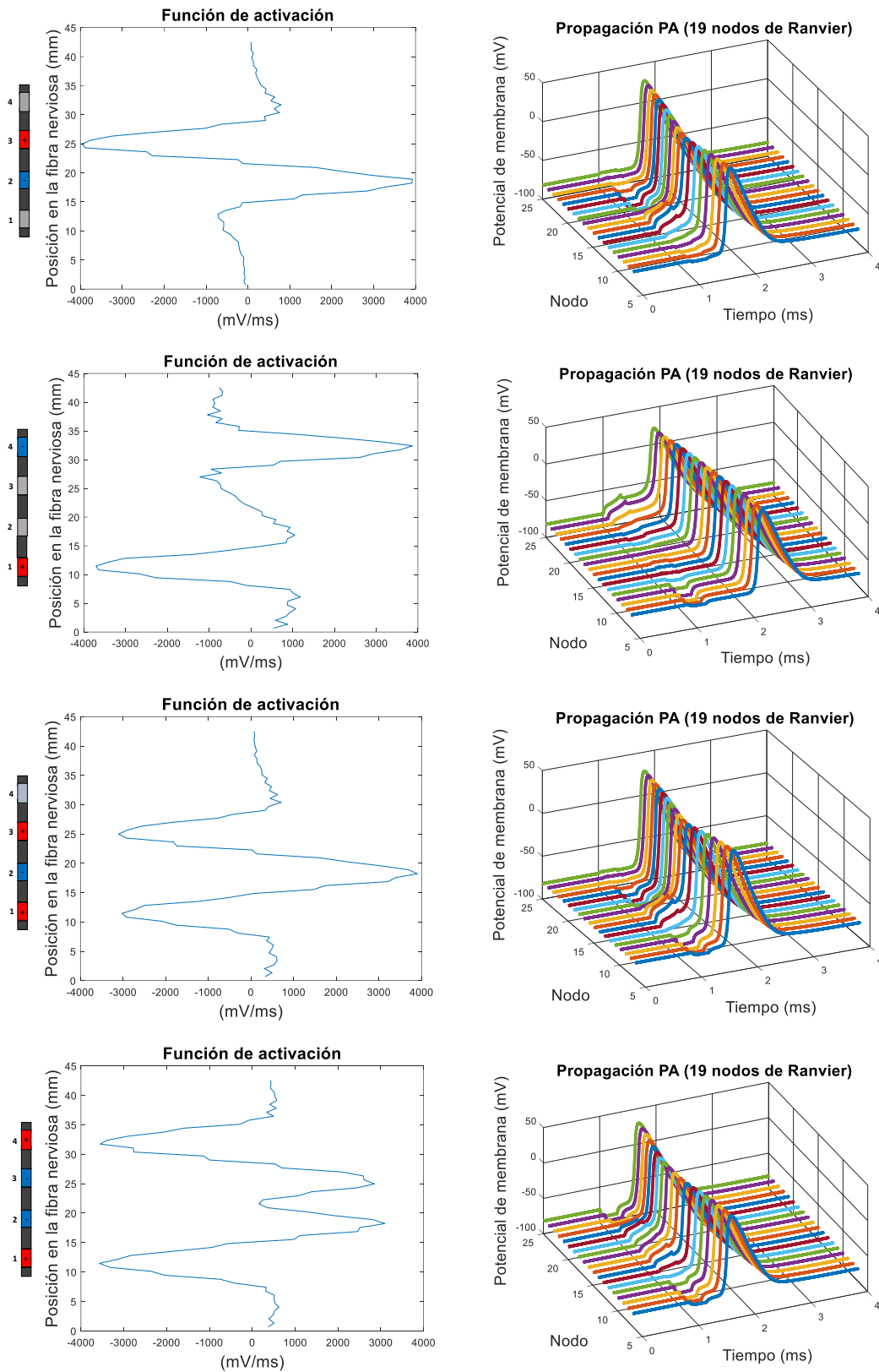


Figura 29. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de 12.8  $\mu\text{m}$  de diámetro con diferentes configuraciones del electrodo.

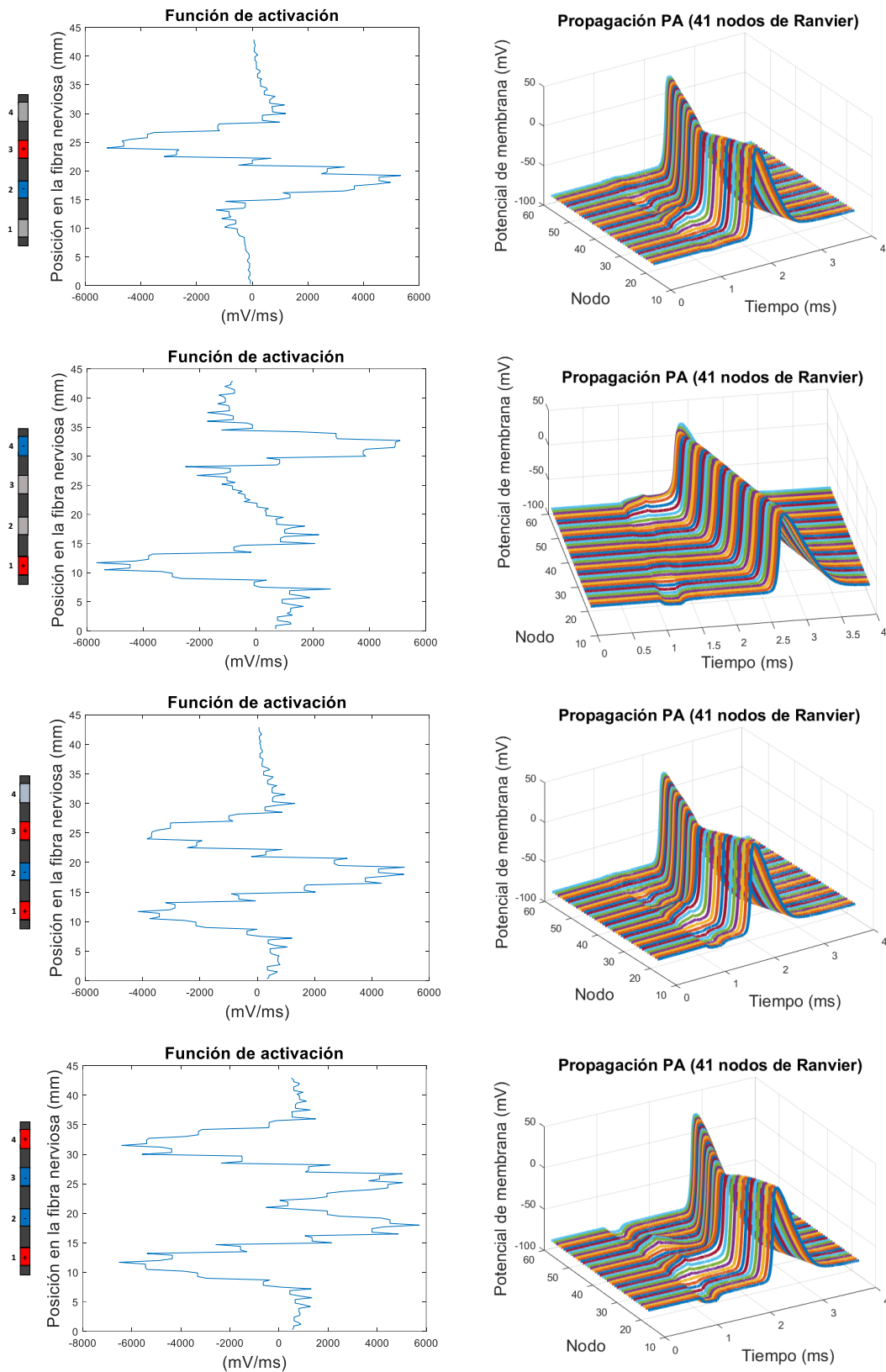


Figura 30. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de 5.7  $\mu\text{m}$  de diámetro con diferentes configuraciones del electrodo.

Al igual que la segunda derivada espacial del potencial eléctrico, la función de activación muestra que cada una de las configuraciones producen la activación neuronal en diferentes zonas. Así como la configuración bipolar 2 activa la fibra en uno de los extremos, las demás configuraciones la activan, más o menos, en el centro de la misma. Por otra parte, observando la Tabla 16, tanto los umbrales de estimulación como los ratios  $R_{DR/DC}$  y  $R_{DT/PT}$  y el área y profundidad de activación difieren considerablemente de una configuración a otra. Y, ¿se puede decir que hay una configuración que es mejor que las demás? Es difícil de confirmar, porque depende del caso clínico a tratar. Pero, en base al valor  $R_{DT/PT}$  obtenido, la mejor configuración es la de doble cátodo protegido, ya que es la que ofrece un valor más elevado, lo cual conlleva a un rango de uso mayor y, por tanto, a un aumento del área y de la profundidad de activación (ver Figura 31). Pero un elemento importante que no se puede despreciar es el efecto de considerar las fibras de las DR. Aunque la configuración de doble cátodo protegido tiene un  $R_{DT/PT}$  de 3.5, el  $R_{DR/DC}$  es de 2.2, por lo que se reclutarían antes las fibras de las DR. En cambio, si se presta atención a los valores que ofrece la configuración de cátodo protegido, se aprecia que, a pesar de que el  $R_{DT/PT}$  es más bajo que en el caso anterior (2.63), el  $R_{DR/DC}$  es mucho más alto (4.3), por lo que se excitarían antes las fibras de los DC y se podría ampliar el área de parestesia en más dermatomas.

En resumen, al igual que Manola et al. [18], considerando que las fibras nerviosas de los cordones posteriores que provocan la aparición del umbral de molestia son las que tienen un diámetro de 5.7  $\mu\text{m}$  y las que producen parestesia son las de 12.8  $\mu\text{m}$ , la configuración de cátodo protegido permite una mayor estimulación de las fibras de los DC que las configuraciones bipolares 1 y 2.

En cuanto a la configuración de doble cátodo protegido, en un estudio realizado por [25], se demostró que permitía una mayor área de estimulación de las fibras de los DC que la configuración de doble cátodo (que en este trabajo no se ha considerado). Los resultados obtenidos coinciden también con los resultados de dicho estudio, pues la configuración de doble cátodo protegido es la que muestra una mayor área y profundidad de activación de las fibras de los DC que la configuración de cátodo protegido.

Tabla 16. Parámetros de estimulación y resultados en función de la configuración de los contactos del electrodo.  $D_{e-d}$ : 1.75 mm.

| Polaridad de los contactos | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación ( $\text{mm}^2$ ) | Prof. de activación ( $\mu\text{m}$ ) | $f$ (mV/ms)        |                   | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |                   | $R_{DR/DC}$ |
|----------------------------|--------|--------|-------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------|---|-------------------|-------------|
|                            |        |        |             |                                      |                                       | 12.8 $\mu\text{m}$ | 5.7 $\mu\text{m}$ | 12.8 $\mu\text{m}$  | 5.7 $\mu\text{m}$ |             |
| - +                        | 1.9    | 5.1    | 2.4         | 1.09                                 | 300                                   | 3925               | 5338              | 85.9  | 262.2             | 2.4         |
| + -                        | 2.4    | 6.8    | 2.83        | 0.84                                 | 250                                   | 3867               | 5087              | 84.6  | 249.9             | 1.4         |
| + - +                      | 1.6    | 4.2    | 2.63        | 1.09                                 | 300                                   | 3900               | 5134              | 85.3  | 252.2             | 4.3         |
| + - - +                    | 1.7    | 6      | 3.5         | 1.76                                 | 450                                   | 3097               | 5714              | 67.7  | 280.7             | 2.2         |

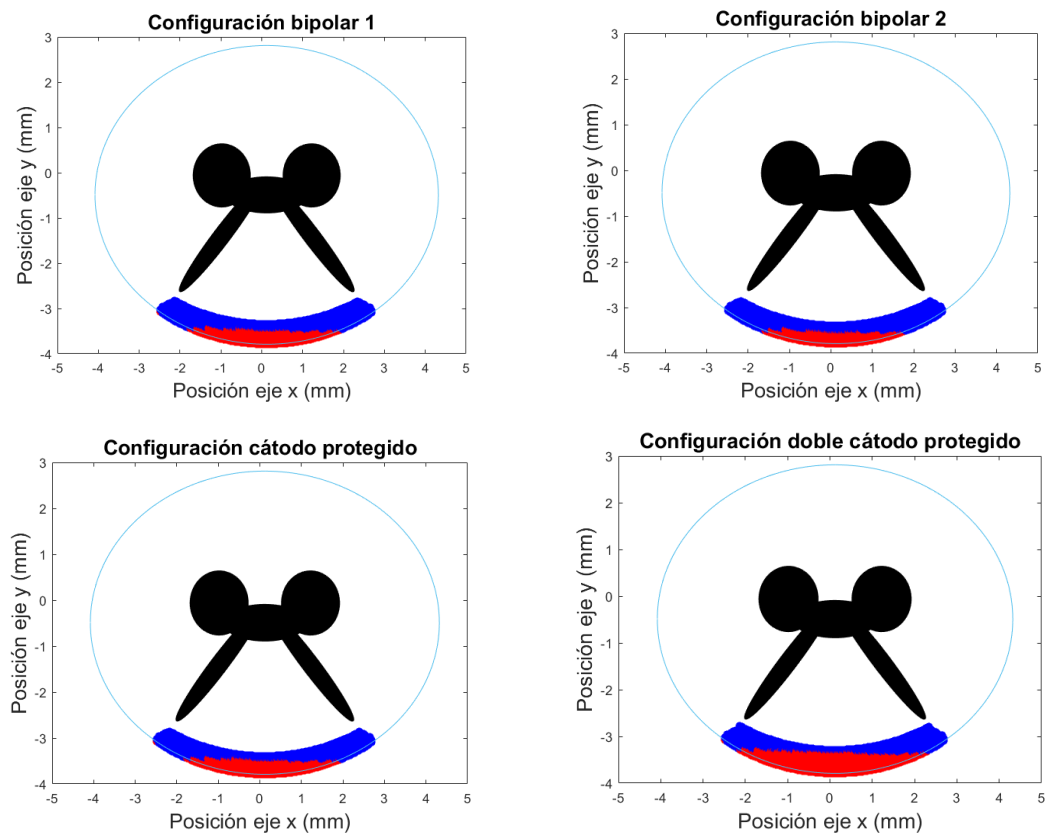


Figura 31. Área de activación en diferentes configuraciones del electrodo con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot PT$ .  $D_{e-d}$ : 1.75 mm.

### 3.2.4. Estimulación con dos electrodos

En la práctica clínica, la terapia de EME se puede realizar mediante uno o dos electrodos de estimulación, dependiendo del caso. Debido a que el uso de dos electrodos es bastante habitual, se ha considerado importante analizar, en este trabajo, el efecto sobre la activación neuronal al estimular con dos electrodos percutáneos y comparar los resultados con lo que se obtienen mediante la estimulación con un solo electrodo. Tal y como se muestra en la Figura 32, el modelo geométrico de la médula espinal que se va a utilizar es el de la vértebra T10, con un electrodo de estimulación primero, y luego con dos, pegados a la duramadre ( $D_{e-d}$ : 0.75 mm). La distancia entre los centros de los electrodos cuando se estimula con dos es de 2.5 mm.



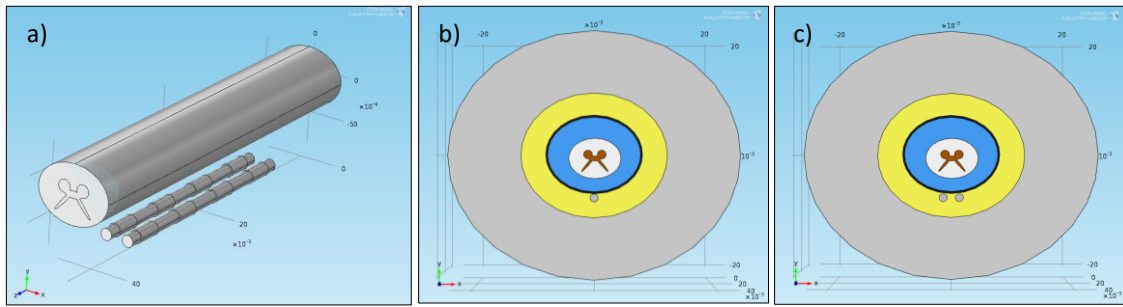


Figura 32. Modelo geométrico de la médula espinal en el nivel vertebral T10 con uno y con dos electrodos de estimulación pegados a la duramadre. a) Modelo de conductor volumétrico de médula espinal con dos electrodos y con los tejidos circundantes extraídos. b) Corte transversal del modelo de médula espinal con un electrodo. c) Corte transversal del modelo de médula espinal con dos electrodos. Distancia entre los centros de los electrodos: 2.5 mm.

Actualmente, las configuraciones de estimulación más usadas cuando se estimula con dos electrodos son la configuración bipolar y la configuración de cátodo protegido (ver Figura 33).

En la Tabla 17 se muestran los resultados de estimular las fibras de la médula espinal con uno y dos electrodos, en configuración bipolar y de cátodo protegido, respectivamente.

En general, según los resultados obtenidos, la estimulación con dos electrodos requiere un mayor potencial eléctrico para estimular las fibras nerviosas que con un electrodo solo. La clara ventaja que presenta es que, tanto el área, como la profundidad de activación son mayores, por lo que la terapia de EME puede ser más efectiva. En cuanto al  $R_{DR/DC}$ , en los cuatro casos, se mantiene bastante elevado y el  $R_{DT/PT}$  es más constante.

Tabla 17. Parámetros de estimulación y resultados en función del número de electrodos usados y el tipo de configuración.  $D_{e-d}$ : 0.75 mm. Distancia entre los centros de los dos electrodos: 2.5 mm.

| Config. electrodos | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de activación (mm <sup>2</sup> ) | Prof. de activación (μm) | $f$ (mV/ms) |        | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |        | $R_{DR/DC}$ |
|--------------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|--------|---|--------|-------------|
|                    |        |        |             |                                       |                          | 12.8 μm     | 5.7 μm | 12.8 μm   | 5.7 μm |             |
|                    | 0.9    | 2.1    | 2.33        | 1.25                                  | 350                      | 4904        | 5565   | 107.3   | 273.4  | 6.5         |
|                    | 2.3    | 6      | 2.6         | 3                                     | 650                      | 4767        | 9559   | 104.3   | 469.6  | 6.5         |
|                    | 0.7    | 1.8    | 2.57        | 0.93                                  | 300                      | 4235        | 5039   | 92.6  | 247.8  | 13          |
|                    | 2.5    | 6.2    | 2.48        | 2.7                                   | 750                      | 3976        | 9400   | 86.9  | 461.7  | 8           |

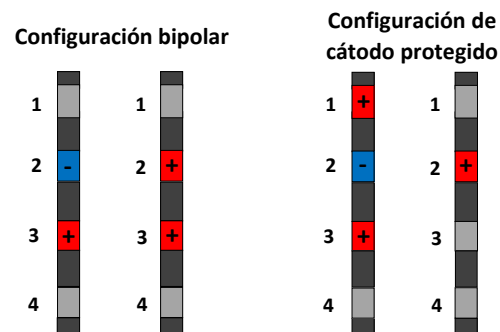


Figura 33. Configuraciones de estimulación con dos electrodos más habituales en la práctica clínica.

En cuanto a las configuraciones de estimulación utilizadas con dos electrodos, se aprecian dos diferencias significativas. A pesar de que los umbrales de activación PT y DT son muy similares, la configuración bipolar permite una mayor área de activación de fibras nerviosas, mientras que la configuración de cátodo protegido, permite una mayor profundidad de activación.

En la Figura 34 se muestra la representación de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal cuando se estimula con dos electrodos. Visualmente se observa que, en la configuración bipolar, la zona donde se producirá la activación se encuentra más dispersa en el centro y más evidente en el lateral, mientras que, en la configuración de cátodo protegido, la zona de activación se encuentra concentrada más lateralmente y con mayor amplitud.

En la Figura 35 se puede observar la activación y la propagación del potencial de acción de las fibras de  $12.8 \mu\text{m}$  y la función de activación en las configuraciones con dos electrodos (bipolar y de cátodo protegido). Si se observa la función de activación, se verifica la información que aporta la segunda derivada espacial, pues, tal y como se puede observar en la propagación del potencial de acción, la activación se produce un poco antes de llegar al centro de la médula espinal. En este caso no se ha representado lo que ocurre en las fibras de  $5.7 \mu\text{m}$ , porque se produce el mismo efecto.

Efectivamente, tal y como se puede observar en la Figura 36, la configuración bipolar presenta una activación más extendida por toda la médula, mientras que la configuración de cátodo protegido concentra más la activación en el lateral de la médula espinal. Y, además, como se ha comentado anteriormente, la estimulación con un electrodo, ya sea con la configuración bipolar o de cátodo protegido, permite activar la zona central de una manera uniforme, pero no alcanza ni un área ni una profundidad tan elevada como las que se consiguen al estimular con dos electrodos. Aunque, hay que destacar la ventaja de que, la estimulación medular con un electrodo, permite reducir el consumo de la batería por presentar unos umbrales de activación más bajos que la estimulación con dos electrodos.

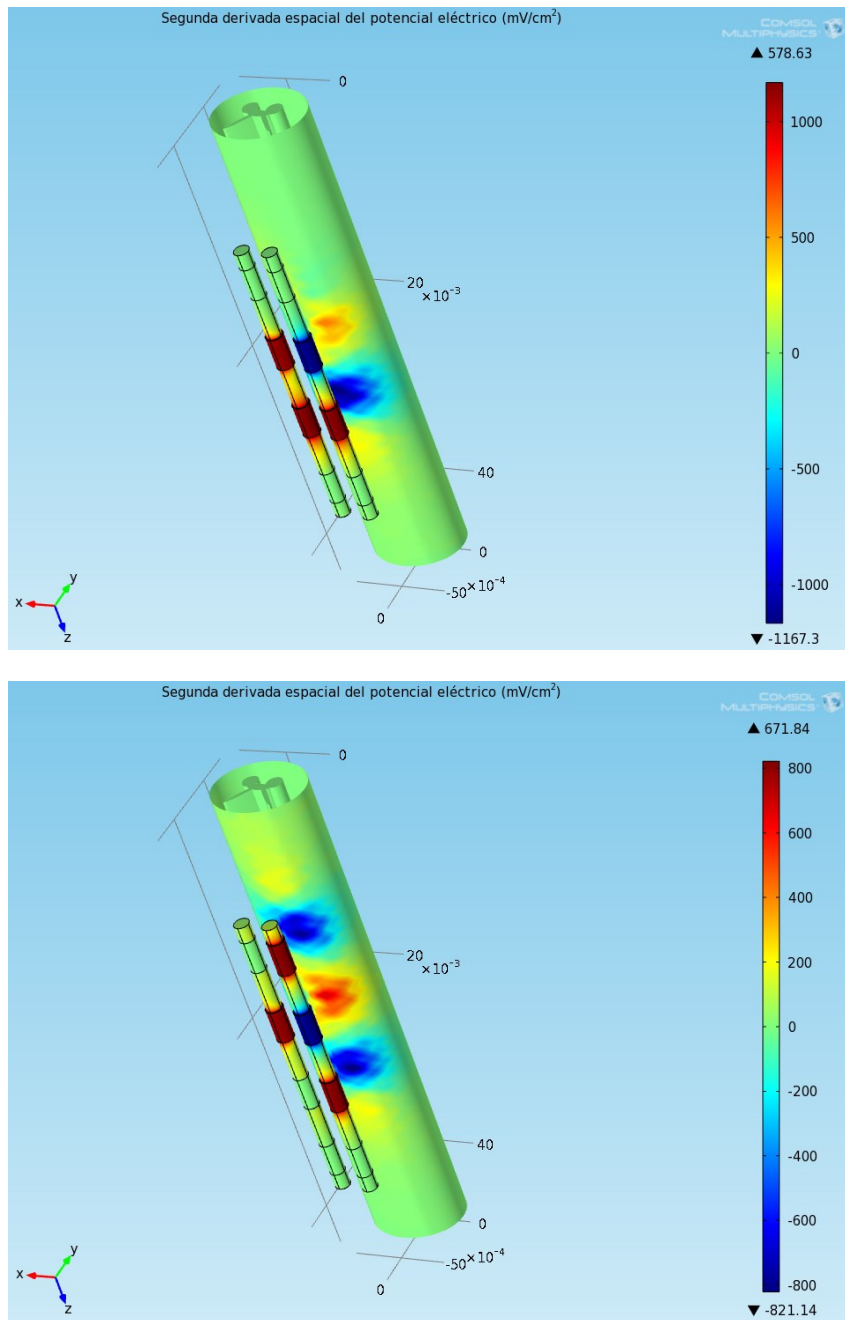


Figura 34. Representación en COMSOL Multiphysics de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal y potencial eléctrico en los contactos con dos electrodos en: a) Configuración bipolar y b) Configuración de cátodo protegido.

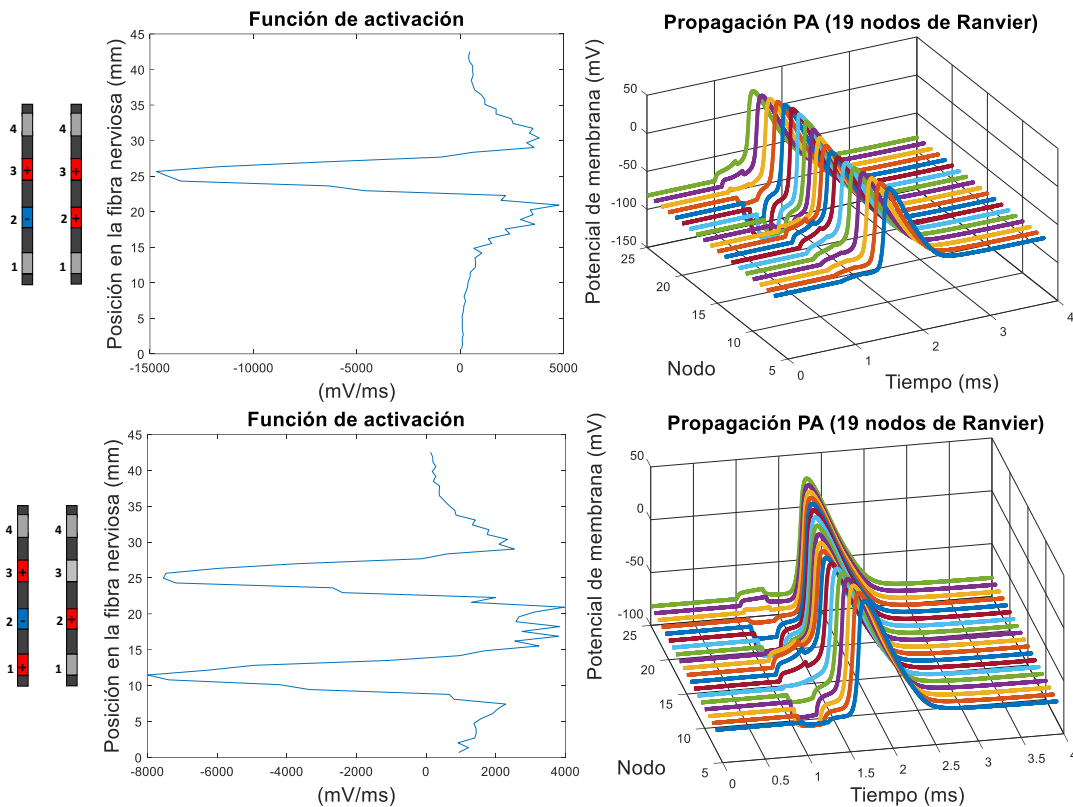


Figura 35. Propagación del potencial de acción y función de activación al estimular una fibra nerviosa de 12.8  $\mu\text{m}$  de diámetro con dos electrodos en configuración bipolar (arriba) y de cátodo protegido (abajo).

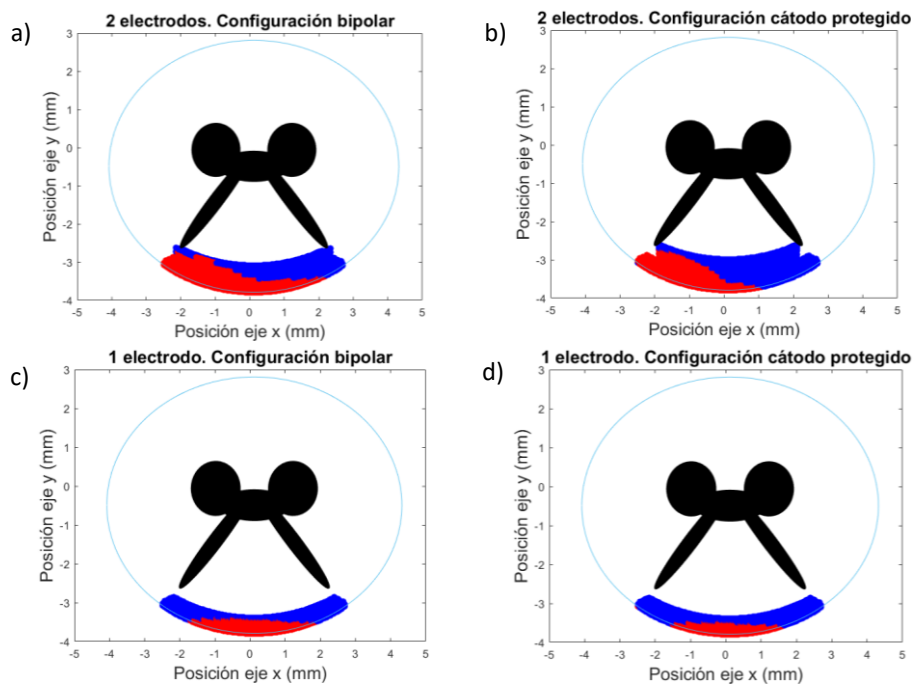


Figura 36. Área de activación con dos y un electrodo en configuración: bipolar (a y c) y cátodo protegido (b y d), con un umbral de estimulación de  $1.4 \cdot \text{PT}$ .

### 3.3. DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN SEGÚN LA VÉRTEBRA ELEGIDA PARA ESTIMULAR LA MÉDULA ESPINAL

La terapia de EME se puede aplicar en diferentes niveles vertebrales, según los dermatomas que se pretendan estimular, es decir, según la zona del cuerpo donde el paciente tiene sensación de dolor. Es interesante, entonces, estudiar las diferencias, en cuanto a los parámetros de evaluación, al estimular un nivel vertebral u otro.

Normalmente, para el tratamiento del dolor neuropático, los electrodos de estimulación se suelen situar entre T8 y T12. Para simplificar, en este trabajo se han considerado tres niveles vertebrales dentro de ese rango: T8, T10 y T12 (ver Figura 37).

En cada uno de los modelos realizados se han calculado los parámetros de evaluación y los resultados al estimular la médula espinal con un electrodo situado a 1.75 mm de la duramadre, con la configuración bipolar 1 y con una distancia de centro a centro entre contactos de 7 mm. Como en todas las simulaciones que se han realizado hasta ahora, la duración del pulso también es de 300  $\mu$ s.

Los resultados que se han obtenido se muestran en la Tabla 18. La diferencia entre los diferentes niveles vertebrales es que presentan una geometría distinta, siendo la más destacada, el grosor de la dCSF. Por ese motivo, se aprecia que la vértebra T8, que es la que tiene un mayor grosor de dCSF (3.6 mm, frente a 1.7 mm en la vértebra T12), presenta los umbrales de estimulación más elevados, lo cual es lógico, pues la médula espinal se encuentra más lejos del electrodo. Pero, si se observa el área de activación, a pesar de la lejanía de la médula, es en T8 donde esta área también es mayor (ver Figura 38). En cambio, la vértebra T12 es la que menor área de activación presenta al estar más cerca. Sin embargo, como en la vértebra T12 el grosor de la dCSF es más pequeño, presenta un  $R_{DR/DC}$  más elevado que en los otros dos casos. Esto significa que, en T12, se estimulan preferentemente las fibras en los DC, por lo que sería posible aumentar el área de activación en más dermatomas y, por tanto, aumentar la eficacia de la terapia de la EME.

Tabla 18. Parámetros de estimulación y resultados en función del nivel vertebral.  $D_{e-d}$ : 1.75 mm.

| Vértebra | PT (V) | DT (V) | $R_{DT/PT}$ | Área de fibras activadas ( $\text{mm}^2$ ) | Prof. de activación ( $\mu\text{m}$ ) | $f$ (mV/ms)        |                   | $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (mV/cm <sup>2</sup> ) |                   | $R_{DR/DC}$ |
|----------|--------|--------|-------------|--|---------------------------------------|--------------------|-------------------|---|-------------------|-------------|
|          |        |        |             |  |                                       | 12.8 $\mu\text{m}$ | 5.7 $\mu\text{m}$ | 12.8 $\mu\text{m}$  | 5.7 $\mu\text{m}$ |             |
| T8       | 4.8    | 14.5   | 3           | 1.3  | 300                                   | 3221               | 6217              | 70.5  | 305.4             | 2.1         |
| T10      | 1.9    | 5.1    | 2.4         | 1.09                                       | 300                                   | 3925               | 5338              | 85.9  | 262.2             | 2.5         |
| T12      | 0.7    | 1.8    | 2.57        | 0.93                                       | 300                                   | 4406               | 5317              | 96.4  | 261.2             | 5.7         |

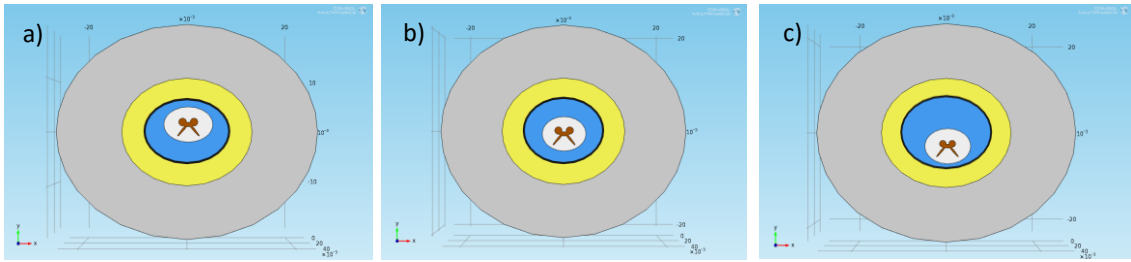


Figura 37. Modelos geométricos de la médula espinal realizados en COMSOL Multiphysics en el nivel vertebral T8 (a), T10 (b) y T12 (c).

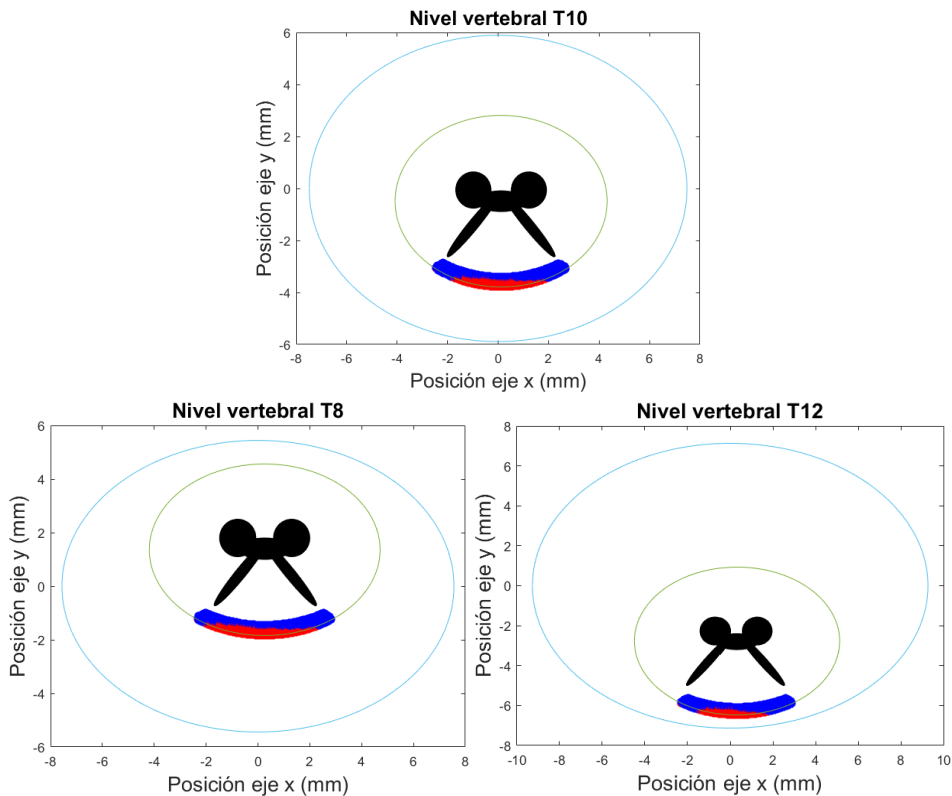


Figura 38. Área de activación en diferentes niveles vertebrales: T8 (izquierda), T10 (centro) y T12 (derecha).  $D_{e-d}$ : 1.75 mm.

### 3.4. LIMITACIONES DEL MODELO DE CONDUCTOR VOLUMÉTRICO DE MÉDULA ESPINAL

El modelo 3D de médula espinal realizado puede ser una herramienta muy útil para conocer mejor la interacción del campo eléctrico en la activación de las fibras nerviosas de la médula espinal. Pero, como en cualquier modelo computacional, existen ciertas limitaciones que hay que tener en cuenta [25].

En primer lugar, tanto los parámetros geométricos de la médula espinal (en T8, T10 y T12), como las conductividades eléctricas de los diferentes tejidos o los parámetros geométricos y propiedades eléctricas utilizadas en el modelo de fibra nerviosa, son valores medios obtenidos de la literatura, experimentos, aproximaciones, etc. Por tanto, existe una elevada probabilidad de que los valores de estimulación (PT y DT), los ratios  $R_{DR/DC}$  y  $R_{DT/PT}$ , los valores de  $f$  y de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico o el área y profundidad de activación no se corresponda exactamente con lo que se obtendría en la realidad. Sin embargo, todas las simulaciones que se han realizado en el apartado 3.2 se han efectuado bajo las mismas condiciones, de manera que se ha minimizado el efecto de las diferencias geométricas que existen entre los diferentes pacientes. Así, se ha podido comparar el efecto de utilizar diferentes configuraciones de los electrodos, posiciones e incluso número de electrodos sobre la estimulación neuronal de la médula espinal.

Otra cuestión importante es la orientación y posición exacta de las raíces dorsales. En este trabajo, para calcular el umbral de estimulación de las fibras nerviosas de las DR y así obtener el  $R_{DR/DC}$ , se ha usado un modelo de fibra nerviosa de la DR con una inclinación de  $45^\circ$  en el plano coronal del modelo de conductor volumétrico de médula espinal y sin una curvatura definida, es decir, se ha modelizado como una línea que sale del asta dorsal hasta el CSF. La razón por la cual se ha escogido dicha inclinación es porque es la que más se asemeja en los segmentos vertebrales torácicos más bajos (T8-T12) [25]. El problema es que el umbral de estimulación es muy sensible a la orientación y la curvatura de la DR. Además, tan sólo se ha tenido en cuenta una raíz dorsal, que se ha situado bajo el cátodo del electrodo, por ser el lugar donde el potencial de acción crece más rápidamente (lugar que se corresponde con la zona donde la segunda deriva espacial del potencial eléctrico es máxima). Por tanto, es posible que el parámetro de evaluación  $R_{DR/DC}$  calculado en las simulaciones realizadas en este trabajo no se correspondan con los de la realidad. Pero, al igual que antes, como se han efectuado bajo las mismas condiciones, sí que es posible estudiar cómo le afecta el uso de diferentes configuraciones o diferente número de electrodos de estimulación, entre otros parámetros.

Una limitación a añadir es que, aunque el modelo de fibra nerviosa mielínica utilizado es uno de los más actuales y realistas que existen hasta el momento, todavía no es lo suficientemente completo. El modelo no considera la conectividad que puede existir entre neuronas, ni modeliza la neurofisiología envuelta en el mecanismo de estimulación de fibras nerviosas [24]. Por tanto, en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal realizado, las fibras nerviosas de los DC se han considerado como fibras aisladas unas de otras, con una distribución simplificada, ya que todas ellas son paralelas entre sí, lo cual se aleja de la realidad, aunque sirve como aproximación para

obtener resultados que se puedan comparar, como el área y la profundidad de activación.

Por último, también se ha simplificado el modelo de propagación eléctrica a un modelo monodominio, es decir, que se ha supuesto que la anisotropía en los dominios intra y extracelular son equivalentes. Aunque este tipo de modelos reducen la complejidad de su realización y el cálculo computacional, no son tan fisiológicamente precisos como los modelos bidominio, ya que en la realidad, la relación entre las conductividades en los ejes longitudinal y perpendicular a éste son diferentes en los espacios intra y extracelular [45].



## **CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS**

### **4.1. CONCLUSIONES**

La terapia de EME es un tratamiento ampliamente utilizado para tratar multitud de condiciones de dolor crónico, cuando los fármacos dejan de hacer efecto. Con el objetivo de conocer mejor la interacción entre el campo eléctrico y la activación de las fibras nerviosas de la médula espinal, y así saber los parámetros de estimulación más beneficiosos para propiciar el éxito de la terapia de EME, se ha realizado un modelo de conductor volumétrico de médula espinal, junto con un modelo de fibra nerviosa mielínica.

Tras la validación del modelo de conductor volumétrico de médula espinal elaborado en COMSOL Multiphysics y del modelo B de fibra nerviosa mielínica de RMG programado en MATLAB, se ha realizado un análisis de sensibilidad para conocer los parámetros geométricos y las propiedades eléctricas que más pueden afectar a los resultados. Dicho análisis muestra que, el parámetro geométrico al que el modelo es más sensible es el grosor del dCSF, siendo los umbrales de estimulación (PT y DT), el  $R_{DT/PT}$  y el  $R_{DR/DC}$  los más alterados. En cuanto a las propiedades eléctricas de los tejidos de la médula espinal que más afectan al modelo, se puede decir que las conductividades eléctricas de la grasa, del CSF, de la duramadre y de la interfase electrodo-tejido, son las que afectan en mayor medida a los umbrales de estimulación y al  $R_{DR/DC}$ . Además, también se ha detectado que el  $R_{DT/PT}$  es más sensible a la conductividad eléctrica de la materia blanca.

Una vez analizado la sensibilidad del modelo, se han realizado diversos estudios para conocer los parámetros de estimulación más beneficiosos que puede modificar, o bien el médico especialista o bien el ingeniero biomédico, para conseguir una mayor eficacia de la estimulación medular.

El primer parámetro que se ha analizado es el de la posición del electrodo. En este estudio se ha visto que, cuanto más cerca está el electrodo de la médula espinal (electrodo pegado a la duramadre), menores son los umbrales PT y DT, mayor es el área y la profundidad de activación y mayor es el  $R_{DR/DC}$ , por lo que se activan preferentemente las fibras nerviosas de los DC.

En cuanto a la distancia entre los contactos del electrodo de estimulación, no existe una diferencia tan evidente como en el parámetro anterior. La única diferencia, y no por ello menos significativa, es que, si la distancia entre los contactos es menor, el  $R_{DR/DC}$  aumenta. Este efecto es interesante a tener en cuenta en casos en los que, por la propia anatomía de la médula espinal del paciente, pueda ser más fácil estimular las fibras de las DR y, por tanto, el área de activación sea menor y sólo se pueda producir parestesia en uno o dos dermatomas.

Otro parámetro importante y que da más juego en la estimulación medular es la configuración de los contactos del electrodo de estimulación. En este trabajo se han comparado cuatro configuraciones: bipolar 1, bipolar 2, cátodo protegido y doble cátodo protegido. Los resultados muestran que, la configuración de doble cátodo protegido es la que permite un mayor área y profundidad de fibras activadas, además de un alto  $R_{DT/PT}$ . Pero el  $R_{DR/DC}$  es más bajo, por lo que se excitarían antes las fibras de las DR y la parestesia se reduciría a uno o dos dermatomas. En cambio, la configuración de cátodo protegido, aunque presenta una menor área y profundidad de activación y un menor  $R_{DT/PT}$ , el  $R_{DR/DC}$  es mucho mayor, por lo que la activación se produciría en los DC y se podría ampliar el área de parestesia a más dermatomas. Por tanto, la configuración de cátodo protegido sería una de las configuraciones más favorables para conseguir el éxito de la terapia de EME, aunque esto último depende fuertemente del caso clínico a tratar.

El siguiente estudio realizado es el de la comparación entre producir la estimulación medular con un electrodo frente con dos electrodos percutáneos de estimulación separados 2.5 mm de centro a centro de los electrodos. En este caso, la diferencia es muy clara, pues, mientras que la estimulación con dos electrodos permite una mayor área (de hasta 3 mm<sup>2</sup> frente a 1 mm<sup>2</sup> con un electrodo) y profundidad de activación de las fibras nerviosas (de hasta 750 µm frente a los 350 µm con un electrodo) cuando los electrodos de estimulación se encuentran pegados a la duramadre, la estimulación con un electrodo presenta unos umbrales de estimulación más bajos, cosa que aumenta la duración de la batería del neuroestimulador por su menor consumo energético. Además, la estimulación con dos electrodos produce una activación más lateral que con un electrodo, lo cual puede ser interesante para estimular los dermatomas de un lado u otro de la médula, según dónde presente sensación dolor el paciente. Comparando las configuraciones utilizadas con dos electrodos (bipolar 1 y de cátodo protegido), la segunda presenta una profundidad de activación y un  $R_{DR/DC}$  más altos, mientras que la bipolar 1 tiene un área de activación más elevada y unos umbrales de estimulación más bajos. El uso de una configuración u otra, o de un electrodo o dos va a depender, fundamentalmente, del paciente. En un principio, el uso de dos electrodos con una configuración de cátodo protegido parece la más favorable, pero puede haber casos en los que sea preferible la estimulación con un electrodo u otra configuración.

El último estudio que se ha realizado es el del efecto de estimular la médula espinal en diferentes niveles vertebrales: T8, T10 y T12. Los resultados que se han obtenido indican que, en el nivel vertebral T8, PT y DT son más elevados, así como el  $R_{DT/PT}$  y el área de fibras activadas, ya que el grosor de la dCSF es mayor. Sin embargo, el  $R_{DR/DC}$  es más bajo por estar la médula más alejada de la médula. En cambio, en el nivel vertebral T12 ocurre justo lo contrario porque la médula se encuentra muy cerca de la duramadre. La conclusión de este estudio es que, en cada nivel vertebral, los parámetros de evaluación varían considerablemente porque la anatomía es diferente. Por lo tanto, es importante conocer las diferencias para saber de antemano, de una manera aproximada, si la batería se consumirá más rápidamente o si la estimulación tiene una alta probabilidad de alcanzar antes el umbral de molestia, o si va a ser posible obtener una amplia área de parestesia en muchos dermatomas o no.

En cada una de las simulaciones o estudios realizados anteriormente, se han calculado los valores de la función de activación y de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico, con el fin de observar si aporta alguna información útil referente a la estimulación medular. Se ha visto que ambos parámetros dicen el lugar exacto de la fibra nerviosa donde se iniciará el potencial de acción, pero, solamente con los valores que aportan, no es posible saber cuándo se va a producir la activación, ni el área de activación en los DC. Además, su valor tampoco parece ofrecer mucha información, pues hay veces que, con un umbral de estimulación bajo, el valor de la función de activación es más alto que con un umbral de estimulación más elevado, ya que el valor depende de la distribución del campo eléctrico y de las mismas propiedades geométricas de la fibra nerviosa que se considere. Por tanto, es interesante saber que aportan información sobre cómo afecta el campo eléctrico a la activación de las fibras nerviosas, ya que permiten saber la zona exacta donde se produce la activación neuronal.

Por último, destacar de nuevo que se trata de un modelo computacional, por lo que hay que tener en cuenta las limitaciones que ello presenta, como la aproximación de la geometría de la médula espinal y de las fibras nerviosas mielinizadas; la orientación, modelización y posicionamiento de las DR; y las aproximaciones propias del modelo B de fibra nerviosa de RMG utilizado. Todo ello hace que los valores de los parámetros de evaluación calculados no se correspondan exactamente con la realidad. Pero, lo más importante es que, todas estas aproximaciones, siempre que estén bajo las mismas condiciones, permiten conocer cómo varían ciertos parámetros frente a ciertos cambios y, por tanto, mejorar la terapia de EME.

## 4.2. APORTACIONES DEL TFM

Las principales aportaciones de este trabajo de investigación han sido:

- La realización de un modelo tridimensional de médula espinal realista combinado con el modelo de fibra nerviosa más actual que permite estudiar el efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal en la médula espinal.
- El estudio de los principales factores que pueden afectar la eficacia de la estimulación medular, como la posición del electrodo de estimulación, la distancia entre los contactos del electrodo, las configuraciones de estimulación y el número de electrodos de estimulación.

Además, las nuevas aportaciones que se presentan en este TFM, respecto a la bibliografía publicada hasta el momento son:

- ✓ La inclusión de la interfase entre los contactos del electrodo y el tejido circundante en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal.
- ✓ La modelización de los electrodos percutáneos de estimulación con la geometría que presentan actualmente en la terapia de EME.
- ✓ El estudio de la información que aportan los valores de la función de activación y de la segunda derivada espacial del potencial eléctrico para predecir la activación neuronal.
- ✓ El estudio y comparación entre el uso de las configuraciones de estimulación más utilizadas actualmente, con uno y dos electrodos percutáneos, sobre la estimulación medular.

Las simulaciones realizadas validan el modelo 3D de médula espinal realizado, pues los resultados concuerdan con los obtenidos en los modelos computacionales desarrollados por otros autores expertos en este campo, tal y como se ha demostrado a lo largo del trabajo.

## 4.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo ha permitido realizar una extensa revisión de los modelos computacionales de médula espinal más actuales, así como conocer el estado del arte de la propia terapia de EME. De hecho, ha sido posible elaborar un modelo computacional en 3D de la médula espinal y realizar diversos estudios, con el fin de, no sólo obtener resultados, sino de detectar posibles aportaciones futuras que podrían mejorar el modelado computacional de la médula espinal y, por tanto, la eficacia de la terapia de EME. Así, algunas líneas de investigación futuras que se plantean son:

- Determinar con exactitud cuál es el tamaño más grande de las fibras nerviosas que transmiten el dolor. En este trabajo, se ha considerado que las fibras transmisoras del dolor son las más pequeñas, es decir, las de 5.7  $\mu\text{m}$  de diámetro, pero, con este tamaño de fibra, en todas las simulaciones se ha obtenido un  $R_{DT/PT}$  de en torno a 2.5. El rango de uso clínico se encuentra entre 1.4 y 1.7, por lo que el ratio obtenido no se corresponde con la realidad. Una hipótesis sería que fibras más grandes, como la de 7.1  $\mu\text{m}$  o la de 8.7  $\mu\text{m}$  de diámetro pueden ser transmisoras de dolor, lo cual produciría una disminución del DT y entonces el  $R_{DT/PT}$  se correspondería con el rango experimental clínico. Otra hipótesis es que, en realidad, puede ser que el cerebro perciba sensación de molestia cuando se activan una cierta cantidad de fibras  $A\beta$ .
- Incluir la conectividad entre fibras nerviosas, así como la presencia y el mecanismo de acción de ciertos neurotransmisores (GABA, por ejemplo) importantes en el modelo de fibras nerviosas mielinizadas.
- Incluir una distribución de fibras nerviosas más exacta en los DC y no hacerlo de forma aleatoria y simplificada.
- Incluir la dirección que presentan las fibras nerviosas de los DC a partir de imágenes obtenidas mediante la técnica DTI (*Difussion Tensor Imaging*).
- Incluir en el modelo de conductor volumétrico de médula espinal la posición, orientación y cantidad más aproximadas a la realidad de las DR.
- Realizar un modelo bidominio que represente de forma más exacta la propagación eléctrica neuronal.
- Realizar e implementar modelos 3D de médula espinal personalizados al paciente.

Cada una de estas posibles líneas de investigación podrían ayudar a obtener un modelo más completo y realista para entender mejor la interacción entre el campo eléctrico y la activación de fibras nerviosas y, con ello, mejorar la eficacia de la terapia de EME y la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) de la UPV, se está investigando en esta temática y se han marcado unos objetivos en los cuales se está trabajando:

- **CASEIB 2017 BILBAO:** presentación de un artículo.
- **CONGRESO NANS 2018 (*North American Neuromodulation Society*):** presentación de un artículo o póster.
- **REVISTA NEUROMODULATION:** publicación de un artículo.

#### **4.4. FUTURAS APLICACIONES**

En general, el futuro de la medicina se encamina hacia la personalización de los tratamientos, ya que no todas las personas responden igual ante una misma medicación o procedimiento, en este caso.

Así, por ejemplo, los modelos 3D de médula espinal personalizados podrían ser una herramienta muy útil en la práctica clínica, bien para realizar la planificación preoperatoria del posicionamiento del electrodo, bien para conocer los mejores parámetros de estimulación para el paciente o bien para determinar si la terapia de EME le hará el efecto deseado o no al paciente.

## REFERENCIAS

- [1] J. M. . Pedrajas Navas and Á. M. Molino González, “Bases neuromédicas del dolor,” *Clínica y Salud*, vol. 19, no. 19, pp. 277–293, 2008.
- [2] F. Puebla, “Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico,” *Oncol.* , vol. 28, no. 3, pp. 139–43, 2005.
- [3] R. Treede *et al.*, “A classification of chronic pain for ICD-11,” vol. 156, no. 6, 2015.
- [4] O. Van Hecke, N. Torrance, and B. H. Smith, “Chronic pain epidemiology and its clinical relevance,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 111, no. 1, pp. 13–18, 2013.
- [5] A. Torralba, A. Miquel, and J. Darba, “Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa Pain Proposal,” *Rev Soc Esp Dolor*, vol. 21, no. 1, pp. 16–22, 2014.
- [6] C. N. Shealy, J. T. Mortimer, and J. B. Reswick, “Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns,” *Anesth. Analg.*, vol. 46, no. 4, pp. 489–491, 1967.
- [7] G. Molnar and G. Barolat, “Principles of Cord Activation During Spinal Cord Stimulation,” vol. 2013, pp. 12–21, 2014.
- [8] Medtronic, “Computer Modeling of Spinal Cord Stimulation for Low Back Pain,” no. April. Minneapolis, MN 55432-5604, USA, 2007.
- [9] Y. H. Jeon, “Spinal Cord Stimulation in Pain Management: A Review,” *Korean J. Pain*, vol. 25, no. 3, p. 143, 2012.
- [10] L. J. Epstein and M. Palmieri, “Managing Chronic Pain With Spinal Cord Stimulation,” *Mt. Sinai J. Med. A J. Transl. Pers. Med.*, vol. 79, no. 1, pp. 123–132, Jan. 2012.
- [11] “Precision Spinal Cord Stimulator (SCS) System - How it Works - [www.controlyourpain.com](http://www.controlyourpain.com),” 2016. [Online]. Available: <http://www.controlyourpain.com/spinal-cord-stimulation/>. [Accessed: 12-Jun-2017].
- [12] “myStim Patient Programmer for Chronic Pain from Medtronic | Medtronic,” 2017. [Online]. Available: <http://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/drug-pump-chronic-pain/neurostimulators-mystim-programmer.html>. [Accessed: 12-Jun-2017].
- [13] Medtronic, “Lead kit,” Minneapolis, MN 55432-5604, USA, 2011.
- [14] P. Verrills, C. Sinclair, and A. Barnard, “A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain,” *J. Pain Res.*, vol. 9, pp. 481–492, 2016.

- [15] C. Solanes Galbis, "Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico en la activación neuronal," 2016.
- [16] J. Oakley and J. P. Prager, "Spinal cord stimulation : Mechanisms of action," no. December 2002, 2013.
- [17] M. W. L. Lee, R. W. McPhee, and M. D. Stringer, "An evidence-based approach to human dermatomes," *Clin. Anat.*, vol. 21, no. 5, pp. 363–373, 2008.
- [18] L. Manola, J. Holsheimer, and P. Veltink, "Technical performance of percutaneous leads for spinal cord stimulation: A modeling study," *Neuromodulation*, vol. 8, no. 2, pp. 88–99, 2005.
- [19] "Síndrome de Adie | Belladonna Lilly." [Online]. Available: <https://belladonnalilly.wordpress.com/2014/08/26/sindrome-de-adie/>. [Accessed: 16-May-2017].
- [20] H. K. P. Feirabend, H. Choufoer, S. Ploeger, J. Holsheimer, and J. D. Van Gool, "Morphometry of human superficial dorsal and dorsolateral column fibres : significance to spinal cord stimulation," vol. 2002, 2002.
- [21] J. Holsheimer, "Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation," *Neuromodulation*, vol. 5, no. 1, pp. 25–31, 2002.
- [22] D. Bendersky and C. Yampolsky, "Is spinal cord stimulation safe? A review of its complications," *World Neurosurg.*, vol. 82, no. 6, pp. 1359–1368, 2014.
- [23] L. Liem *et al.*, "One-Year Outcomes of Spinal Cord Stimulation of the Dorsal Root Ganglion in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain," vol. 2014, pp. 41–49, 2015.
- [24] T. C. Zhang, J. J. Janik, and W. M. Grill, "Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain," *Brain Res.*, vol. 1569, pp. 19–31, 2014.
- [25] L. Manola, J. Holsheimer, P. H. Veltink, K. Bradley, and D. Peterson, "Theoretical Investigation Into Longitudinal Cathodal Field Steering in Spinal Cord," vol. 10, no. 2, 2007.
- [26] J. Holsheimer and S. S. Raza, "Effects of Electrode Positioning on Perception Threshold and Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation," vol. 10, no. 1, 2007.
- [27] J. E. Arle, K. W. Carlson, L. Mei, and J. L. Shils, "Modeling Effects of Scar on Patterns of Dorsal Column Stimulation," vol. 2013, pp. 320–333, 2014.



- [28] J. Ladenbauer, K. Minassian, U. S. Hofstoetter, M. R. Dimitrijevic, and F. Rattay, "Stimulation of the Human Lumbar Spinal Cord With Implanted and Surface Electrodes : A Computer Simulation Study," vol. 18, no. 6, pp. 637–645, 2010.
- [29] "Lead kit for deep brain stimulation 3387 3389," 1998.
- [30] Compiled by the Collaboration for NDT Education, "Conductivity and Resistivity Values for Nickel & Alloys," *Technology*, vol. 2, no. March. p. 800, 2002.
- [31] C. C. McIntyre, S. Mori, D. L. Sherman, N. V Thakor, and J. L. Vitek, "Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus," vol. 115, pp. 589–595, 2004.
- [32] L. Fradet, P. Arnoux, J. Ranjeva, and Y. Petit, "Morphometrics of the Entire Human Spinal," vol. 39, no. 4, 2014.
- [33] H. Ko, J. H. Park, Y. B. Shin, and S. Y. Baek, "Original Article Gross quantitative measurements of spinal cord segments in human," *Spinal Cord*, vol. 42, pp. 35–40, 2004.
- [34] J. Holsheimer and J. R. Buitengeweg, "Review : Bioelectrical Mechanisms in Spinal Cord Stimulation," vol. 18, pp. 161–170, 2014.
- [35] M. A. Reina, A. López-García, M. Dittman, and J. A. de Andrés, "Análisis estructural del espesor de la duramadre humana mediante microscopía electrónica de barrido," *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, vol. 43, pp. 135–137, 1996.
- [36] C. C. McIntyre *et al.*, "Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers : Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers : Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle," *J. Neurophysiol.*, pp. 995–1006, 2002.
- [37] D. R. Mcneal, "Analysis of a Model for Excitation of Myelinated Nerve," no. 4, pp. 329–337, 1976.
- [38] J. Ladenbauer, K. Minassian, U. S. Hofstoetter, M. R. Dimitrijevic, and F. Rattay, "Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: A computer simulation study," *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 18, no. 6, pp. 637–645, 2010.
- [39] F. Rattay, "Analysis of the Electrical Excitation of CNS Neurons," vol. 45, no. 6, pp. 766–772, 1998.
- [40] F. Rattay, "The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system," *Neuroscience*, vol. 89, no. 2, pp. 335–346, 1999.

- [41] J. J. Struijk, S. Member, J. Holsheimer, G. G. Van Der Heide, and H. B. K. Boom, "Recruitment of Dorsal Column Fibers in Spinal Cord Stimulation : Influence of Collateral Branching," vol. 39, no. 9, 1992.
- [42] A. G. Richardson, C. C. McIntyre, and W. M. Grill, "Modeling the Effects of Electric Fields on Nerve Fibers : Determination of Excitation Thresholds," *Med. Biol. Eng. Comput.*, pp. 438–446, 2000.
- [43] K. S. Frahm, K. Hennings, L. Vera-Portocarrero, P. W. Wacnik, and C. D. Mørch, "Nerve Fiber Activation during Peripheral Nerve Field Stimulation: Importance of Electrode Orientation and Estimation of Area of Paresthesia," *Neuromodulation*, vol. 19, no. 3, pp. 311–318, 2015.
- [44] C. D. Mørch, G. P. Nguyen, P. W. Wacnik, and O. K. Andersen, "Mathematical Model of Nerve Fiber Activation During Low Back Peripheral Nerve Field Stimulation : Analysis of Electrode Implant Depth," vol. 2013, pp. 218–225, 2014.
- [45] R. Sadleir, "A Bidomain Model for Neural Tissue," vol. 12, no. 1, pp. 2–6, 2010.



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO  
**PRESUPUESTO**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*DISEÑO Y DESARROLLO DE UN MODELO COMPUTACIONAL DEL EFECTO DEL CAMPO ELÉCTRICO  
SOBRE LA ACTIVIDAD NEURONAL DE LA MÉDULA ESPINAL*

**AUTORA: CARMEN SOLANES GALBIS**

**TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ**

**CO-TUTOR: JOSÉ LUIS DURÁ CANTERO**

**CURSO 2016-17**



## **PRESUPUESTO**

En este documento se va a desglosar el coste total estimado del trabajo de investigación que se ha realizado en este Trabajo fin de Máster (TFM) para la titulación de Máster Universitario en Ingeniería Biomédica. Los costes que se van a tener en cuenta son: el coste del personal, el coste del software y el coste del hardware utilizado.

### **1. COSTE DEL PERSONAL**

El personal que ha intervenido para la elaboración de los estudios planteados en este TFM se compone, básicamente, de un ingeniero biomédico. Es por ello que, para calcular el coste que conlleva este tipo de perfil, según el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de la Comunidad Valenciana (COIICV), un ingeniero biomédico cobra 40 €/hora y la cuota patronal es el 37.45% del coste imputable.

En la Tabla 19 se muestra el cálculo del coste del personal. El coste total del personal es de **veintisiete mil cuatrocientos noventa euros (27.490 €)**.

Tabla 19. Datos del cálculo del coste del personal que ha intervenido para la realización del TFM.

| <b>Perfil</b>       | <b>Justificación y tareas a realizar</b>                     | <b>Nº de horas</b> | <b>Coste unitario</b> | <b>Coste imputable (sin cuota patronal)</b> | <b>Cuota patronal</b> | <b>Coste imputable total</b> |
|---------------------|--|--------------------|-----------------------|---|-----------------------|------------------------------|
| Ingeniero biomédico | Estudios de investigación relacionados con la terapia de EME | 500                | 1                     | 20.000 €                                    | 7.490 €               | 27.490 €                     |
| <b>TOTAL</b>        |  |                    |                       |   |                       | <b>27.490 €</b>              |

## 2. COSTE DEL SOFTWARE

En este apartado se desglosa todos los costes relacionados con las licencias de los softwares que se han utilizado para realizar el TFM. A continuación, se describe más detalladamente en qué consiste cada uno de los softwares y para qué se han utilizado:

- **COMSOL Multiphysics v4.2 con módulo AC/DC:** es un programa de simulación que resuelve problemas complejos aplicando el Método de Elementos Finitos (MEF). Se ha utilizado para construir un modelo 3D de la médula espinal y para calcular la distribución del campo eléctrico.
- **Matlab R2017a versión estudiante:** este es un programa matemático. Se ha utilizado para resolver las ecuaciones diferenciales del modelo de fibras nerviosas, así como para representar algunos de los resultados. Para cada modelo utilizado se ha realizado un código de programación propio.
- **Microsoft Office 2016 versión estudiante:** en este paquete de programas se ha utilizado el Microsoft Word 2016 para la redacción del TFM y el PowerPoint para la realización de la presentación del TFM.

Estos programas se han instalado en el sistema operativo Windows 10, pero no ha supuesto ningún coste adicional porque su coste se incluye en el coste del propio PC.

El desglose de los costes relativos al software se muestra en la **Tabla 20**.

La suma total del coste de las licencias de los softwares asciende a un total de: **dos mil cuatrocientos cincuenta y cinco euros con treinta y seis céntimos (2.455,36 €)**.

Tabla 20. Datos del cálculo del coste del software que se ha utilizado para la elaboración del TFM.

| Software                                   | Nº de licencias | Duración de la licencia | Periodo de uso | Coste total de la licencia (IVA incluido) |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|---|
| COMSOL Multiphysics v4.2 con módulo AC/DC  | 1               | 1 año                   | 11 meses       | 2.266,36 €                                |
| MATLAB R2017a (versión estudiante)         | 1               | 1 año                   | 11 meses       | 69 €                                      |
| Microsoft Office 2016 (versión estudiante) | 1               | 1 año                   | 11 meses       | 120 €                                     |
| SO Microsoft Windows 10                    | 1               | 1 año                   | 11 meses       | Incluido en el coste del PC               |
| <b>TOTAL</b>                               |                 |                         |                | <b>2.455,36 €</b>                         |

### 3. COSTE DEL HARDWARE O EQUIPAMIENTO

La realización del TFM se ha realizado en un único PC. En él se han instalado y utilizado los softwares comentados en el apartado anterior para realizar todas las simulaciones que se han presentado en este trabajo y para la elaboración de la redacción y presentación de este TFM.

En la Tabla 21 se encuentran las especificaciones del PC utilizado y su respectivo precio.

Así, el coste del hardware es equivalente al coste del PC, lo cual se corresponde a la cantidad de: **mil ciento treinta euros (1.130 €)**.

Tabla 21. Datos del cálculo del coste del equipamiento que se ha utilizado para la realización del TFM.

| Descripción  | Coste imputable total |
|--|-----------------------|
| Ordenador portátil MSI Prestige PE60 6QE-1029ES con procesador Intel Core a 2.6 GHz y memoria RAM de 16 GB DDR4. | 1.130 €               |
| <b>TOTAL</b>   | <b>1.130 €</b>        |

### 4. COSTE TOTAL DEL TFM

El coste total del trabajo de investigación que se ha realizado en este TFM viene dado por la suma de cada uno de los costes que se han expuesto anteriormente: el coste del personal, el coste del software y el coste del hardware.

En la Tabla 22 se muestra el desglose del coste total y el coste total definitivo del TFM.

Tabla 22. Desglose del coste total y coste total del TFM.

| Tipo de coste       | Coste              |
|---------------------|--------------------|
| Gastos del personal | 27.490 €           |
| Gastos del software | 2.455,36 €         |
| Gastos del hardware | 1.130 €            |
| <b>TOTAL</b>        | <b>31.075.36 €</b> |

Asciende el presupuesto proyectado a la expresa cantidad de:  
**TREINTA Y UN MIL SETENTA Y CINCO EUROS CON TREINTA Y SEIS CÉNTIMOS**