



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament d'Enginyeria Electrònica

*Desarrollo de un estimulador
eléctrico integrado implantable para
el control de la micción en
lesionados medulares*

Memoria presentada por
Aránzazu Uranga del Monte
para optar al grado de
Doctora en Ingeniería Electrónica.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi directora, Núria Barniol, por su guía, ayuda y apoyo incondicional durante la realización de todo este trabajo.

Igualmente, quiero expresar mi agradecimiento a Nico Rijkhoff, de la Universidad de Aalborg (Dinamarca), por darme la oportunidad de realizar una estancia en su grupo de investigación y ofrecerme la posibilidad de aprender la técnica de estimulación selectiva y presenciar sus experimentos sobre animales.

También quiero mencionar a los miembros del Centro Nacional de Microelectrónica de Sevilla, en especial a Adoración Rueda, y los miembros del grupo de Aplicaciones Biomédicas y Departamento de Diseño del Centro Nacional de Microelectrónica de Barcelona, con los que he compartido largas horas de diseño, y también cafés, frente a la work station.

No quiero dejar de nombrar a mis compañeros de despacho, Xevi y Gabriel, y a David, que han aguantado tantas horas de buenos y malos ratos, al resto de los integrantes del grupo de investigación, Francesc y María que me han dado ánimos en todo momento y a Javier, por su inestimable ayuda en el laboratorio. De igual forma, quiero agradecer al resto de compañeros del departamento su ayuda del día a día.

A mi familia les debo los ánimos, consejo y constante apoyo durante los duros años de tesis.

Por último, agradezco a Joan el haber estado a mi lado, de forma incondicional, siempre que lo he necesitado.

A Joan

Introducción

Capítulo 1

Estimulación eléctrica: Introducción	1
1.1 Bases neurofisiológicas.....	5
1.1.1 Introducción	5
1.1.2 La neurona: Descripción de la membrana celular.....	7
1.1.3 Cálculo de los potenciales de membrana. Potencial de acción.....	12
1.2 Neuroprótesis: sistema estimulador	16
1.2.2 Electrodo: Interfase metal-líquido.....	18
1.2.3 Señales de estimulación.	25
1.3. El sistema urinario: anatomía, patologías y terapias.....	29
1.3.1 Anatomía y conexiones nerviosas del sistema urinario.	29
1.3.2 Patologías del sistema urinario.	31
1.3.3 Posibles terapias para el control de la micción.	32
1.4. Control de la micción en lesionados medulares mediante estimulación eléctrica.....	33
1.4.1 Estimulación sobre las paredes de la vejiga.....	34
1.4.2 Estimulación de los nervios pélvicos.....	34
1.4.3 Estimulación a nivel de la columna vertebral.	35
1.4.4 Estimulación de las raíces sacras.	35
1.5 Resumen.....	40
Referencias.....	41

Capítulo 2

Estimulación neural: Estudio mediante Simulación	45
2.1 Campo eléctrico generado por un electrodo	46
2.1.1 Formulación y resolución del problema	46
2.1.2 Errores introducidos en el cálculo.....	50
2.1.3 Cálculo del campo eléctrico producido por un electrodo	51
A. Análisis del electrodo puntual monopolar: Perfil de potencial	51
B. Análisis del electrodo cuff bipolar: Perfil de potencial.....	54
C. Análisis del electrodo cuff tripolar: Perfil de potencial	56
D. Análisis del electrodo tripolar puntual: Perfil de potencial.....	58

2.2 Modelo empírico de descripción de las corrientes de la membrana: aplicación a la conducción y excitación.....	61
2.2.1 Descripción de las corrientes iónicas de la membrana nerviosa: Modelo de Hodgkin y Huxley.....	64
2.2.2 Modelo de excitación de un nervio mielínico: Modelo de Donald R. McNeal.....	69
2.2.3 Función de activación.....	71
A. Análisis del electrodo puntual monopolar: Función de activación.....	73
B. Análisis del electrodo cuff bipolar: Función de activación.....	74
C. Análisis del electrodo cuff tripolar: Función de activación.....	76
D. Análisis del electrodo tripolar puntual: Función de activación.....	77
2.3 Conclusiones.....	78
Referencias:.....	80

Capítulo 3

Estimulación selectiva neural: Técnica del bloqueo anódico.....	83
3.1 Estimulación selectiva: introducción.....	84
3.1.1 Generación y propagación del potencial de acción.....	84
3.1.2 Estimulación selectiva: Diversas técnicas.....	90
3.2 Bloqueo anódico: generación de nuevas señales de estimulación.....	93
3.2.1 Nuevas señales de bloqueo anódico: influencia en la carga inyectada.....	96
3.2.2 Uso de un prepulso hiperpolarizante (hpp).....	101
A. Influencia del prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de excitación...102	
B. Influencia del prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de bloqueo.....	106
3.2.5 Conclusiones.....	109
Referencias.....	110

Capítulo 4

Sistema estimulador integrado.....	115
4.1 Estimuladores implantables.....	116
4.1.1 Estudio del sistema de estimulación de raíces sacras Finetech - Brindley.....	120
4.2 Sistema global implementado: descripción.....	122
4.2.1 Esquema global.....	123
4.2.2 Señal de estimulación: Patrones empleados.....	125
4.2.3 Electroodos.....	127

4.2.4	Circuitería de estimulación.....	129
4.2.5	Sistema completo.....	144
4.3	Sistema global implementado: test.....	145
4.3.1	Test del DAC.....	145
4.3.2	Test del amplificador de corriente.....	147
4.3.2	Test del medidor de impedancia.....	150
4.4	Layout.....	152
	Conclusiones.....	152
	Referencias.....	154
	Conclusiones y prospectiva.....	157
	Apéndice A.....	163

Introducción

La estimulación eléctrica funcional pretende restaurar la funcionalidad de órganos que se han visto privados de un control, normalmente debido a un fallo o lesión de los nervios que lo inervan. La solución obvia es la regeneración de los nervios dañados. Sin embargo, hoy en día, pese a todos los estudios que se están haciendo, no se ha conseguido una técnica fiable que nos permita regenerar todo tipo de nervio. Actualmente, la solución que tenemos a nuestro alcance es la estimulación eléctrica. La estimulación eléctrica funcional (FES) intenta suplir y emular el control natural de un órgano por un control generado mediante dispositivos electrónicos. Para ello, estos dispositivos generan y aplican unos estímulos eléctricos, bien directamente sobre el órgano afectado o bien sobre los nervios que gobiernan el control de dicho órgano.

El objetivo de esta tesis es el estudio y caracterización de un sistema de estimulación eléctrica funcional (FES). A lo largo de este trabajo nos centraremos exclusivamente en la estimulación del nervio, denominada estimulación neural.

La finalidad de cualquier sistema de estimulación es emular exactamente el control generado por el sistema nervioso. Para ello, es imprescindible conocer cómo funciona dicho sistema, de forma natural, es decir, cómo se genera y propaga la señal nerviosa. Una vez estudiado el mecanismo, se procede, mediante estimulación eléctrica funcional, a reproducir la señal nerviosa.

Por lo tanto, el estudio y desarrollo de un sistema de estimulación eléctrica (neural) ha de implicar:

- El estudio de la señal de estimulación necesaria para obtener una correcta respuesta del nervio y, en lugar final, del órgano enervado por dicho nervio. Este estudio engloba tanto el desarrollo particular de la señal de estimulación que es capaz de generar un impulso nervioso como las técnicas de estimulación que nos permiten estimular selectivamente uno u otro nervio, o generar y controlar la propagación en una u otra dirección.
- El estudio del sistema electrónico necesario para implementar la señal de estimulación. El sistema engloba tanto una unidad externa y la unidad interna o implantable. La unidad externa se encarga de la generación de las señales de control, mientras que la unidad interna se encarga de proporcionar la señal de estimulación.
- A su vez, una parte muy importante del sistema de estimulación es el electrodo, que actúa como interfase de unión entre la circuitería y el nervio. En último lugar, el electrodo será el responsable de suministrar la corriente de estimulación al nervio. Se verá cómo su estructura es importante tanto a nivel del circuito (para determinar parámetros eléctricos) como a nivel de la estimulación (una estructura u otra del electrodo nos permite obtener una selectividad en las fibras a estimular).

En esta tesis se ha aunado el estudio de la señal de estimulación con el desarrollo de un estimulador eléctrico. En particular se ha analizado, mediante simulación computacional, la señal de estimulación eléctrica necesaria para obtener una respuesta del nervio y se ha implementado un sistema que nos permite, mediante estimulación eléctrica de las raíces sacras, el control de la micción en personas afectadas de una lesión medular.

El desarrollo del estimulador neural de raíces sacras se ha englobado dentro del Proyecto de Investigación y Desarrollo Tecnológico TIC97-0733-C03-02 titulado Microestimuladores Implantables. En este proyecto han intervenido como participantes la Universidad Autónoma de Barcelona, el Centro Nacional de Microelectrónica de Barcelona y la Fundación Guttmann. La clínica Guttmann es un centro especializado en el diagnóstico y terapia del paciente con lesión medular. Actualmente son muy numerosas las intervenciones que realizan para implantar el estimulador comercial *Finetech-Brindley* de raíces sacras que les permita el control de la micción en pacientes con lesión medular.

El equipo médico de la Fundación Guttmann es uno de los pioneros de la técnica quirúrgica denominada *Técnica Barcelona* para la implantación de este tipo de estimulador. Dada la amplia experiencia médica de que disponen en el tratamiento de la incontinencia mediante

estimulación eléctrica, el objetivo de esta tesis ha sido el estudio y desarrollo de un estimulador de raíces sacras que nos permita controlar el vaciamiento de la vejiga en este tipo de pacientes.

El desarrollo de este nuevo dispositivo ha implicado un avance tecnológico en el campo de los estimuladores de raíces sacras puesto que la arquitectura empleada nos ha permitido dotar al estimulador de una mayor flexibilidad y precisión a la hora de generar los parámetros de estimulación.

La presente tesis se ha estructurado en cuatro capítulos:

- El capítulo primero es un capítulo introductorio de los distintos aspectos que se han de tener en cuenta para el desarrollo de cualquier sistema estimulador. Para ello se describe la fisiología y funcionamiento del sistema nervioso y, en particular, se describe el control del aparato urinario. Se presenta el concepto de neuroprótesis y finaliza con una revisión de las diferentes técnicas de estimulación eléctrica posibles para el vaciado de la vejiga.
- El capítulo dos muestra un método numérico para realizar un análisis computacional de la estimulación eléctrica de un nervio. Para ello se muestra primero el campo eléctrico creado por un electrodo y se analiza el modelado del comportamiento de la fibra nerviosa. Se realiza un análisis numérico de las posibles configuraciones de electrodos y se estudia los efectos de una u otra estructura sobre el nervio.
- El capítulo tres estudia la estimulación selectiva de las fibras en función de su tamaño. En él se describe la técnica del bloqueo anódico para conseguir una estimulación selectiva y se presentan nuevas formas de señal que consiguen mejorar los patrones empleados hasta ahora. El trabajo descrito en este capítulo es fruto de la estancia en el *Center for sensory-Motor Interaction* (SMI) de la Universidad de Aalborg de Dinamarca.
- El capítulo cuatro describe el desarrollo del estimulador integrado de raíces sacras para el control de la micción. El sistema implementado representa un gran avance a nivel tecnológico ya que ofrece una mayor versatilidad en el desarrollo de nuevas formas de señal y los parámetros de control pasan a ser completamente repetibles e independientes de la disposición del estimulador. Este hecho hace que sean mucho más fiables y reproducibles los efectos de la estimulación.

Capítulo 1

Estimulación eléctrica:

Introducción

El uso de electricidad como fuente para la generación de una respuesta controlada del cuerpo humano es una práctica que data de tiempos muy antiguos. Seligman se remonta en su artículo a la época de los egipcios, para encontrar los primeros indicios de la existencia de electricidad animal [Selig82]. Expone cómo existen referencias pintadas de los egipcios sobre las propiedades eléctricas del denominado pez lobo que habitaba el Nilo. Varios siglos después, Platón y Aristóteles escriben sobre el entumecimiento y la rigidez que causa sobre las articulaciones el contacto con el pez torpedo.

Sin embargo, el primer documento escrito en el que queda descrita la influencia terapéutica de la electricidad se debe a los romanos. En él muestran las propiedades del pez torpedo para eliminar los dolores de cabeza. Muchos años más tarde, en el siglo XVII, el investigador alemán Jan Swammerdam descubrió cómo era capaz de provocar un movimiento sobre el músculo de una rana, al ponerlo en contacto con un conductor compuesto por plata y cobre. Un siglo después los científicos intentaron usar la

electricidad para resurrección de animales y estimulación de personas, para control de parálisis, epilepsia, ciática, piedras de estómago y aplicaciones similares.

En 1791 Luigi Galvani estudia y realiza de nuevo el experimento de Swammerdam. Observa que al poner en contacto el músculo con dos metales distintos se genera una contracción, la cual la atribuye, de forma incorrecta, a la generación de electricidad por el propio tejido y la denomina electricidad animal. Su sobrino Aldini, en una demostración del poder de la estimulación eléctrica, contrae los músculos de un hombre, mediante la aplicación de estímulos eléctricos, que ha sido previamente decapitado. A partir de este momento el concepto de vida y electricidad se asocian mutuamente y llega a creerse que la electricidad puede devolver la vida mediante lo que se denomina reanimación. Son múltiples los estudios que se realizan sobre las propiedades de la electricidad sobre el cuerpo humano.

En la misma época, Alessandro Volta repite el experimento de Galvani en la Universidad de Pavía y obtiene los mismos resultados. Sin embargo, propone una hipótesis alternativa. Afirma que la electricidad se origina en la unión de los dos metales y no es generada por el propio tejido, como afirmaba Galvani. Volta afirma que el tejido sólo actúa como un detector de la diferencia de potencial y, a su vez, se ve estimulado por ella. Con la creación por parte de Volta de la primera batería con dos metales diferentes (año 1800), y sin necesidad de disponer de una cobaya, el concepto de electricidad animal fue rechazado y no fue admitido hasta casi 40 años después (1830), cuando Carlo Matteucci estableció, mediante nuevos experimentos su existencia.

A partir de este momento, la investigación que se realizan en torno a estimulación eléctrica así como en torno a la construcción de los dispositivos capaces de suministrar el estímulo eléctrico comienza a adquirir importancia. Si nos remontamos en la historia, podemos ver cómo el primer estimulador consistía en la unión de los metales diferentes, en contacto con el tejido. Con él, como ya hemos comentado, Galvani fue capaz de generar una contracción sobre el músculo de la pata de una rana. La invención por parte de Volta de la pila suministró una fuente de electricidad de fácil uso.

Geddes recopila en su artículo la evolución de la instrumentación utilizada para el estudio de la estimulación a lo largo del tiempo[Ged94]. Los primeros investigadores utilizaban como estimuladores baterías capaces de suministrar corriente eléctrica al disponerse en contacto con el tejido. Sin embargo, observaron cómo la estimulación se producía al comienzo del paso de la corriente. Posteriores experimentos (año 1843) demostraron que es necesario un tren de pulsos para mantener una contracción muscular generada mediante estimulación eléctrica. A partir de este momento todos los esfuerzos se centran en el desarrollo de interruptores capaces de permitir un control del paso de corriente. Las figuras 1 y 2 muestran algunos de los ingeniosos interruptores de esos tiempos.

El interruptor péndulo balístico (Fig. 1), desarrollado por Helmholtz en el año 1850, está constituido por una cuerda de la que se suspende un peso de acero. El movimiento del péndulo hace que se abran y cierren los dos interruptores, de forma que, el primer interruptor cortocircuita el electrodo (evitando así el paso de corriente), mientras que el segundo está dispuesto en serie con el generador y permite el paso de corriente. Con este dispositivo, la duración del pulso de corriente se seleccionaba mediante el ajuste con un micrómetro, de la distancia entre el primer y segundo interruptor. De esta forma se obtenía fácilmente una resolución de milisegundos.

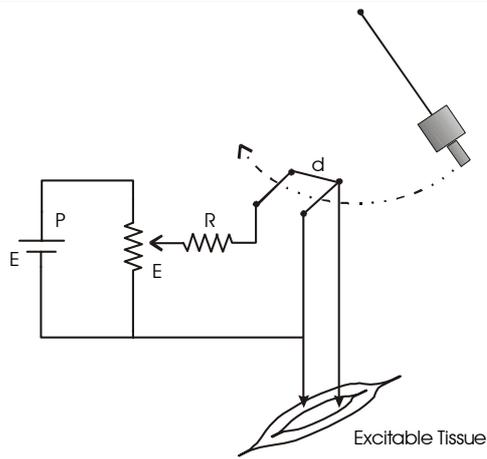


Fig. 1: Estimulador implementado con un péndulo balístico. Al liberar el péndulo se abre un primer contacto (que cortocircuitaba el electrodo) y permite el paso de corriente. Después, el péndulo abre un segundo contacto, que elimina la conexión con la fuente. La duración del pulso depende de la distancia entre los interruptores y la longitud del péndulo.

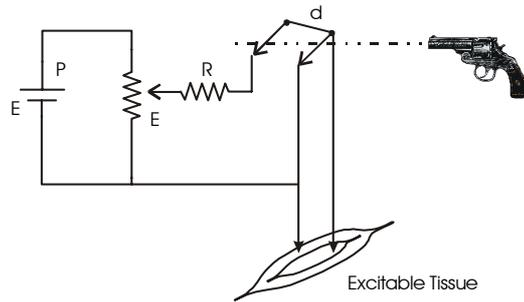


Fig. 2: Estimulador implementado con un proyectil. El principio empleado es el mismo que en el caso del péndulo balístico. La bala elimina el primer interruptor, permitiendo el paso de corriente hasta la eliminación del segundo interruptor.

La figura 2 muestra otro ejemplo de interruptor, creado por Weiss en el año 1901, que permite conseguir un pulso de corriente de una duración determinada. En este caso el principio que rige el control del tiempo se basa en la eliminación de los hilos de contacto mediante el disparo de un proyectil. Al disparar, el proyectil elimina primero el cortocircuito que existe en el electrodo (permitiendo el paso de la corriente) y posteriormente se interrumpe dicha corriente al eliminar el segundo contacto. Conociendo la velocidad del proyectil y la distancia entre los dos hilos se calculaba el tiempo de duración del pulso de estimulación. De esta forma su inventor aseguraba ser capaz de obtener con facilidad un estímulo del orden de los 800 microsegundos.

El descubrimiento por Faraday de la inducción magnética en el año 1831, marca una nueva era en el desarrollo de nuevos estimuladores. Faraday comprobó cómo el cambio de corriente en una bobina, denominada primaria, induce sobre una bobina secundaria un voltaje, el cual es aplicado como estímulo eléctrico. A partir de este momento, el denominado inductorium (induction coil stimulator) se hizo muy popular puesto que era capaz de proporcionar estímulos individuales así como sucesión de estímulos de una intensidad controlable, aunque no duración. Constaba, como se puede observar en la figura 3, de una bobina primaria (dispuesta con un interruptor en serie para controlar el paso de la corriente) y una secundaria. Al cerrarse el interruptor, el paso de corriente por la bobina primaria origina un campo magnético de intensidad creciente. Este cambio en el campo magnético da lugar en la bobina secundaria a la aparición de un voltaje. Una vez que el campo alcanza un valor estacionario, cesa el voltaje sobre la bobina secundaria. En el momento en el que se abre el interruptor, se observa cómo aparece en la bobina secundaria un voltaje de polaridad opuesta al inicial. El tiempo entre ambos pulsos viene determinado por el tiempo que se encuentra el interruptor cerrado.

A partir de la segunda guerra mundial aparecieron los estimuladores realizados con tubos de vacío en los cuales generaban pulsos de corriente de amplitud y duración controlable. Hoy en día, los avances de la ciencia nos permiten ser capaces de generar modernos

estimuladores, de tamaño reducido, que como veremos, nos proporcionan un control exacto de todos los parámetros de la señal de estimulación.

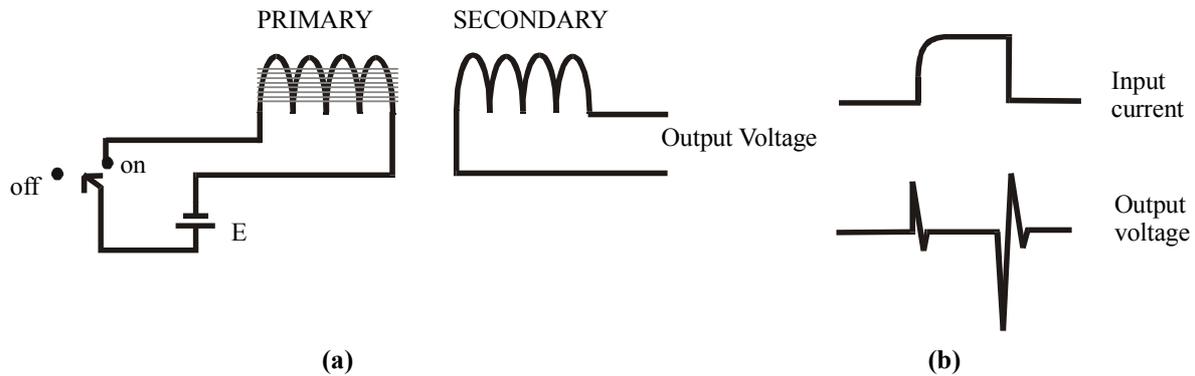


Fig. 3: Esquema del inductorium (a). El cierre y apertura del interruptor origina un cambio del flujo magnético en la bobina primaria, el cual se refleja en la secundaria como unos picos de tensión, dando lugar a la señal de estimulación (b).

En general, se pueden establecer dos grandes categorías dentro del uso de la estimulación eléctrica. Así, se distingue la estimulación eléctrica funcional (denominada FES) y la estimulación eléctrica terapéutica (denominada TES). La estimulación eléctrica funcional consiste en la aplicación de un estímulo eléctrico a músculos o nervios intactos para originar una contracción muscular que, posteriormente es incorporada a una actividad diaria (movimiento del brazo, mano, piernas, control de órganos...). La estimulación eléctrica terapéutica, a diferencia de la funcional, consiste en la aplicación de un estímulo eléctrico mientras el individuo descansa y su principal objetivo es el entrenamiento o la mejora de la funcionalidad de un músculo, que posiblemente se encuentra parcialmente atrofiado. Esta técnica produce un incremento del flujo de sangre sobre los músculos y suele aplicarse junto con terapias de ejercicio físico. A lo largo de esta tesis nos centraremos en la estimulación eléctrica funcional.

A su vez, en función del lugar de la aplicación del estímulo, se pueden distinguir la estimulación neural (aplicada directamente sobre nervio) y la estimulación muscular (aplicada directamente sobre el músculo). En ambos casos, los estimuladores diferirán en los parámetros de estimulación necesarios.

Dentro de la estimulación eléctrica funcional (FES) es posible realizar una clasificación atendiendo a las prestaciones que nos proporciona el estimulador. Dado el amplio campo de aplicación que hoy en día tiene la estimulación eléctrica, es muy elevado su uso y se pueden citar, entre otros: el desarrollo del marcapasos, sistemas de respiración asistida, desarrollo de implantes cocleares, sistemas para el control de la vejiga, desarrollo de implantes visuales, sistemas de rehabilitación de pacientes con apoplejía, multi esclerosis y lesiones medulares (sistemas para el control de la movilidad de brazos y piernas, control de vejiga e intestino).

Sin embargo, dentro del avance de la estimulación eléctrica neural no se ha de olvidar el importante papel que ha desempeñado el conocimiento del sistema nervioso. Son muchos los estudios que se han hecho para intentar explicar el funcionamiento de dicho sistema y, lo que es aún más importante, su control.

El objetivo de este trabajo de investigación ha sido, como ya hemos dicho, el estudio de la estimulación neural, es decir, se analiza cómo a partir de la aplicación de un estímulo sobre un nervio motor, es posible generar un potencial de acción que se transmite a lo largo del nervio y en último lugar, excita el músculo que enerva dicho nervio. En particular, nos vamos a centrar en el desarrollo de un estimulador de las raíces sacras de un lesionado medular para conseguir controlar la micción.

A lo largo de este capítulo se mostrarán los principales conceptos de las bases neurofisiológicas de nuestro organismo, para de esta forma dejar asentado el proceso que desencadena la generación y transmisión de una señal nerviosa y, a posteriori, el control de un órgano. Una vez vista la generación natural, se describirán las principales características de los dispositivos electrónicos denominados neuroprótesis y finalizaremos el capítulo viendo el sistema urinario, con sus patologías y sus posibles terapias, entre ellas la estimulación nerviosa.

1.1 BASES NEUROFISIOLÓGICAS

1.1.1 Introducción

Nuestro organismo se encuentra controlado por el sistema nervioso. Dicho sistema es el encargado de sentir, pensar y controlar nuestro cuerpo. Recoge las informaciones sensitivas de todo el organismo y las transmite al cerebro, donde posteriormente se procesarán. A su vez, el cerebro, en función de las señales recogidas, genera una respuesta, la cual es de nuevo transmitida por el sistema nervioso hasta los músculos u órganos internos.

Dentro del sistema nervioso se puede distinguir:

(A) Sistema central y periférico: El sistema central está compuesto por el encéfalo y la médula espinal y el periférico por los nervios, ganglios y terminaciones nerviosas que conectan el sistema central con las restantes partes de cuerpo. Se caracteriza porque está regido en todo momento por la voluntad (Fig. 4 y 5).

El encéfalo es la principal área integradora del sistema nervioso. Se encarga del control del organismo y es el lugar donde se almacenan los recuerdos, se conciben los pensamientos, se generan las emociones y otras funciones relacionadas con nuestra psiquis.

La médula espinal sirve como conducto de transmisión al cerebro de las señales sensitivas y motoras. Además, en ella se generan gran parte de los actos reflejos subconscientes, como la retirada de una parte del cuerpo ante un estímulo doloroso.

El sistema periférico, como ya se ha comentado, está formado por una extensa red ramificada de nervios que se encargan de transmitir la información sensitiva a la médula espinal y cerebro (fibras aferentes) y la transmisión de la información motora desde el sistema central a la periferia, en particular a los músculos esqueléticos (fibras eferentes).

(B) Sistema autónomo: A diferencia de los anteriores, se caracteriza por no estar dirigido por la voluntad y su función es el control de las funciones viscerales del

organismo (Fig. 6 y Fig. 7), presión arterial, sudoración y temperatura corporal, entre otras. Dentro de este se distinguen a su vez, en función de su morfología y de sus efectos: Sistema simpático y parasimpático. Ambos sistemas se caracterizan por producir, en general, efectos antagonistas en los órganos que inervan.



Fig. 4: Sistema nervioso central y periférico. Vista frontal



Fig. 5: Sistema nervioso central y periférico. Vista dorsal

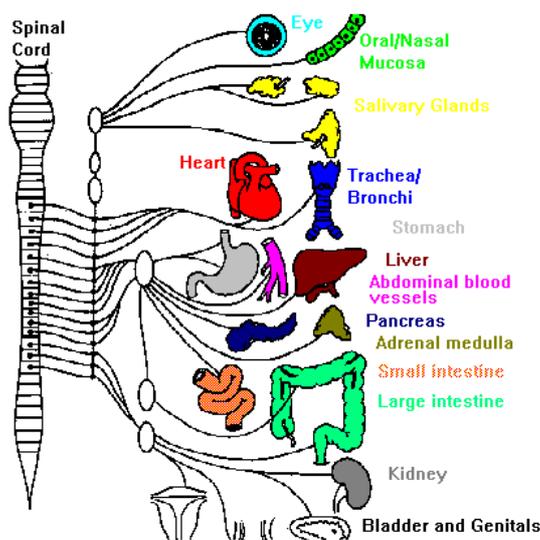


Fig. 6: Sistema simpático

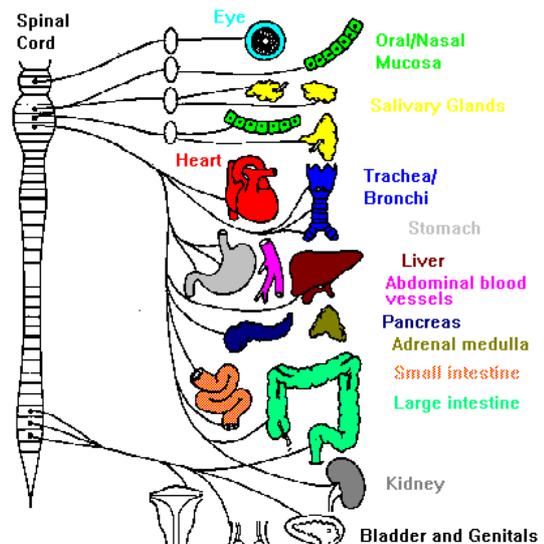


Fig. 7: Sistema parasimpático

Toda la red anterior (encéfalo, médula, nervios periféricos, simpáticos y parasimpáticos) está formada por lo que se denomina tejido nervioso. Dentro de él se distinguen dos tipos celulares básicos que son la neurona y la neuroglia.

La neurona es la célula base primordial de todo tejido nervioso. Se encarga de la conducción de las señales a lo largo de todo el sistema nervioso. Las neuroglías son células de sostén y su misión consiste en mantener las neuronas en su lugar y de aislarlas del medio. En el apartado siguiente pasaremos a describir más en detalle la neurona y, más en particular, analizaremos la generación y transmisión de la señal nerviosa.

1.1.2 La neurona: Descripción de la membrana celular

La figura 8 muestra una neurona. Dentro de ella se pueden distinguir cuatro partes bien diferenciadas que son:

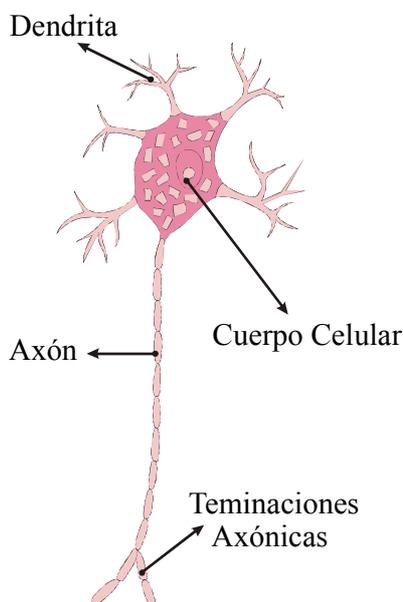


Fig. 8: Esquema de una neurona

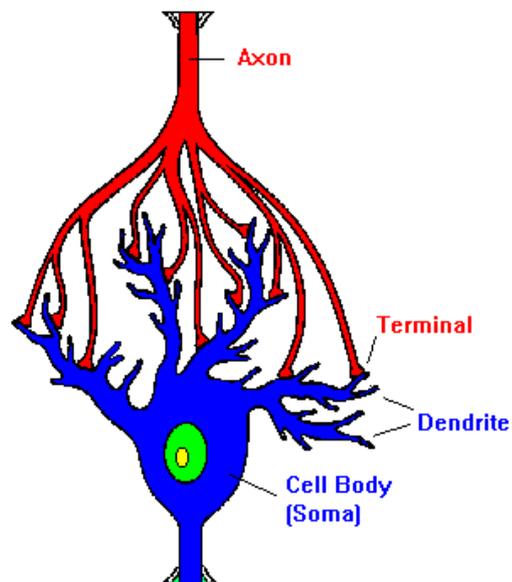


Fig. 9: Sinapsis entre dos neuronas vecinas

- **Cuerpo celular:** A partir de él se desarrolla el resto de la neurona y es el encargado de suministrarle la nutrición.
- **Dendritas:** Son las prolongaciones de la neurona encargadas de recibir la información de otras neuronas vecinas. Por lo tanto, constituyen las principales áreas receptoras.
- **Axón o fibra:** El axón es la porción de la neurona encargada de transportar el impulso nervioso a la neurona vecina, bien al músculo o glándula que enerva (fibra motora) o bien al cerebro (fibra sensitiva). Se le denomina también fibra nerviosa y, en algunos casos, como en la columna vertebral, puede alcanzar más de 1 metro de longitud.
- **Terminaciones axónicas:** Los axones finalizan en una serie de ramificaciones, denominadas terminaciones axónicas, que son las encargadas de transmitir el impulso nervioso a la siguiente neurona. Para ello, esta terminación descansa sobre

la dendrita vecina y, normalmente mediante la liberación de una sustancia química, denominada sustancia transmisora, son capaces de transmitir el impulso nervioso a la neurona vecina. Cuando el impulso nervioso llega a la terminación nerviosa de la primera neurona produce la liberación de la sustancia transmisora (generalmente acetilcolina, aminas o aminoácidos) la cual actúa sobre las proteínas ubicadas en la neurona siguiente, para excitarla o inhibirla. Este proceso se conoce como sinapsis química y es el más habitual para la transmisión de la señal eléctrica de neurona en neurona dentro del sistema central (Fig. 9). Existe también la sinapsis eléctrica en la cual la transmisión del potencial de acción se debe exclusivamente a la existencia de canales directos entre ambas neuronas, que permiten el movimiento de los iones implicados en la generación del potencial de acción.

Los axones de las neuronas se encuentran dispuestas en asociación, formando los nervios. La figura 10 muestra la organización, a nivel microscópico, de un nervio periférico. Los axones se agrupan en fascículos, los cuales están delimitados por un tejido conectivo denominado perineurium. A su vez, dentro de cada fascículo, las fibras están rodeadas por un tejido conectivo llamado endoneurium. Por último, los distintos fascículos que forman el nervio se encuentran dispuestos, unidos todos mediante el tejido conectivo denominado epineurium.

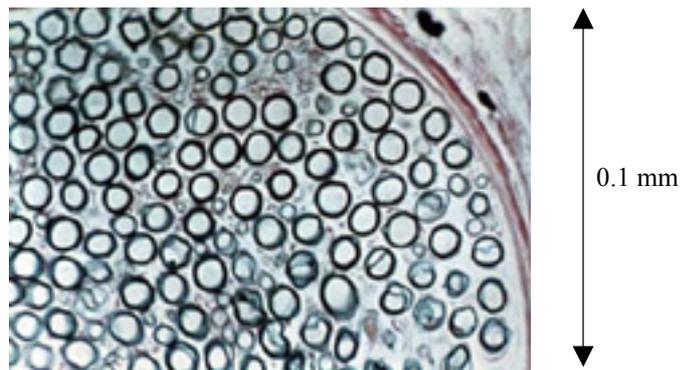


Fig. 10: Imagen microscópica de un nervio. Corte transversal. Puede observarse fibras pequeñas ubicadas entre las mayores. Las fibras grandes son mielínicas, mientras que las pequeñas son amielínicas

Dependiendo de su estructura, las fibras se dividen en fibras mielínicas y fibras amielínicas. La diferencia entre unas y otras es la existencia de una capa de material aislante, denominado mielina, que rodea y aísla la fibra del exterior. De esta forma, una fibra mielínica sólo se comunica con el exterior mediante los nodos de Ranvier (Fig. 11). Estos nodos son zonas donde no existe mielina y permiten a la membrana mantener un intercambio de iones con el exterior a través de ellos.

El funcionamiento de nuestro sistema nervioso se rige por la transmisión, de neurona en neurona, de lo que denominamos señal nerviosa o potencial de acción. Para comprender mejor cuál es la naturaleza del potencial de acción así como su transmisión, se ha de analizar la biofísica de la membrana de las fibras nerviosas.

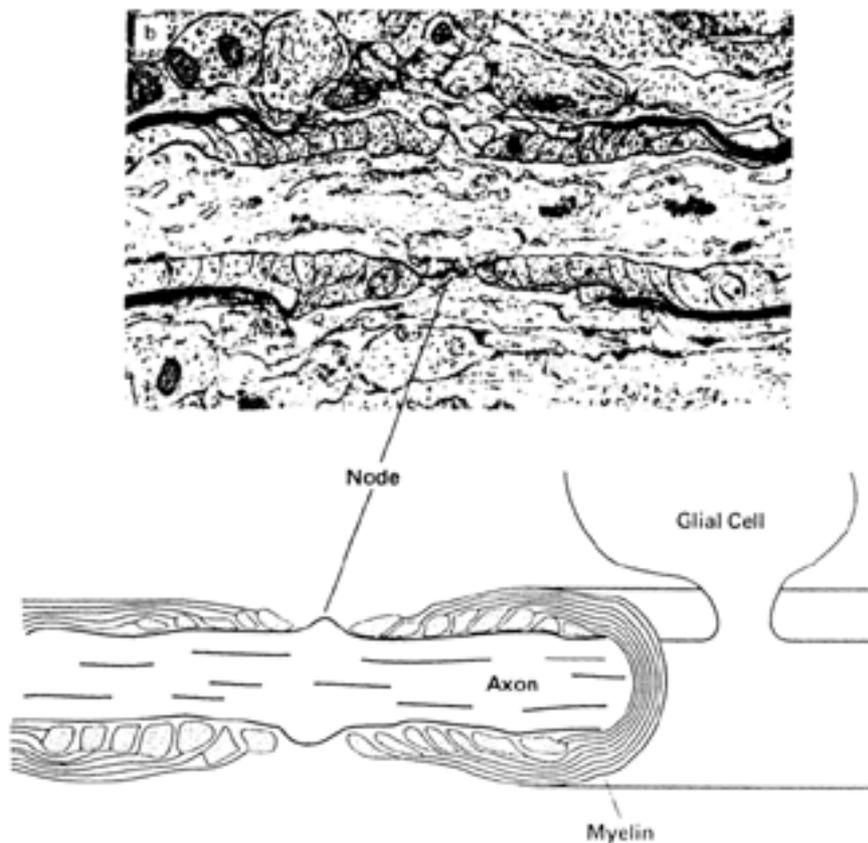


Fig. 11: La figura superior es una imagen obtenida mediante microscopio de una porción de un axón con mielina. Puede observarse cómo la capa aislante de mielina desaparece para dar lugar a un nodo de Ranvier. La figura inferior representa un esquema de la imagen superior.

Las fibras nerviosas disponen de una membrana que separa el líquido extracelular externo del líquido intracelular. Ambos líquidos se caracterizan por tener unas concentraciones de iones muy diferentes. Así, mientras que el líquido extracelular dispone de grandes cantidades de sodio y cloro y poco potasio, a nivel intracelular las concentraciones de estos iones son opuestas a las externas. Estas diferencias van a desempeñar un papel fundamental en la generación y transmisión del potencial de acción.

La membrana actúa como capa separadora de ambos medios, externo e interno. Sin embargo, a su vez, a través de ella se va a producir un intercambio de iones. Como puede observarse en la figura 12, se encuentra constituida básicamente por una doble capa lipídica (que constituye una barrera para el movimiento de la mayor parte de sustancias) con moléculas proteicas intercaladas.

La carga eléctrica de los iones que se encuentran tanto dentro como fuera de la membrana hace que múltiples moléculas de agua se ligen a ellos, formando iones hidratados, de gran volumen, que impedirán su penetración a través de la membrana. Por otro lado, se ha de resaltar cómo la carga eléctrica de los iones interactúa con la carga de la doble capa lipídica puesto que, está formada por lípidos polares que tienen un exceso de carga

negativa apuntando hacia la superficie y un exceso de carga positiva en la porción central. Por lo tanto, cuando un ión trate de penetrar a través de la bicapa, bien la barrera positiva exterior o la negativa interior lo rechazará. En consecuencia, el intercambio de iones se podrá producir a través de las proteínas que se encuentran intercaladas entre la bicapa lipídica. En general, este proceso viene regido por dos fenómenos distintos que son la difusión, también denominada transporte pasivo, y el transporte activo.

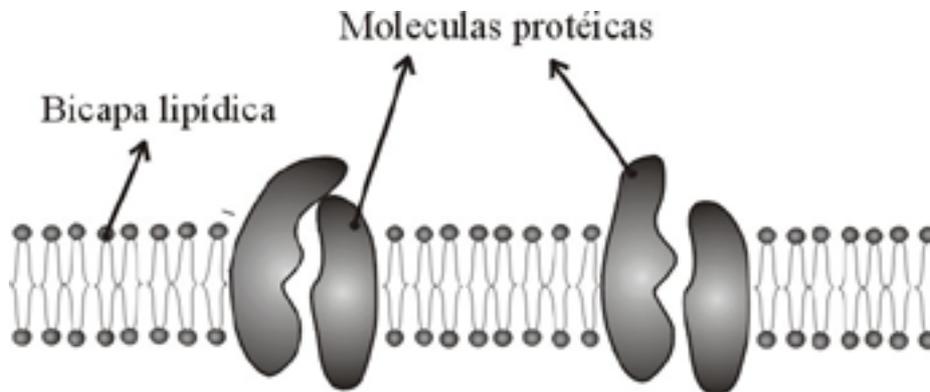


Fig. 12: Estructura de la membrana celular. Puede observarse cómo está formada por una doble capa lipídica con moléculas proteicas intercaladas.

El transporte pasivo o difusión permite un intercambio de sustancias a través de la membrana y está originado por un gradiente electroquímico, es decir, una diferencia de concentración y, en el caso de los iones, una diferencia de potencial. La principal característica que distingue el proceso de difusión del transporte activo es la necesidad de una fuente adicional de energía en los procesos activos.

Nos centraremos en la difusión o intercambio de iones puesto que este es el principal responsable de la generación y transmisión del potencial de acción. Como ya se ha comentado, el paso de los iones se realiza a través de los canales generados por las proteínas. Ahora bien, muchos de estos canales son selectivos al transporte de un determinado ión a través suyo. El origen de esta selectividad suele estar en su tamaño, así como su configuración electroquímica que tiene su superficie interna, que hace que ciertos iones se vean repelidos debido a su carga.

En general, el control de la permeabilidad de estos canales se atribuye a la existencia de lo que se denominan puertas de los canales. Se cree que son extensiones de la molécula proteica que al moverse permiten o obstruyen el paso de los iones, abriendo o cerrando dichos canales. La modificación de la posición de estas puertas se puede gobernar mediante voltaje o mediante ciertas sustancias químicas denominadas ligando (Fig. 13).

Las puertas gobernadas mediante tensión se cierran o abren, inhibiendo o permitiendo el paso de los iones, en función de la diferencia de tensión existente entre el exterior y el interior. Así, las puertas de sodio se cierran cuando existe una fuerte carga negativa en el interior de la membrana y se abren bruscamente, permitiendo el paso de sodio, al perderse esta carga negativa en el interior. Las puertas de potasio se abren cuando la cara interna de la membrana adquiere carga positiva, pero lo hacen de forma mucho más lenta que las puertas de sodio.

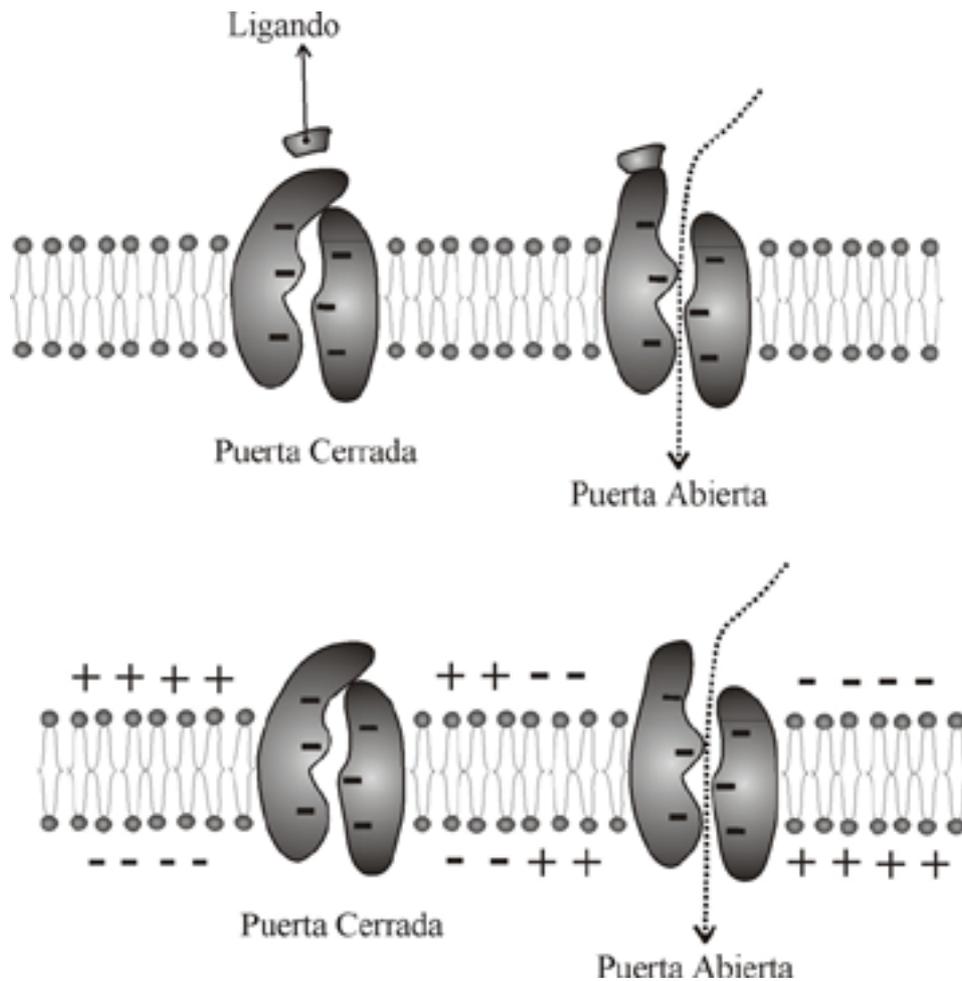


Fig. 13: Apertura de puertas gobernada mediante ligando (Figura superior) y tensión (figura inferior).

Las puertas gobernadas por ligando se abren cuando se produce la adhesión de una sustancia específica (ligando) a la proteína. Uno de los ejemplos más claros es la acetilcolina sobre el denominado canal de acetilcolina. Se caracteriza porque al unirse a dicha proteína, abre el poro y permite el paso de iones de menor tamaño que la apertura originada. Como ya se ha nombrado, es el principal responsable de la sinapsis química que permite la transmisión del potencial de acción de una neurona a su vecina.

Aparte de los procesos de difusión, el intercambio de iones se puede realizar también a través de procesos activos. La célula necesita que exista una gran concentración de iones potasio en el interior, aun cuando la concentración en el exterior es pequeña. El transporte pasivo es incapaz de generar esta concentración puesto que lo que tendería es a equilibrar la concentración, en vez de diferenciarla más. El movimiento de estos iones se debe a lo que se llama transporte activo. La energía necesaria para producir estos procesos procede de la degradación de trifosfato de adenoxina (ATP) o de algún otro compuesto de alta energía.

Uno de los mecanismos de transporte activo más conocidos es la bomba de sodio potasio que permite un bombeo de los iones de sodio hacia el exterior y un bombeo de los iones de potasio hacia el interior. Esta bomba es la responsable de mantener la diferencia de concentración de iones sodio y potasio en el interior y exterior de la membrana y establecer

una diferencia de potencial, generando un potencial más negativo en el interior, puesto que mueve tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones de potasio que desplaza al interior.

1.1.3 Cálculo de los potenciales de membrana. Potencial de acción

Debido a la distribución iónica alrededor de la membrana, existe en reposo un potencial transmembrana. Esta distribución viene dada por los procesos de difusión de iones así como por la bomba de sodio potasio. En el caso de un mamífero, ambos procesos originan, en reposo, una diferencia de tensión entre el interior y exterior de la membrana de unos -90 mV.

Como ya se ha comentado, en el interior de la membrana la concentración de iones potasio es mucho más elevada que en el exterior. Este gradiente origina, por difusión, un paso de iones potasio del interior al exterior. A su vez, este paso produce la creación de carga positiva en el exterior y una carga negativa en el interior, debido a los aniones negativos que no se difunden. Llega un momento en el que la distribución de carga atrae iones potasio del exterior al interior, pese a que la concentración en el interior es mayor. De esta forma se obtiene un equilibrio (Fig. 14 y 15).

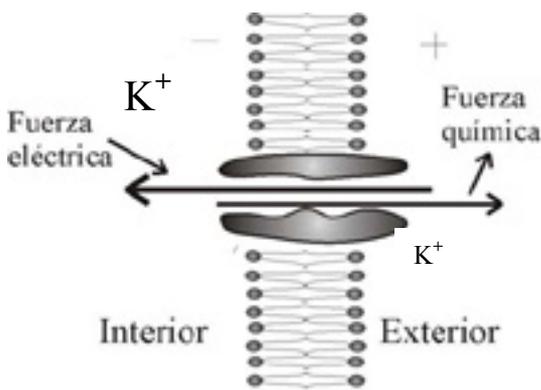


Fig. 14: Transporte pasivo de iones K^+ a través de la membrana. Debido a la concentración existente, se produce una difusión hacia el exterior por la fuerza química. La tensión transmembrana actúa facilitando una entrada de iones K^+ .

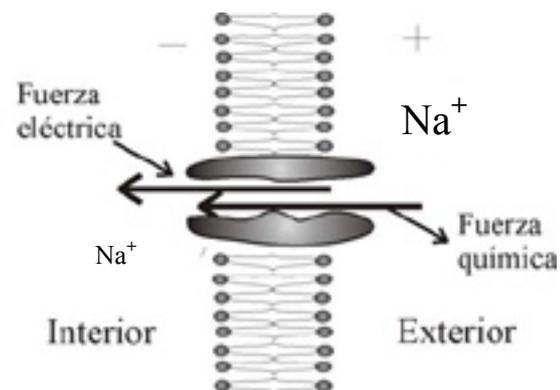


Fig. 15: Transporte pasivo de iones Na^+ a través de la membrana. Debido a la concentración existente, se produce una difusión hacia el interior por la fuerza química. La tensión transmembrana actúa facilitando una entrada de iones Na^+ .

En el equilibrio, el trabajo necesario para mover un mol contra el gradiente será nulo. Al ser partículas cargadas, dicho trabajo se descompone en dos términos, uno correspondiente a la modificación de energía potencial eléctrica y el otro correspondiente a la oposición que ofrece el gradiente. De esta forma expresaremos el trabajo total (W_c) como :

$$W_c = RT \ln \frac{C_{int}}{C_{ext}} + ZFV_{mem} \quad (1.1)$$

siendo:

C_{int} : Concentración interior

C_{ext} : Concentración exterior.

R : Constante de los gases (8.31 J/mol K)

Z : Valencia (1 en el caso de un catión monovalente)

F : Constante de Faraday (96500 L/mol)

V_{mem} : Tensión transmembrana

T : Temperatura (K)

Por lo tanto, en el equilibrio, la tensión transmembrana puede expresarse, según la ecuación de Nerst, como:

$$V_{mem} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{C_{ext}}{C_{int}} \quad (1.2)$$

Teniendo en cuenta la existencia de iones sodio y potasio, la diferencia de tensión en la membrana toma un valor, según la ecuación de Goldman, de:

$$V_{mem} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_K C_{K_{ext}} + P_{Na} C_{Na_{ex}}}{P_K C_{K_{int}} + P_{Na} C_{Na_{int}}} \quad (1.3)$$

siendo P la permeabilidad de la membrana a un determinado ión.

	Concentración ($\mu\text{M}/\text{cm}^3$)		Potencial de Nerst (mV)
	Interior	Exterior	
Mamíferos			
Na^+	12	145	66
K^+	155	4	-97
Cl^-	4	120	-90
Potencial de reposo			-90
Axón de un calamar			
Na^+	50	460	59
K^+	400	10	98
Cl^-	40-100	540	-45 a -69
Potencial de reposo			-60

Tabla 1: Valores típicos de la concentración de iones y potenciales de Nerst asociados

Esta expresión muestra cómo el potencial de la membrana viene regulado por la permeabilidad de la membrana a cada uno de los iones. En reposo la membrana se caracteriza por ser muy poco permeable a los iones sodio. En consecuencia, la tensión transmembrana durante el reposo vendrá gobernada por el gradiente de los iones de potasio y, más en particular, por la denominada energía de activación del potasio que adquiere en valor en torno a los -90 mV. La tabla 1 muestra los valores de las concentraciones de iones así como los potenciales de Nerst asociados para cada ión y el potencial en reposo, para un mamífero y un molusco.

Ciertas células, como las nerviosas y musculares, son excitables, es decir son capaces de autogenerar y transmitir señales mediante lo que denominaremos potenciales de acción. Un potencial de acción no es más que una modificación o cambio rápido en el potencial de

membrana. Cada potencial de acción comienza con un cambio repentino desde el potencial de reposo a un potencial de membrana positivo y, luego termina con un cambio hacia el potencial de reposo.

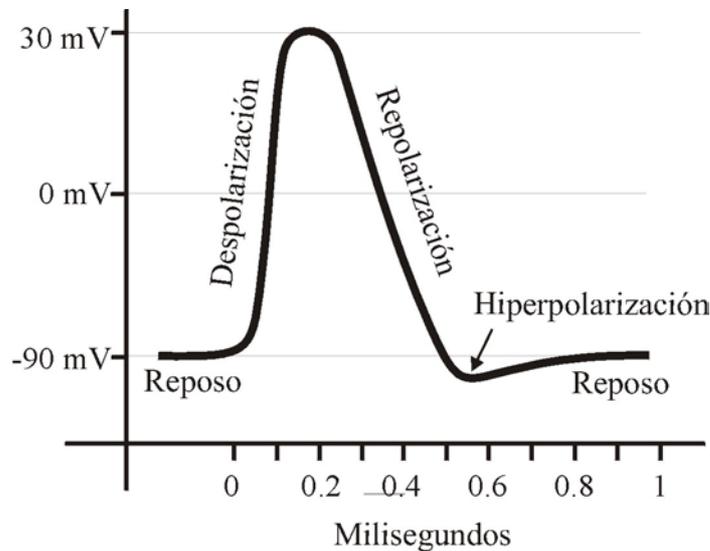


Fig. 16: Ejemplo de potencial de acción en un mamífero. Puede observarse cómo en reposo la tensión transmembrana es del orden de -90 mV. El potencial de acción comienza con la despolarización y la tensión pasa a ser positiva. Tras la despolarización, la membrana retorna al valor de reposo.

Como se muestra en la figura 16, dentro del potencial de acción se pueden observar tres zonas claramente diferenciadas que son:

- Zona de reposo: Está presente antes y después de generarse el potencial de acción. Durante esta fase, la tensión transmembrana viene dada principalmente por la permeabilidad de la membrana al potasio puesto que en el reposo la membrana es unas 100 veces más permeable al potasio que al sodio. A su vez, se ha de tener en cuenta la influencia de la bomba de la bomba electrogénica de Na-K que, en el caso de los mamíferos, añade una contribución de unos -4 mV sobre el potencial transmembrana originado exclusivamente por los procesos de difusión.
- Zona de despolarización: En ese momento la membrana se hace permeable a los iones de sodio. En consecuencia, la entrada de dichos iones hace que la tensión transmembrana se eleve y pase a ser positiva
- Zona de repolarización: Durante este periodo la membrana retorna a su estado en reposo mediante la disminución de la tensión transmembrana al producirse una rápida difusión de iones potasio hacia el exterior.

Se puede distinguir a su vez un cuarto estado de la membrana que se denomina hiperpolarización. Se caracteriza por la imposición de una tensión transmembrana inferior a la existente durante la fase de reposo debido a una permeabilidad superior de la membrana a los iones de potasio. En consecuencia, una membrana hiperpolarizada necesita un estado excitación mucho mayor al habitual para generar un potencial de acción. Como veremos en capítulos posteriores, la hiperpolarización es capaz de frenar e incluso evitar la propagación de un potencial de acción.

Al desarrollo de un potencial de acción le sigue una fase que se denomina periodo refractario absoluto que se caracteriza porque, cualquiera que sea la magnitud de la señal

excitatoria que se produzca, las puertas de sodio permanecen cerradas, con lo cual es imposible desencadenar otro potencial de acción. Es necesario esperar un cierto tiempo (periodo refractario) hasta que la tensión transmembrana retorne al equilibrio. Este periodo suele tener una duración en torno a 400 microsegundos para las fibras mielínicas gruesas.

Tras el periodo refractario absoluto le sigue el denominado periodo refractario negativo, cuya duración aproximada varía entre un cuarto y la mitad del periodo absoluto. En este caso, sí que es posible generar un nuevo potencial de acción pero es necesario estímulos superiores a los normales.

Un potencial de acción no se produce hasta que la elevación inicial en el potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para disparar la apertura de los canales de sodio con compuerta de voltaje. Una vez que estos canales se abren, permiten un flujo rápido, hacia el interior de la membrana, de iones de Na^+ que provoca un incremento adicional en el potencial de membrana (efecto de *feed back*), abriendo así más canales de Na^+ . Este proceso continúa hasta que todos los canales de sodio hayan sido abiertos. Pero luego, en el término de otra fracción de milisegundo, el creciente potencial de membrana causa inactivación de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio. En consecuencia, el cese del flujo entrante de iones sodio y la aparición del flujo saliente de iones potasio dan lugar a una repolarización de la membrana. Se produce una vuelta de la membrana a su estado inicial y el potencial de acción termina en pocos milisegundos.

La mayor o menor apertura de los canales de sodio y potasio se puede expresar como un aumento o disminución de la permeabilidad de la membrana a dichos iones y, a su vez, puede verse como un aumento o disminución de la conductancia de la membrana. Posteriormente veremos los distintos modelos matemáticos que se han ido desarrollando para caracterizar y describir las variaciones de estas conductancias y, de esta forma, reproducir mediante simulación el potencial de acción. Tras conseguir, mediante cálculo computacional, reproducir la tensión transmembrana de la neurona, se puede intentar analizar el proceso de estimulación eléctrica y estudiar la influencia de los diversos parámetros del estímulo en la generación del potencial de acción.

Una vez que el potencial de acción se ha producido, pasa a propagarse a través de la fibra nerviosa, mediante la excitación de puntos vecinos. Un potencial de acción despertado en cualquier punto de una membrana excitable, habitualmente excita porciones adyacentes de ésta, dando lugar a la propagación. Esto se debe a que en el punto en el que se produce la despolarización, fluyen hacia dentro de la membrana cargas eléctricas positivas. A su vez, estas cargas se desplazan a lo largo del núcleo del axón, dando lugar a la despolarización de las zonas vecinas. Por lo tanto, la dirección de propagación en una membrana no es única. El potencial puede viajar en ambas direcciones, desde el punto de excitación, si no hay nada que se lo impida (como la llegada a una zona muy hiperpolarizada, en la cual, se necesite un umbral de excitación mayor).

En el caso de disponer de una fibra mielínica, la capa aislante de estas fibras hace que los iones fluyan entre el interior y el exterior sólo a través de los nodos de Ranvier. Por lo tanto, los potenciales de acción pueden ocurrir sólo en esos puntos. No obstante, los potenciales de acción son conducidos de nodo a nodo, originando lo que se denomina conducción saltatoria. La corriente fluye a través del interior de la membrana y del exterior y produce la excitación sucesiva de los nodos de Ranvier. De esta forma se va transmitiendo el impulso nervioso.

En general, la velocidad de conducción varía entre los 0.5 m/s (fibras amielínicas) hasta los 100 m/s (fibras mielínicas grandes), y la relación que mantiene suele ser directamente proporcional al diámetro en el caso de las fibras mielínicas y directamente proporcional a la raíz del diámetro para las fibras amielínicas.

Hasta aquí se ha analizado la forma en la que el cuerpo humano genera los impulsos nerviosos que rigen el funcionamiento de todo nuestro organismo. Para producir una estimulación necesitamos romper el equilibrio en el que se encuentra la membrana, de forma que se genere un potencial de acción como consecuencia de una variación en la permeabilidad de la membrana al sodio y potasio. Este proceso se puede producir de muy diferentes formas. Cabe destacar, la estimulación química, mecánica y eléctrica.

La estimulación química consiste en el uso de sustancias que producen un incremento de la permeabilidad de la membrana. La acetilcolina, por ejemplo, abre poros en la membrana del orden de 0.6 a 0.7 nm de diámetro, lo suficientemente grandes como para que el sodio (lo mismo que otros iones) lo atraviesen con facilidad.

La estimulación mecánica puede conseguir una onda súbita de flujo de sodio simplemente aplastando, pellizcando o pinchando una fibra.

La aplicación de un estímulo eléctrico a través de dos electrodos, uno positivo (ánodo) y otro negativo (cátodo), puede producir un aumento de la conductividad de los iones Na^+ hacia el interior de la membrana. De esta forma podemos conseguir generar un potencial de acción. Este mecanismo se le denomina estimulación eléctrica y es el mecanismo de excitación que estudiaremos a lo largo de toda esta tesis. La aplicación de una corriente o tensión va a dar lugar a la generación de un potencial de acción sobre la fibra. Ahora bien, dependiendo del tamaño de la fibra, será necesario aplicar un estímulo mayor o menor. Ello se debe al diferente nivel de excitabilidad que poseen las fibras; las fibras gruesas presentan umbrales eléctricos de excitación menores que las fibras delgadas.

1.2 NEUROPRÓTESIS : SISTEMA ESTIMULADOR

La estimulación eléctrica permite, mediante la aplicación de un estímulo eléctrico, modificar la tensión transmembrana de las fibras y generar un potencial de acción, que posteriormente se transmitirá a lo largo de toda la fibra.

El progresivo desarrollo de la electrónica y el mayor conocimiento de la neurofisiología de nuestro cuerpo nos ha permitido avanzar en el desarrollo de las neuroprótesis. Una lesión cerebral o medular puede provocar una pérdida permanente de las sensaciones o del movimiento de un miembro. Los avances de la ciencia han hecho posible generar circuitos electrónicos, denominados neuroprótesis, que realicen la función de las células nerviosas dañadas. De esta forma, son capaces de generar y registrar señales neurales y, por lo tanto, pueden estimular músculos y recibir señales procedentes, en último lugar, de los órganos de los sentidos.

La figura 17 muestra el esquema completo de una neuroprótesis. Puede observarse cómo está constituida por:

- **Electrodos:** Actúan como interfase entre el nervio y la circuitería electrónica. Por lo tanto, permiten registrar la señal neural y estimular el nervio.

- Estimulador: Es la circuitería encargada de la generación de la propia señal de estimulación.
- Sistema de registro neural: Se encarga de registrar y procesar la señal proveniente del nervio.
- Circuitería de realimentación entre el estimulador y la circuitería de registro: Permite, en función de la señal registrada, adecuar el estímulo.
- Controlador externo y enlace transcutáneo.

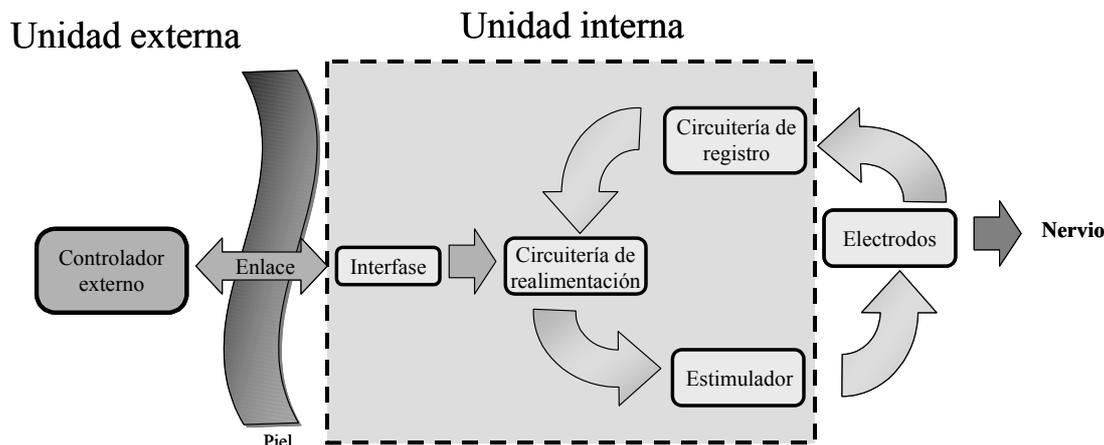


Fig. 17: Esquema global de una neuroprótesis. Puede observarse la unidad externa y la interna. La unidad externa manda los datos a la unidad interna, la cual se encuentra en contacto directo con el electrodo.

La presencia de una circuitería de realimentación, que en nuestro caso particular se trata de una circuitería de registro, nos permite poder distinguir dos grandes bloques de neuroprótesis: neuroprótesis de lazo abierto y neuroprótesis de lazo cerrado. Las neuroprótesis de lazo abierto (sin circuitería de registro) prescinden de señales neurales resultantes de la contracción de los músculos estimulados y su activación depende exclusivamente de un patrón previamente fijado. Normalmente este patrón se obtiene registrando la actividad muscular de personas sanas. En general, este sistema es poco eficiente puesto que no tiene en cuenta las características específicas del paciente y las condiciones de cada momento.

En el caso de los sistemas de lazo cerrado, existe un control de la generación del estímulo en función del efecto producido. Dicho control se basa en señales que pueden provenir de sensores externos que registran o miden diferentes parámetros, dependiendo de la aplicación particular (ángulos, fuerzas...). Otra posibilidad es el uso de los propios sensores de que dispone nuestro organismo. Nuestro cuerpo está lleno de sensores que mandan la información al sistema central, mediante señales nerviosas. Para aprovechar esta información, es necesario registrar la actividad neural. En todos los casos, las señales son procesadas por la neuroprótesis, la cual, en función de los datos obtenidos, genera un estímulo u otro.

A lo largo de esta tesis nos vamos a centrar exclusivamente en neuroprótesis de lazo abierto, es decir, prescindiremos de la circuitería de registro y nos ocuparemos de los

denominados estimuladores. En función de la estructura electrónica con que están implementados, los estimuladores eléctricos se pueden clasificar en:

- **Sistemas externos invasivos:** Están formados por una circuitería externa, no implantable, que genera el estímulo nervioso que se aplicará mediante el uso de hilos o agujas que penetran la piel. Este tipo de estimulador se usa mucho a nivel de prueba.
- **Sistemas externos no invasivos:** En este caso, tanto el propio circuito eléctrico como los electrodos son completamente externos y el estímulo se aplica mediante electrodos superficiales dispuestos sobre la piel. Por lo tanto, no se les puede considerar neuroprótesis puesto que la señal no se aplica sobre nervios pero se han citado puesto que son un grupo importante dentro de la clasificación de sistemas estimuladores eléctricos. Un ejemplo claro es la terapia electroconvulsiva de shock.
- **Sistemas acoplados transcutáneamente:** En este caso el sistema se compone de una circuitería externa y una interna o implantable que es la encargada de suministrar la señal a los electrodos. La circuitería externa, mediante un enlace inductivo, transmite al circuito implantado tanto la energía como la información necesaria para que este genere la señal de estimulación.
- **Sistemas completamente implantables:** A diferencia del sistema anterior, únicamente se dispone de un bloque implantable, el cual, posee baterías y toda la información para generar la señal de estimulación.

1.2.2 Electrodo: Interfase metal-líquido

El electrodo es la interfase entre el sistema electrónico y el sistema físico (nervio o músculo) que nos permite registrar y aplicar un estímulo eléctrico sobre un nervio para, de esta forma, generar un potencial de acción. Dentro del cuerpo humano, el electrodo es un elemento extraño al medio y, ha de cumplir ciertos requisitos para, de esta forma, evitar el rechazo. Estos requisitos pueden resumirse en: biocompatibilidad química, biocompatibilidad mecánica y biocompatibilidad geométrica.

El electrodo se debe diseñar con unos materiales de forma que sean lo más inertes posibles. Eso significa que, puesto que se van a producir reacciones químicas en sus proximidades, interesa que el electrodo no se deteriore, ya que liberaría sustancias tóxicas al medio que pueden producir degradación del tejido. En el caso de que se espere el deterioro del electrodo, interesa que las sustancias liberadas sean lo más inertes posibles. Normalmente se utiliza el platino o iridio como material para la fabricación de los electrodos y el soporte suele ser teflón o siliconas.

La biocompatibilidad mecánica que se puede exigir a un electrodo depende principalmente de las propiedades mecánicas del tejido que lo rodea. Idealmente, cualquier dispositivo implantable debería tener propiedades muy similares al tejido que sustituye o en el que está implantado. Por ejemplo, tanto los nervios periféricos como los músculos están sujetos a un amplio rango de movilidad. Esto implica que cualquier electrodo que se encuentre próximo debe ser lo más flexible posible.

Por último, la biocompatibilidad geométrica implica la necesidad de un implante pequeño, excepto cuando se prevee un crecimiento del tejido.

Existen muy diversas configuraciones de electrodos. En función de cual sea la estructura a estimular distinguimos electrodos neurales (dispuestos sobre nervios) o electrodos

musculares. Dependiendo del número de contactos metálicos de que disponga el electrodo podemos clasificarlos en:

- Electrodo monopolar: Disponen de un único contacto (cátodo) próximo al nervio, a través del cual se suministra la señal de estimulación.
- Electrodo bipolar: Disponen de dos contactos, denominados ánodo y cátodo. La corriente se suministra a través del ánodo y se recoge en el cátodo.
- Electrodo tripolar: Están formados por dos ánodos y un cátodo central. Los dos ánodos son los encargados de suministrar la corriente que es recogida por el cátodo.

A partir de ahora nos centraremos en los electrodos neurales. A su vez, estos se pueden dividir en electrodos intraneurales y extraneurales. Como la misma palabra indica, los electrodos intraneurales se disponen dentro del propio nervio, mientras que los extraneurales se sitúan alrededor del nervio. Dada su disposición, normalmente el electrodo intraneural es mucho más selectivo ya que se puede situar próximo al haz particular de fibras de un nervio que se desea estimular, pero a su vez es más invasivo.

Los electrodos intraneurales, dependiendo de su disposición a través del nervio, suelen clasificarse en electrodos intrafasciculares y electrodos interfasciculares, en función de que penetren o no el fascículo. La figura 18 muestra un tipo de electrodo intraneural: el denominado electrodo regenerativo. Se puede observar cómo dispone de una serie de agujeros diseñados para permitir el paso de los axones a través de ellos una vez que se han regenerado. De esta forma, tanto la estimulación como el registro de señales se obtiene de un axón en particular.

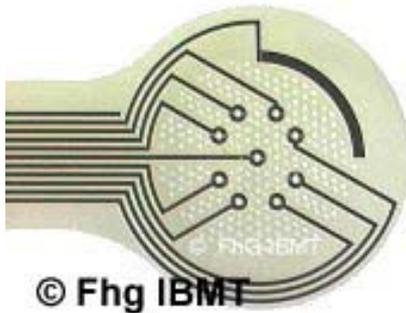


Fig. 18: Electrodo regenerativo. Dispone de agujeros diseñados para permitir el paso de los axones a través de ellos



Fig. 19: Esquema del electrodo tipo hook, no implantable, muy empleado para la identificación de nervios.

Por último citaremos los electrodos extraneurales más empleados. Como ya se ha comentado, son electrodos menos invasivos que los intraneurales ya que se disponen alrededor del nervio. Como ejemplos más significativos podemos nombrar:

- Electrodo tipo hook (Fig. 19): Son electrodos no implantables que se emplean generalmente para la identificación de nervios durante cirugía. Su estructura en forma de gancho les permite levantar y alejar el nervio que van a estimular.
- Electrodo tipo cuff (Fig. 20): Presenta una estructura aislante biocompatible que actúa como soporte de los contactos metálicos. El nervio se envuelve por completo en esta estructura de forma que todos los fascículos que forman el nervio se van a ver sometidos a estimulación. Las dimensiones suelen variar, en función del nervio sobre el que se aplique, entre 1 mm y 16 mm de diámetro con

una longitud en torno a 10 mm. A este tipo de electrodo se le asocia como principal problema una posible compresión del nervio. La figura 21 muestra un esquema de un electrodo cuff de la casa Neurostream [Neurost].

- Electrodo spiral cuff (Fig. 21): Son electrodo cuff que disponen de una sección transversal en forma de espiral. A diferencia de los electrodo cuff, al situarlos sobre el nervio, se enrollan y se ajustan su diámetro. Por lo tanto, de esta forma desaparece el principal inconveniente que poseen los electrodo tipo cuff.

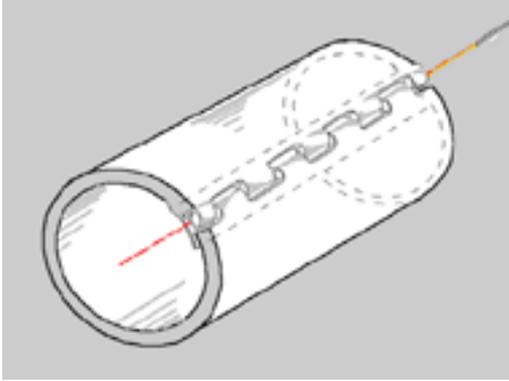


Fig. 20: Esquema de un electrodo cuff. Se dispone enrollado sobre el nervio.



Fig. 21: Electrodo spiral cuff. Se puede observar cómo es semejante al electrodo cuff pero, dispone de una sección en espiral.

Dependiendo de la aplicación particular se pueden diseñar diversas configuraciones de electrodo que se adapten a una determinada geometría. Así, las figuras 22 y 23 muestran dos tipos de electrodo utilizados por el sistema *Finetech*, que es uno de los sistemas comerciales de estimulación de raíces sacras para el control de la vejiga en lesionados medulares. La figura 22 corresponde al electrodo denominado book. Puede considerarse una modificación del electrodo cuff. Dispone de una estructura rectangular aislante, la cual contiene los contactos metálicos. El nervio se sitúa dentro de dicha estructura. En el caso de los electrodo denominados extradurales (Fig. 23), el nervio se encuentra al lado del electrodo y, por lo tanto, no está envuelto por él



Fig. 22: Electrodo intradurales, también denominados book, empleados por el estimulador *Brindley-Finetech*.



Fig. 23: Electrodo extradurales empleados por el estimulador *Brindley-Finetech*

Como se ha comentado, el electrodo está formado por un material conductor (normalmente platino). Tanto en el electrodo como en toda la circuitería asociada, la

carga viene dada por electrones. Sin embargo, en el medio biológico la carga viene dada por iones. Por lo tanto, la aplicación de un estímulo eléctrico va a originar, en las proximidades del electrodo, una conversión de corriente eléctrica a iones [Merr98].

Cuando no estamos aplicando ningún estímulo sobre el electrodo, por el hecho de tener un metal en contacto con iones (Na^+ , K^+ entre otros), las propiedades de la superficie del electrodo y la composición iónica de la solución afectan a las condiciones del equilibrio. El resultado de todo este proceso es una distribución de carga negativa a lo largo del electrodo y una distribución de carga positiva sobre el electrolito próximo al electrodo (Fig. 24). Esta distribución de carga que ocurre en las proximidades del electrodo puede verse como un condensador, denominado capacidad de doble capa.

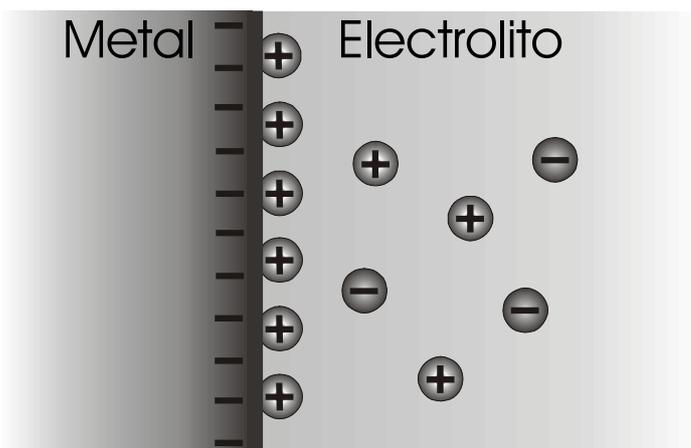


Fig. 24: Interfase electrodo electrolito. El disponer de un metal en contacto con iones genera una distribución de la carga que puede verse como un condensador.

Cuando se estimula eléctricamente, se produce una transferencia de carga de la superficie del electrodo al electrolito. Esta transferencia de carga se puede originar mediante dos procesos diferentes en la interfase electrodo electrolito denominados mecanismo capacitivo y mecanismo faradaico.

El mecanismo capacitivo se basa en una atracción repulsión de los iones del fluido que rodea al tejido, como respuesta a los cambios de carga que se originan en la superficie del electrodo. Por lo tanto, no hay una transferencia neta de carga al electrolito y no se producen reacciones químicas que puedan dañar el electrodo o tejido.

A partir de aproximadamente $20 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ no toda la carga que se inyecta en la interfase se debe a procesos capacitivos [Merr98]. Los procesos faradaicos comienzan en el momento en el que se produce un paso neto de electrones y, viene acompañado por procesos de reducción o oxidación en el electrolito, los cuales pueden originar a su vez nuevas reacciones químicas. En general, conviene evitar todo proceso de este tipo, siempre que sea posible. Se caracterizan por ser, en general, más lentos que los capacitivos puesto que estos últimos sólo implican atracción o repulsión electrostática, mientras que los faradaicos implican una difusión de partículas.

La existencia de estos dos procesos hace que el sistema electrodo electrolito pueda modelarse eléctricamente como una capacidad (C_{dl}), correspondiente a la capacidad de

doble capa, y una resistencia en paralelo (R), denominada impedancia faradaica. A su vez, además de los elementos generados por la interfase, se ha de tener en cuenta la resistencia de la solución electrolítica, también denominada resistencia de acceso (R_{acces}), y que viene dispuesta en serie con el RC previamente descrito. La figura 27 muestra el circuito equivalente completo. Los valores de R y C dependerán de la geometría en particular de cada electrodo, pudiendo variar, en el caso del condensador C , desde varios microfaradios a picofaradios. En el caso de los electrodos empleados en nuestro sistema de estimulación (electrodos tipo extradural), la resistencia R adquiere unos valores del orden de $1\text{ M}\Omega$, el condensador C_{dl} vale en torno a $4\ \mu\text{F}$ y la resistencia de acceso R_{acces} es menor de $400\ \Omega$.

Una segunda aproximación a este modelo (Fig. 25) sustituye la impedancia faradaica por una resistencia en serie con un condensador que toman unos valores de forma que la constante de tiempo que da su producto ($R*C$) coincida con el tiempo requerido por las partículas para difundirse de la superficie del electrodo.

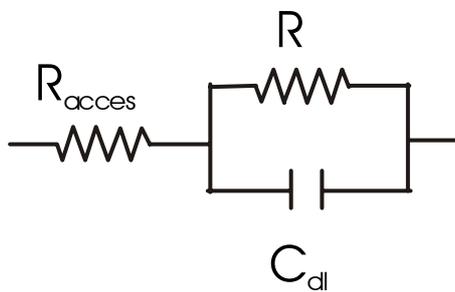


Fig. 25: Esquema equivalente del sistema electrodo electrolito.

Los procesos faradaicos se dividen en reversibles e irreversibles, dependiendo de que las oxidaciones y reducciones introduzcan nuevas especies en el tejido. Los procesos reversibles dan lugar a especies que se quedan adheridas a la superficie del electrodo o próximas y no dan lugar a nuevas especies en el volumen de la solución. Se caracterizan porque se produce la reacción contraria simplemente haciendo pasar una corriente inversa a la que lo originó.

En el caso de las reacciones irreversibles, aparecen especies que no permanecen adheridas al electrodo (se difunden por el tejido o medio biológico), con lo cual, al escapar estos elementos, la reacción deja de ser reversible. Algunas de estas reacciones dan lugar a procesos de corrosión del metal, con el consiguiente peligro de desaparición del propio electrodo. La alteración de la composición química de la solución puede dar lugar a variaciones del pH o la aparición de productos tóxicos.

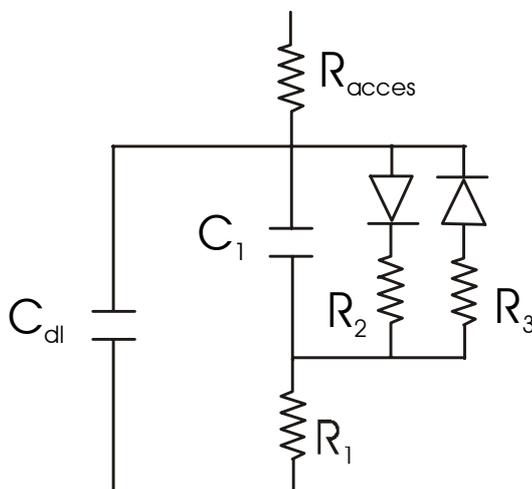


Fig. 26: Modelado de la interfase electrodo electrolito. La impedancia faradaica se ha sustituido por varias ramas formadas por una resistencia y un diodo.

Teniendo en cuenta esta clasificación de los procesos faradaicos, es posible generar un modelo electrónico de la interfase electrodo electrolito en el cual se refleje su existencia. Así, la figura 26 muestra un modelo más exacto. Puede observarse cómo la impedancia faradaica se ha sustituido por varias ramas en paralelo. La resistencia R_1 y el condensador C_1 modelan los procesos faradaicos reversibles y las ramas correspondientes a las resistencias R_2 , R_3 y los diodos modelan los procesos faradaicos irreversibles que se producen a partir de un cierto umbral de tensión (umbral de conducción del diodo), existiendo una rama por cada proceso.

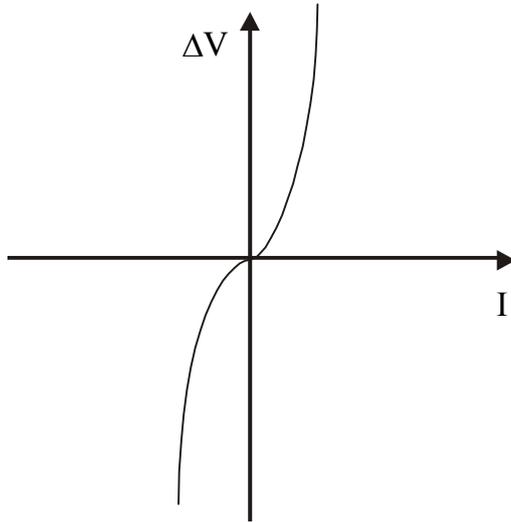


Fig. 27: Característica V-I de un electrodo polarizable. Se observa cómo una pequeña variación de la corriente origina un gran incremento de la tensión.

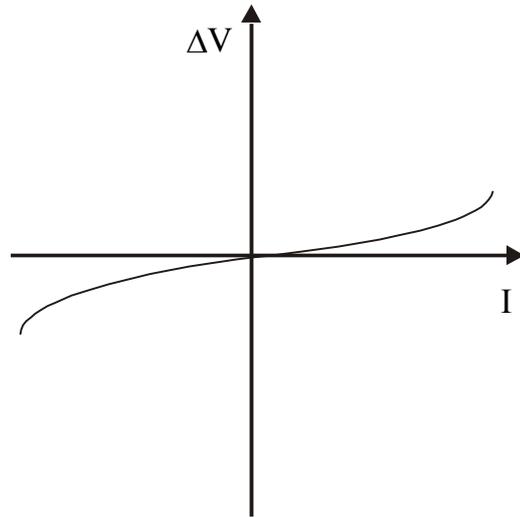


Fig. 28: Característica V-I de un electrodo no polarizable. Se observa cómo una pequeña variación de la corriente origina un incremento pequeño de la tensión.

En función de las características de la interfase electrodo electrolito podemos agrupar los electrodos en polarizables y no polarizables. Se define un electrodo perfectamente polarizable aquel que puede modelarse por el condensador de doble capa en serie con la resistencia de acceso. Por lo tanto, en este modelo, una pequeña corriente origina un gran desplazamiento de tensión en el electrodo. Físicamente este electrodo se caracteriza por poder acomodar una gran inyección de carga en la capacidad de doble capa, sin iniciar procesos faradaicos (Fig. 27). Por lo tanto, no hay una transferencia real de carga entre electrodo-electrolito y la corriente se debe exclusivamente a una redistribución de carga.

En el caso del electrodo no polarizable, cualquier inyección de carga va a producir la generación de procesos faradaicos. La capacidad de doble capa no almacena gran cantidad de carga y por lo tanto, el comportamiento del electrodo puede modelarse de forma simple como el comportamiento de una resistencia (Fig. 28).

Sin embargo, los electrodos reales no se comportan como electrodos no polarizables o perfectamente polarizables, sino que presentan un comportamiento intermedio entre ambos. En general, los electrodos implementados con metales nobles tienen un comportamiento muy próximo al definido como electrodo perfectamente polarizable. Puesto que al ser metales inertes, no suelen reaccionar químicamente con el electrolito en el que están inmersos.

De lo visto queda clara la necesidad de controlar la carga inyectada. Se puede ver cómo la

generación de estos productos tóxicos, así como las reacciones que degradan el electrodo depende del potencial alcanzado en los extremos del electrodo durante un pulso de estimulación (así como del tiempo de estimulación). Para determinar este potencial límite se hace lo que se denomina voltanometría cíclica. La base de la voltanometría es el control del potencial del electrodo a estudio respecto a un electrodo de referencia. El proceso consiste en hacer un barrido lento del potencial del electrodo a testear y representar la corriente que circula en función de dicho potencial (Fig. 29). Un análisis posterior de esta gráfica determina lo que se denomina la ventana de trabajo. En ella nos aseguramos que no se producen reacciones irreversibles, con lo cual aseguramos una estimulación segura, sin problemas de aparición de sustancias tóxicas o variaciones de pH. El principal problema que se nos puede plantear a la hora de comparar las tensiones así calculadas con las que vamos a aplicar en un pulso de estimulación es que en este caso suponemos que la tensión aplicada es estable, es decir, damos tiempo suficiente para que se produzca la reacción. Sin embargo, en un pulso de estimulación puede que para una tensión a la cual vemos mediante voltanometría que se producen reacciones, en nuestro caso, debido al escaso tiempo del pulso de estimulación, no tengamos esas reacciones.

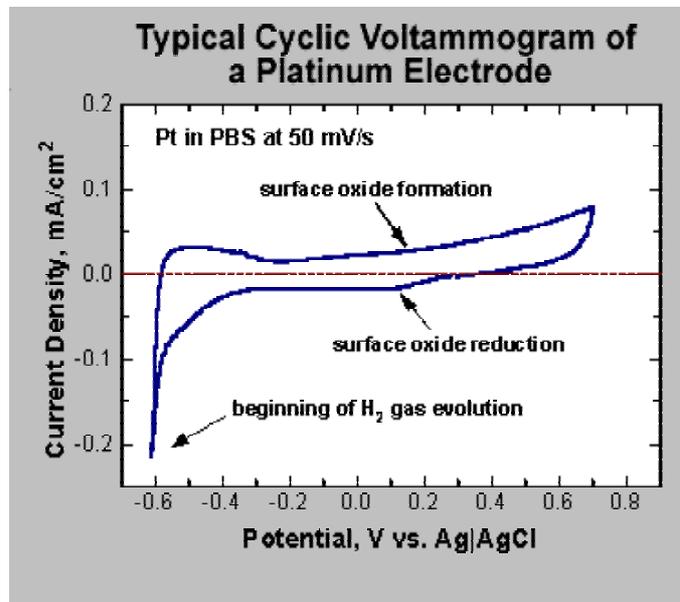


Fig. 29: Voltanometría de un electrodo de platino [Eicl]

Son diversos los factores que pueden modificar nuestra ventana de trabajo. En general, como ya se ha comentado, se ha de trabajar en una zona en la cual la diferencia de tensión alcanzada en los electrodos no origine procesos faradaicos irreversibles. Mientras los procesos que se están generando son exclusivamente capacitivos, la diferencia de tensión en los extremos del electrodo viene dada por:

$$\Delta V = \frac{\Delta Q}{C} \quad (1.4)$$

siendo:

ΔV : Incremento de potencial.

ΔQ : Incremento de carga inyectada.

C : Capacidad de doble capa.

El valor de la capacidad de doble capa de un metal inmerso en una solución acuosa suele tener unos valores en torno a 10 o 20 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$. Por lo tanto, a medida que el área del electrodo es mayor, se produce un incremento de dicha capacidad, lo cual implica que para la misma carga inyectada, la variación de la tensión es menor. De esta forma, electrodos con área relativamente elevada no experimentarán grandes variaciones de tensión, lo cual nos es favorable puesto que hace que sea mayor la carga que podemos inyectar sin llegar a generar procesos faradaicos. Se ha de tener en cuenta que el área real del electrodo suele ser mayor que el área geométrica puesto que la superficie del electrodo suele ser rugosa. El cociente entre ambas áreas es lo que se denomina coeficiente de rugosidad [Brum83].

1.2.3 Señales de estimulación

Tal y como se ha explicado, son muchos los criterios que se han de tener en cuenta a la hora de elegir la señal de estimulación que se va a emplear. En general, el estímulo eléctrico ha de tener unos parámetros que nos proporcionen una estimulación segura, que no genera daño sobre el tejido, y a su vez funcional, es decir, ha de ser capaz de producir excitación, y por lo tanto, el movimiento o función deseada.

En el caso de la estimulación neural, la señal ha de ser capaz, por un lado de generar un potencial de acción y, por otro lado, ha de ser capaz de mantener una contracción sobre el músculo. Ya se vio en el siglo XIX cómo la excitación se origina mediante la aplicación de señales eléctricas pulsadas y no continuas. A su vez, se observó como es necesario disponer de un tren de señales para mantener una contracción muscular. Estas premisas dan lugar a que un proceso convencional de estimulación esté constituido por un tren de pulsos.

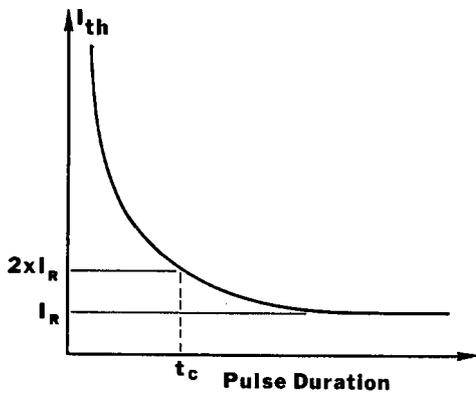


Fig. 30: Curva strength-duration. Representa la corriente mínima necesaria para iniciar un potencial de acción, en función del ancho del pulso.

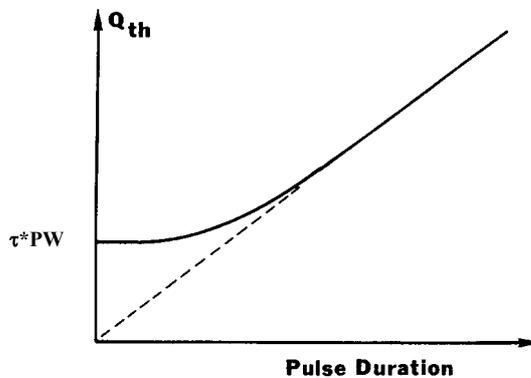


Fig. 31: Carga inyectada para producir un potencial de acción en función del ancho de pulso.

Si nos centramos exclusivamente en la generación del potencial de acción sobre la fibra, podemos definir la relación entre la amplitud y el ancho del pulso de estimulación que nos va a producir un potencial de acción. Son muchos los estudios que se han realizado en este tópico, tanto a nivel de simulación como a nivel experimental. Como resultado se obtiene lo que se denomina la curva de *strength-duration*. Esta curva nos indica, para un pulso de corriente aplicado sobre un electrodo y una fibra nerviosa, el valor necesario de amplitud mínima (I_{th}) para cada ancho de pulso (PW), de forma que se genera excitación nerviosa (Fig. 30).

Puede observarse cómo a medida que se disminuye el ancho del pulso es necesario una mayor amplitud. Se define la corriente rheobase (I_R) como aquella corriente mínima que produce estimulación, usando un pulso de duración infinita. Los valores experimentales de esta gráfica se pueden ajustar mediante la ecuación matemática siguiente:

$$I_{th} = \frac{I_R}{1 - \exp\left(\frac{-PW}{\tau}\right)} \quad (1.4)$$

donde τ representa la constante de tiempo del axón, que ajusta el comportamiento temporal de la exponencial .

En la práctica es difícil realizar la medida de esta corriente puesto que la membrana tiende a acomodarse a los campos eléctricos aplicados. La figura 31 muestra la carga inyectada en cada pulso. Como era de esperar viendo la gráfica de la corriente, la carga necesaria para producir la estimulación no es constante y, a medida que aumenta el ancho del pulso, el valor de la carga inyectada se aproxima a una asíntota que crece linealmente con el valor del ancho del pulso. Por el contrario, una disminución del pulso hace que la carga inyectada se aproxime a un valor de $\tau \cdot PW$. La expresión de la ecuación 1.5 muestra un ajuste de la gráfica:

$$Q_{th} = \frac{(PW) I_R}{1 - \exp\left(\frac{-PW}{\tau}\right)} \quad (1.5)$$

Una vez generado el potencial de acción, este se desplazará a lo largo del nervio y producirá sobre el músculo una contracción. En función del nivel de fuerza que queremos obtener en el músculo, será necesario controlar la frecuencia del tren de pulsos. A su vez, se ha de tener en cuenta a la hora de seleccionar la frecuencia diversos factores como son la respuesta del nervio (existe un periodo refractario durante el cual la membrana nerviosa no responde a ninguna estimulación), la respuesta de la unión neuromuscular y el comportamiento del electrodo.

Cada pulso, en función de su duración y amplitud, inyecta una determinada cantidad de carga al sistema electrodo-electrolito. Dependiendo de la capacidad de doble capa y de la carga inyectada, durante la estimulación se produce un incremento de la tensión en el sistema electrodo electrolito y, dependiendo del valor al que llegue, puede producirse reacciones irreversibles que generan productos tóxicos y dañan tanto el tejido como el electrodo.

Si la señal de estimulación es monofásica (pulsos sin recuperación de carga), cada pulso origina un incremento de la tensión de la interfase, la cual únicamente puede descargarse parcialmente entre pulso y pulso. En consecuencia, dependiendo de la frecuencia de los pulsos de estimulación y de la constante de descarga de la interfase, una estimulación continuada puede hacer que el potencial del electrodo se sitúe en la zona donde las reacciones faradaicas irreversibles se producen, originando dañado del electrodo y tejido.

Lilly demostró en 1955 [Lil55] cómo el uso de las denominadas señales de Lilly (señales con recuperación de carga, también denominadas bifásicas) para la estimulación del cerebro, a diferencia del uso de señales monofásicas, no daña el tejido cerebral (Fig. 32). Su razonamiento se basó en la igualdad de las dos señales (estimulación y recuperación de carga). Sin embargo, el hecho primordial que facilita que no exista dañado se debe, no a la simetría del pulso sino a la recuperación completa de la carga inyectada [Donal86a-b]. Como veremos, existen distintos métodos para realizar la recuperación de la carga.

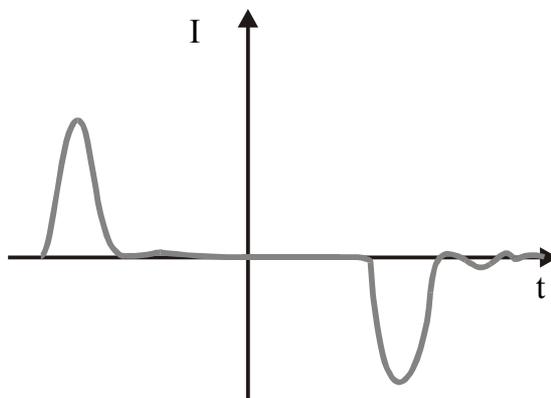


Fig. 32: Señales bifásicas balanceadas (tipo Lilly)

Ahora bien, el control de dicha carga se facilita mucho realizando una estimulación en corriente puesto que, a diferencia de la estimulación en tensión, la carga introducida pasa a ser independiente de la impedancia y vendrá dada exclusivamente por el producto de la corriente y el tiempo del pulso de estimulación.

Una posibilidad es el uso del propio condensador del electrodo, permitiéndole la descarga a través de la resistencia de salida del circuito de estimulación. En este caso el electrodo ha de ser polarizable, es decir, como ya se ha visto, su modelo debe responder a una capacidad. Por lo tanto, en este tipo de electrodo, cuando se produce el pulso de estimulación no hay en ningún caso una transferencia de electrones entre el electrodo y el electrolito. La velocidad de recuperación de carga, y por lo tanto, la frecuencia máxima de la señal de estimulación, viene condicionada por la capacidad del propio electrodo.

Un método sencillo es la recuperación pasiva mediante el uso de un condensador dispuesto en serie con el electrodo [Mort81]. Este condensador se irá cargando a medida que pase la corriente a través de él. Una vez que el pulso de estimulación ha finalizado, la carga que se ha inyectado ha quedado almacenada en el condensador de acoplo (Fig. 33). El siguiente paso consiste en la eliminación de dicha carga vía un interruptor. Por lo tanto, durante el periodo que existe entre pulso y pulso se procede a la descarga de dicho condensador.

A la hora de elegir este condensador se ha de tener en cuenta que, a medida que pase corriente por él, irá adquiriendo una diferencia de tensión entre sus extremos y, la fuente ha de ser capaz de suministrar esa tensión. Por otro lado, este condensador ha de ser capaz de almacenar la máxima carga que se quiera inyectar (Q_{Pmax}). Por lo tanto, el valor mínimo será:

$$C > \frac{Q_{Pmax}}{V_{max}}$$

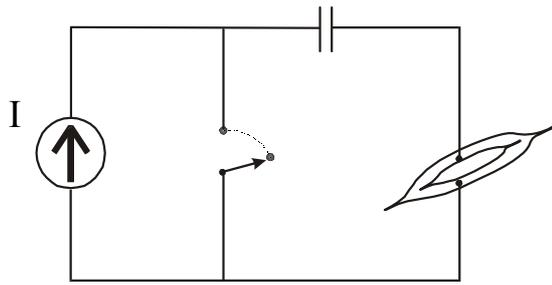


Fig. 33: Generación de un pulso con recuperación pasiva de carga

Por último, es posible generar lo que se denomina una recuperación activa de la carga. Para ello se ha de disponer de una circuitería que implemente y controle la forma de la señal de recuperación (incluyendo amplitud y duración). Dependiendo de la aplicación en particular de la estimulación, muchas veces es necesario controlar el pulso de recuperación ya que, además de realizar la misión de recuperación de carga, es capaz de producir a su vez una estimulación.

En todos los casos interesa siempre realizar la recuperación lo antes posible para evitar que los productos generados no se difundan y alejen de las proximidades del electrodo. De esta forma, el uso de señales bifásicas permite:

- Revertir las reacciones químicas que pueden causar un daño del electrodo o tejido.
- Mantener el potencial del electrodo fijo a lo que se denomina potencial de reposo.

Sin embargo, es posible que el pulso de recuperación origine un desplazamiento del potencial del electrodo si se han producido durante la fase de estimulación reacciones faradaicas que han originado la pérdida de carga. La solución es la generación de las señales bifásicas no balanceadas en carga. En este caso, la recuperación de la carga se finaliza en el momento en el que el electrodo llega a su potencial de equilibrio.

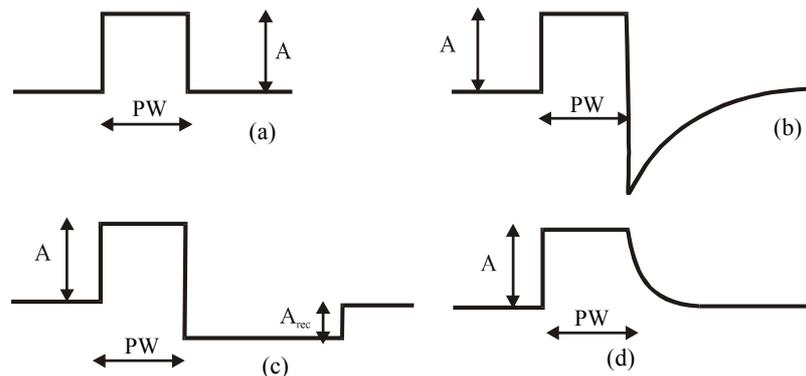


Fig. 34: Muestra de diversas señales de estimulación. (a): Señal monofásica. (b): Señal bifásica con recuperación de carga pasiva. (c): Señal bifásica con recuperación de carga activa y sin retardo entre pulso de excitación y pulso de recuperación. (d): Señal trapezoidal.

A partir de estas señales, dependiendo de las necesidades particulares de cada estimulación, es posible generar nuevas formas de señal. Así, por ejemplo, muchas veces es necesario suavizar el cese del pulso de estimulación (añadiendo una bajada exponencial) para evitar una posible generación de un potencial de acción justo al finalizar la señal. De

esta forma se genera la señal denominada trapezoidal. La figura 34 muestra un resumen de las principales señales de estimulación usadas.

1.3 EL SISTEMA URINARIO: ANATOMÍA, PATOLOGÍAS Y TERAPIAS

1.3.1 Anatomía y conexiones nerviosas del sistema urinario

El sistema urinario está constituido principalmente por la vejiga y una serie de conductos que la comunican con el exterior (Fig. 35). La vejiga es una cámara de músculo liso compuesta por el cuerpo, que es la parte principal donde se acumula la orina, y el cuello, que es una extensión acanalada que la conecta con la uretra.

El músculo liso de la vejiga se le conoce como músculo detrusor y sus fibras se extienden en todas las direcciones. Cuando se contrae, se produce un incremento de presión en la vejiga y, de esta forma, provoca su vaciamiento. La vejiga está conectada con el exterior mediante un conducto denominado uretra. La uretra finaliza en un músculo de control voluntario denominado esfínter externo. A diferencia del músculo de la vejiga, se caracteriza por ser un músculo estriado. Se encuentra bajo el control voluntario del sistema nervioso y se puede usar para evitar la micción, incluso cuando los controles involuntarios intentan vaciar la vejiga.

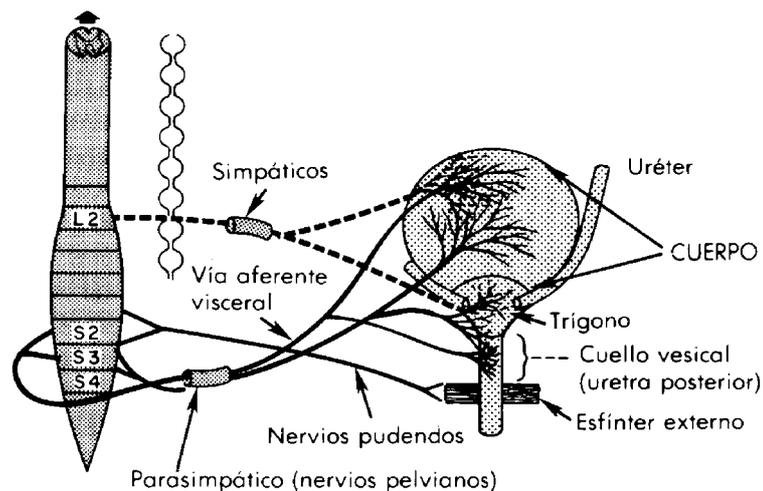


Fig. 35: En este esquema se puede observar la vejiga y el esfínter (miembros responsables de la micción), así como los nervios que enervan estos dos órganos.

Son diversas las regiones del sistema central, periférico y autónomo que están de alguna manera involucradas en el funcionamiento del sistema urinario [VanKer93a]. Podemos citar:

- Corteza cerebral: Dentro de la corteza existen dos áreas que son las responsables del control voluntario de la vejiga. Estos centros encefálicos se encargan de controlar el denominado reflejo miccional, inhibiéndolo o facilitándolo.
- Ganglio basal: Forma parte de la sustancia gris del cerebro y es el encargado de la supresión de las contracciones reflejas de la vejiga.
- Sistema límbico del encéfalo: Está formado por una serie de estructuras, dispuestas en el encéfalo, que se encargan del control del comportamiento así como del control

de condiciones internas del cuerpo (temperatura y peso corporal, impulsos para comer y beber...). A nivel del aparato urinario, una estimulación de esta área origina una alteración de la función refleja de la vejiga.

- Cerebelo: Se encarga del control de la actividad del músculo del esfínter y de la musculatura del suelo pélvico.
- Fibras eferentes (motoras) y aferentes (sensitivas) que circulan a lo largo de la columna vertebral y llevan señales entre la pared de la vejiga y el esfínter al cerebro.
- Conus medularis: Contiene los denominados núcleos que enervan el músculo detrusor de la vejiga y el esfínter. Se denomina núcleo a un conjunto de células nerviosas, dispuestas en la sustancia gris de la médula ósea, que tienen una importante significación funcional. Los axones de estas células nerviosas se encuentran distribuidos a lo largo de las raíces sacras S2, S3 y S4, así como eventualmente S5.

Van Kerrebroeck muestra una agrupación de todas las estructuras anteriores, realizada por Bradley, y distingue dentro del sistema nervioso encargado de controlar la micción cuatro circuitos:

- El primer circuito se encuentra formado por todas las conexiones del cerebro y, por tanto, es el encargado del control voluntario y, en particular, del control del acto reflejo.
- El segundo circuito está formado por las terminaciones nerviosas sensitivas y motoras que van desde las neuronas, sensitivas y motoras, que controlan el músculo detrusor, al tallo encefálico (porción que conecta el encéfalo con la médula). Este circuito parte del denominado núcleo detrusor de la sustancia gris de la médula. Es el encargado de asegurar un completo vaciado voluntario de la vejiga. Por lo tanto, un fallo en este circuito origina retención urinaria.
- El tercer circuito está formado por las células nerviosas que constituyen el denominado núcleo o columna pudenda de la sustancia gris de la médula y su sinapsis con los axones aferentes (llevan información sensitiva) del músculo detrusor de la pared de la vejiga. Este circuito es el encargado de la coordinación entre la contracción de la vejiga y la relajación del esfínter, mediante la inhibición de las neuronas motoras que enervan el esfínter. Sin embargo, este efecto inhibitorio puede ser eliminado por el cerebro.
- Por último, el cuarto grupo está formado por las células nerviosas motoras que van desde la corteza cerebral hasta el núcleo pudendo. Por lo tanto, es el encargado del control voluntario del esfínter. A su vez, en este circuito se engloban nervios que son los responsables de mantener la tonicidad del esfínter durante el sueño.

Una vez visto las conexiones nerviosas que rigen la micción podemos pasar a escribir más en detalle su funcionamiento. Dentro del funcionamiento de la vejiga es muy importante lo que se denomina el *reflejo miccional*. A medida que la vejiga se va llenando aparecen contracciones originadas por el aumento de la presión sobre las paredes. Este aumento de la presión se transmite, mediante las fibras sensitivas situadas en los nervios pelvianos, hacia el núcleo del detrusor situado en la sustancia gris de la médula ósea y, como respuesta no voluntaria, se transmite a través de las fibras parasimpáticas de los nervios pelvianos una señal que origina una mayor presión sobre la vejiga. Por lo tanto, una vez que se genera el reflejo miccional, es autorregenerativo. Una vez que se ha producido y ha llegado a ser suficientemente intenso, se produce otro

reflejo que atraviesa el nervio pudiendo hasta el esfínter externo y lo inhibe, facilitando así la micción. Si la inhibición es más intensa que las señales voluntarias de constricción del cerebro, se produce la micción.

Por lo tanto, el reflejo miccional es algo completamente automático pero puede ser inhibido o facilitado por el cerebro. De esta forma, el control final sobre la vejiga se encuentra en el encéfalo, el cual se encarga de :

- Mantener el reflejo miccional parcialmente inhibido, excepto cuando se desea la micción.
- Evita la micción, incluso si ocurre un reflejo miccional, mediante la contracción del esfínter externo.
- Cuando se desea orinar facilita el comienzo del acto reflejo e inhiben la contracción del esfínter externo.

1.3.2 Patologías del sistema urinario

Cualquier lesión o daño de fibras nerviosas que enervan el sistema urinario causa una anomalía en el proceso de la micción. En función de dónde se produzca la lesión que nervios queden dañados, se pueden distinguir dos tipos de vejigas: vejiga atónica (areflexia o hyporeflexia) y vejiga automática (hyperreflexia).

La vejiga atónica se caracteriza por una destrucción de las fibras sensitivas que se dirigen desde la vejiga a la médula espinal. Por lo tanto, se pierde el reflejo miccional y la sensación de llenado.

La vejiga automática se caracteriza por mantener intacto el reflejo miccional mientras que pierde el control del encéfalo. Se produce al lesionar la médula por encima de la región sacra, pero quedando intactos los segmentos sacros. En consecuencia, da lugar a contracciones involuntarias de la vejiga que no pueden ser suprimidas y originan un incremento en la presión vesical.

A su vez, esta clasificación se puede completar añadiendo la patología del esfínter. De esta forma, se puede hablar de:

- Hiperreflexia acompañada de esfínter coordinado: En este caso la compresión de la vejiga viene acompañada de una relajación del esfínter, que no puede contraerse de forma voluntaria. En consecuencia, el paciente es incontinente.
- Hiperreflexia con disinergia: A la vez que se produce la contracción de la vejiga, se origina una contracción en el esfínter, que normalmente viene originada por estimulación de terminaciones nerviosas aferentes (sensitivas) debidas normalmente a infecciones nerviosas.
- Arreflexia con esfínter coordinado: En este caso, el vaciado puede realizarse mediante el uso de presiones abdominales ya que el esfínter no se encuentra contraído.
- Arreflexia con esfínter no relajado: Se caracteriza por presentar una contracción del esfínter que dificulta la micción.

1.3.3 Posibles terapias para el control de la micción

Cuando se ha producido una lesión medular son diversos los problemas, a nivel del sistema urinario, que pueden aparecer. Un control de la micción implica tanto un control del almacenamiento de la orina como un control de su vaciado.

La expulsión de la orina se puede solucionar mediante el incremento de la presión intravesical o bien mediante la generación de contracciones sobre la pared de la vejiga. Son diversas las técnicas utilizadas hasta ahora [VanKer93b] y entre ellas se puede destacar :

- **Compresión externa:** En este caso el vaciamiento se produce mediante aplicación externa de presión sobre la vejiga. Sin embargo, en ningún momento se controla el esfínter, con lo cual, se pueden originar presiones muy elevadas en la vejiga que den lugar a ascensión del flujo hacia los riñones.
- **Estimulación manual para generar una contracción refleja:** Es posible producir una contracción refleja mediante la estimulación manual de zonas de piel sacras y lumbares determinadas que constituyen lo que se denomina dermatomas. Un dermatoma no es más que un campo segmentario de la piel que se encuentra enervado sensitivamente por un determinado nervio. Cada nervio espinal proporciona enervación a uno determinado. Sin embargo, de la misma forma que en el caso anterior, existe el problema del control del esfínter que puede dar lugar a la generación de presiones elevadas en la vejiga.
- **Aplicación de fármacos:** Se pueden aplicar fármacos que den lugar a un incremento de la presión vesical. Sin embargo, es una técnica que actualmente no está en uso puesto que no son capaces de generar una evacuación completa de la orina.

Muchas veces el vaciamiento se ve favorecido mediante la disminución de la resistencia que opone el esfínter externo. Para ello se puede practicar:

- **Incisión del cuello de la vejiga:** La incisión se ha practicado para facilitar la salida de la orina de la vejiga. Es una técnica que no ha originado grandes beneficios y da lugar a incontinencia.
- **Sphincterotomy:** Consiste en la destrucción del esfínter y da lugar a la necesidad continua de una sonda puesto que origina una incontinencia permanente.
- Otra posibilidad es el uso de fármacos que producen una relajación de los esfínteres.

Por otro lado, se ha comentado cómo, aparte del vaciado de la vejiga, puede ser necesario, en función de la patología que presente el paciente, ser capaces de generar continencia. En este caso, a diferencia del anterior, será necesario inhibir las contracciones de la vejiga o bien, incrementar su capacidad. De nuevo los métodos empleados son variados y entre ellos se pueden destacar:

- **Uso de medicamentos que actúan directamente sobre la pared de la vejiga.** Sin embargo, se ha visto cómo estos medicamentos producen problemas sobre la visión ya que bloquean el músculo ciliar de los ojos.
- **Incremento de la pared de la vejiga mediante operación quirúrgica.** Sin embargo, este aumento suele generar problemas en el vaciado y no se tiene suficiente información sobre los efectos a largo término.

- Incremento de la resistencia del esfínter mediante el uso de medicamentos. Ocasionalmente se han probado diversos fármacos pero no se ha conseguido obtener resultados aceptables.
- Intervención quirúrgica para generar un esfínter artificial. El principal problema que se plantea en este caso es que se requiere que la vejiga tenga una capacidad suficiente para almacenar la orina.

En consecuencia, puede concluirse diciendo que todas las técnicas presentadas hasta ahora para producir continencia o vaciado de la vejiga son insuficientes y no son capaces de obtener unos resultados satisfactorios a largo plazo. Como solución se ha recurrido a estimulación eléctrica.

1.4. CONTROL DE LA MICCIÓN EN LESIONADOS MEDULARES MEDIANTE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

La lesión en la médula espinal altera en mayor o menor grado el control de todos los músculos y órganos que se encuentran gobernados por nervios, cuyo origen en la médula está por debajo de la zona lesionada. Esta falta “voluntaria” de control se traduce, entre otros efectos, en retención o incontinencia, tanto de la orina como del contenido fecal del colon, así como imposibilidad de erección. Mediante la estimulación eléctrica se pretende tener un control, tanto sobre la vejiga como sobre el esfínter, de forma que se pueda contraer la vejiga y relajar a la vez el esfínter, favoreciendo una correcta micción. De esta forma se evita la disinergia (contracción simultánea de vejiga y esfínter).

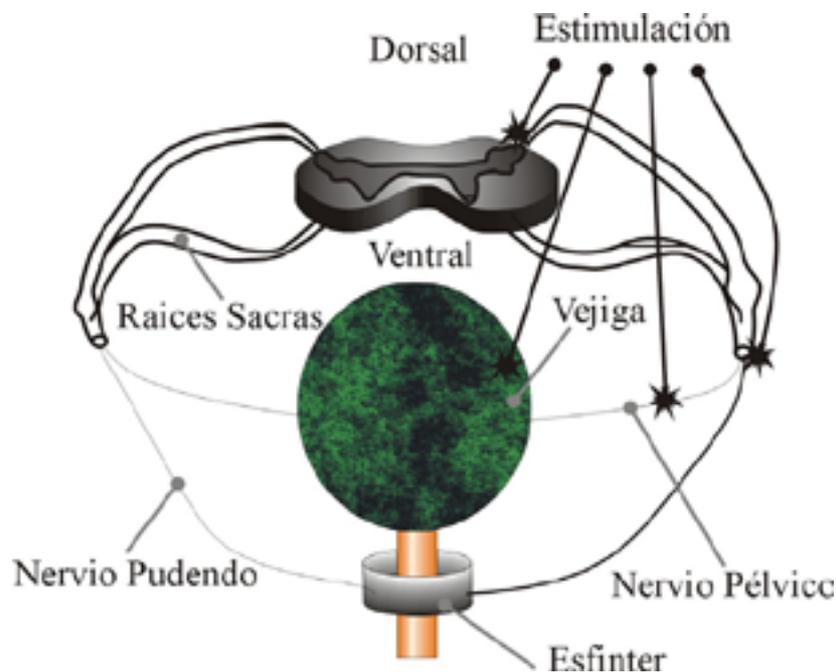


Fig. 36: Zonas posibles donde es posible estimular eléctricamente para conseguir un control de la micción

Se ha visto cómo es posible controlar de forma voluntaria y “externa” tanto la incontinencia como la micción mediante estimulación eléctrica del músculo de la vejiga

(detrusor) o de sus nervios motores. Existen diferentes zonas (Fig. 36) en las que se puede producir una estimulación que origine la contracción del detrusor:

- Las paredes de la vejiga.
- Los nervios pélvicos (nervio pudental).
- La columna vertebral.
- Las raíces sacras.

A su vez, además del lugar de disposición de los electrodos, las formas de actuar pueden ser diferentes, en función de la patología que presente cada paciente:

- Se puede estimular los nervios eferentes o motores, para así generar un vaciado de la vejiga o bien continencia, mediante el incremento de la capacidad de la vejiga o el control del esfínter si se cortan las raíces posteriores (de esta forma se elimina la contracción refleja) [Brind86].
- Se puede tratar de estimular los nervios sensitivos o aferentes para producir de esta forma una respuesta de los nervios motores, mediante la activación del acto reflejo, y generar el vaciado de la vejiga.
- Se puede emplear la técnica de neuromodulación, también denominada marcapasos urinario. En este caso, una estimulación continuada de los nervios pélvicos permite controlar problemas, tanto de micción como incontinencia. [Smid86].
- Actualmente se están haciendo estudios para inhibir el acto reflejo mediante el registro de la contracción [Sinkj00] y la aplicación de un estímulo sobre el nervio penil que evite dicho reflejo [Dalm00].

1.4.1 Estimulación sobre las paredes de la vejiga

La estimulación directa sobre las paredes de la vejiga es una opción que, debido al elevado número de electrodos que requiere (distribuidos a lo largo de dicha pared) y a los problemas de fijación de estos electrodos (el llenado y vaciado de la vejiga conlleva muchos movimientos) casi no se usa.

Se puede ver cómo los primeros intentos de estimulación de la vejiga se realizaron precisamente a nivel de pared de la vejiga (Boyce et al.,) en el año 1964 [Boy64]. Se pudo constatar cómo es necesario corrientes elevadas o bien un gran número de electrodos para conseguir una contracción de toda la vejiga, y no de sólo las zonas concretas sobre las que se encuentran los electrodos. El problema del uso de corrientes elevadas es que, parte de estas corrientes son reflejadas hacia el nervio pudental, que enerva el esfínter, dando lugar a una contracción simultánea de vejiga y esfínter que impide la correcta micción.

Se han hecho posteriores implantes pero, en general, como se ha visto que existen otras posibilidades de estimulación que no ofrecen las desventajas de esta técnica, la mayor parte de los centros la han abandonado.

1.4.2 Estimulación de los nervios pélvicos

La segunda posibilidad es la estimulación a nivel de los nervios pélvicos. Parece ser una solución lógica a los problemas anteriores ya que el número de electrodos que se requiere es mucho menor y el nervio pélvico no contiene fibras que enerven al esfínter. Con sólo

dos electrodos, situados a derecha e izquierda es suficiente y no existen problemas de movimiento de los electrodos ya que, durante el llenado y vaciado de la vejiga, estos nervios permanecen fijos.

Sin embargo, investigaciones en perros realizadas por Holmquist [Holm68] han visto cómo sí que se produce contracción del esfínter, que él atribuye a activación refleja. La solución propuesta es el corte del nervio pudental (que enerva el esfínter). Otro problema que se añade es el hecho de que el nervio pélvico, debido a su anatomía, no tolera el estar sometido a estimulación durante periodos largos de tiempo. Debido a todos estos inconvenientes, esta técnica está siendo abandonada.

1.4.3 Estimulación a nivel de la columna vertebral

La estimulación a nivel de columna vertebral es una de las posibilidades que están en uso actualmente. En este caso Carter [Cart95] sí que ha visto, mediante un estudio en gatos, que es posible la estimulación selectiva de la vejiga. El principal problema que tiene es el riesgo de infecciones debido a la inserción de los electrodos en la columna así como la dificultad de localizar la disposición correcta de estos electrodos. Se ha comprobado cómo la efectividad de esta estimulación depende en gran medida de situar el punto correcto de implante. A su vez, otro problema evidente es que toda esta experimentación se lleva a cabo sobre animales, lo cual no garantiza que los resultados sean iguales sobre personas puesto que la cinética de la membrana nerviosa es diferente.

1.4.4 Estimulación de las raíces sacras

A diferencia de los casos anteriores, las raíces sacras se caracterizan por poseer una anatomía que facilita la implantación de los electrodos y por responder a estimulación crónica sin sufrir daño alguno. Además, dada su constitución, permiten una estimulación separada de fibras sensitivas y motoras (evitando de esta forma posibles sensaciones de dolor). En consecuencia, la estimulación a nivel de las raíces sacras es uno de los métodos más utilizados hoy en día para el control de la micción, tanto en lesionados medulares como en personas con problemas de incontinencia o retención crónica.

Actualmente, pueden citarse hospitales como el Ramón y Cajal (Madrid) o la Fundación Puigvert (Barcelona) que están trabajando en la técnica de la neuromodulación de raíces sacras. Consiste en la implantación de un marcapasos situados a nivel de las raíces sacras, que permiten controlar, mediante una estimulación eléctrica continuada, la actividad urinaria en pacientes no parapléjicos, que presentan problemas de incontinencia o retención. A nivel comercial, esta técnica está siendo actualmente comercializada por la casa *Medtronic*, la cual, bajo el nombre de terapia *Interestim*, ha desarrollado un estimulador específico para esta aplicación.

En el caso de lesionados medulares, de nuevo la estimulación a nivel de las raíces sacras es actualmente el único método en uso para el control de la micción. En este caso, el estimulador empleado es el sistema *Vocare*, también llamado estimulador *Finetech-Brindley*, suministrado por la corporación *Neurocontrol*. En España se ha de destacar el trabajo realizado en la fundación Guttman de Barcelona, donde se ha desarrollado la técnica quirúrgica *Barcelona* para la implantación de dicho estimulador [Sarr93]. En el

capítulo cuarto se verá con más detalle sus características.

Para estudiar cómo se produce la estimulación, primero conviene analizar fisiológicamente qué tipo de fibras existen en la zona sacra. A esta altura de la columna se encuentran dos tipos de fibras:

- fibras somáticas que enervan la musculatura de la pierna, el esfínter tanto anal como uretral y músculos pélvicos.
- fibras parasimpáticas que enervan el músculo detrusor.

Las fibras somáticas son más largas y gruesas (diámetros en torno a las 12 μm) que las fibras parasimpáticas (4 μm) y, como cuanto mayor sea el diámetro de una fibra, menor es el estímulo que se requiere para su activación, el resultado es que la activación de una fibra de diámetro reducido viene siempre acompañada de la activación de fibras de diámetro mayor. Por lo tanto, esto va a dar lugar a una activación simultánea de la vejiga y del mecanismo de cerrado del esfínter, evitando la correcta micción.

Se han hecho muchos intentos para intentar conseguir una micción de características semejantes a la fisiológica mediante FES (estimulación eléctrica funcional) mediante la estimulación de las raíces sacras. Se pueden distinguir tres métodos para conseguir vaciar la vejiga:

- *Post-stimulus voiding* (vaciamiento post- estímulo).
- Medidas adicionales para evitar la contracción del esfínter.
 - Cirugía.
 - Bloqueo de la transmisión del nervio pudental.
 - Fatiga del esfínter.
- Activación selectiva de las fibras parasimpáticas.
 - Bloqueo anódico.
 - Estimulación a alta frecuencia.
 - Uso de prepulsos despolarizantes.

Veremos en detalle cada uno de ellos, con sus pros y contras.

Vaciamiento post-estímulo (*Poststimulus voiding*)

En este caso, se intenta utilizar la diferencia que existe entre los tiempos de relajación del músculo estriado del esfínter y el músculo liso de la vejiga. Brindley se dio cuenta de que el tiempo de relajación del músculo estriado del esfínter después de un tren de pulsos es menor que el tiempo de relajación de la vejiga. De esta forma es posible vaciar la vejiga entre trenes consecutivos de pulsos (Fig. 37), aprovechando los momentos en los que el esfínter no está contraído [Brind77,82,86].

Esta técnica se utiliza en sistemas comerciales como el sistema Finetech Medical Ltd que se ha implantado sobre más de 1400 pacientes, con buenos resultados. Sin embargo, no evita efectos secundarios como movimientos de la musculatura de las piernas (puesto que, como ya se ha dicho, existen fibras que enervan esos músculos y que están siendo activadas durante la estimulación), así como una micción artificial a tramos. A la vez, existen problemas cuando los parámetros de estimulación no son suficientemente adecuados, ya que puede causar una presión intravesical muy grande, que dé lugar a un

ascenso de la orina a través de los conductos que llevan a los riñones (con el consiguiente riesgo de infecciones). Por otro lado, se ha de destacar cómo, para que el procedimiento sea efectivo, es necesario llevar a cabo una rizotomía. La rizotomía consiste en el corte de las raíces sacras dorsales para, de esta forma, evitar el reflejo miccional que nos produciría una elevación progresiva de la presión en la vejiga. El único inconveniente que plantea la rizotomía es la pérdida de la erección refleja en los hombres.

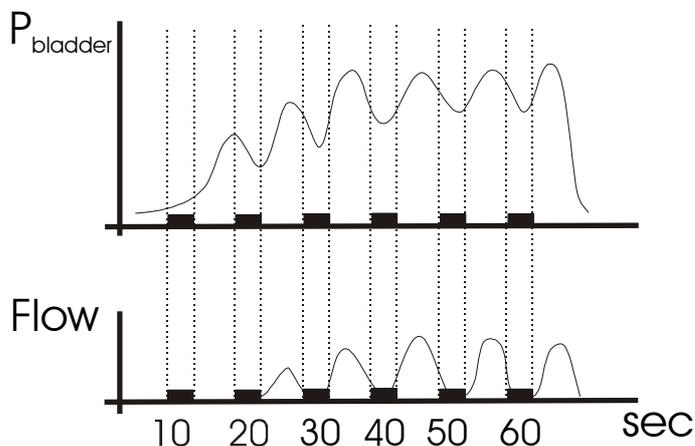


Fig. 37 : Presión en la vejiga y flujo de orina obtenido mediante la aplicación del método del *post stimulus voiding*. El vaciado de la vejiga se produce entre los trenes de pulsos de estimulación.

Se debe resaltar que éste es actualmente el único método clínico que está en uso para el control de la micción sobre pacientes humanos con lesión medular. El dispositivo electrónico que actualmente se emplea se denomina Vocare y es distribuido por la corporación Neurocontrol.

Medidas adicionales para evitar la contracción del esfínter

- Cirugía
- Bloqueo de la transmisión del nervio pudental
- Fatiga del esfínter

La **cirugía** consiste en el seccionamiento de las fibras somáticas, mediante la práctica de un corte en ellas. Uno de los problemas que puede causar esta interrupción de las fibras es la incontinencia. Sin embargo, el principal inconveniente que tiene esta técnica es el problema ético de seccionar fibras que están en perfecto estado. Actualmente, en Estados Unidos, la F.D.A.¹ no admite esta práctica.

El **bloqueo de la transmisión** del nervio pudental, que es el que enerva el esfínter, se puede llevar a cabo mediante el uso de un electrodo especial que estimula directamente al nervio pudental a la vez que, mediante otro electrodo se realiza la estimulación en las terminaciones nerviosas de la zona sacra. Cuando las señales generadas en la zona sacra coinciden con las generadas sobre el nervio pudental, se produce una colisión de ambas señales y se anulan.

Para llevar a cabo esta técnica es necesario generar en el nervio pudental señales que se propaguen únicamente en dirección contraria al esfínter y así, colisionen con las que se han generado en la zona sacra, evitando la llegada de cualquier señal al esfínter [Swee89].

¹ F.D.A.: Food and Drugs Administration de EEUU.

Esta técnica ha sido aplicada con éxito en perros pero existe desacuerdo a la hora de aplicarla sobre personas puesto que se no se puede asegurar que todas las fibras que enervan el esfínter se encuentran en el nervio pudental.

La **fatiga** del esfínter sin producir fatiga en el detrusor se puede conseguir mediante:

- Estimulación del músculo uretral.
- Estimulación del nervio pudental.
- Estimulación selectiva de las raíces sacras.

En los dos primeros casos se requieren electrodos adicionales, dispuestos sobre el nervio o sobre el músculo, que proporcionen las señales que fatiguen el esfínter. Una vez que se ha producido la fatiga se procede a realizar la estimulación a nivel de las terminaciones sacras. Mientras no se recupere el músculo no se tendrá respuesta del esfínter, con lo cual se puede producir tranquilamente el vaciado de la vejiga.

En 1966 Hald realizó experimentos sobre monos en los cuales observó cómo utilizando estímulos de frecuencia 150-400 pulsos/s sobre el músculo uretral se puede conseguir la fatiga en 30 segundos. A pesar del posible éxito de esta técnica, los electrodos intramusculares no son atractivos para aplicaciones crónicas ya que existe el riesgo de ruptura debido a los movimientos que tienen que soportar.

La otra posibilidad es la estimulación del nervio pudental. Barada [Barad95] ha realizado experimentos sobre perros y ha observado cómo estimulando el nervio pudental durante 15- 20 s con pulsos de frecuencia 100-500 pulsos/s se produce rápidamente la fatiga del músculo. Una vez que está suficientemente fatigado se para la estimulación del nervio pudental y se comienza la estimulación a nivel de las raíces sacras durante 5 o 10 segundos. Sin embargo, como el esfínter se recupera rápido, no es posible vaciar entera la vejiga y se ha de repetir el proceso varias veces.

Este concepto ha sido empleado por Sawan para el desarrollo de un estimulador implantable que permite, mediante la disposición de electrodos en el nervio pudental y en las raíces sacras y el uso de frecuencias elevadas sobre el nervio pudental, la evacuación y la reducción de la resistencia uretral [Saw96].

En el último caso, estimulación selectiva de las raíces sacras [Rijk93], se utiliza la capacidad de activar selectivamente las fibras gruesas, mediante el control de la amplitud del pulso, para primero obtener la fatiga del esfínter. Una vez que se ha fatigado el esfínter se puede activar las fibras delgadas que enervan la vejiga sin tener respuesta de las fibras largas. La diferencia en la amplitud umbral de excitación entre fibras largas y cortas puede maximizarse mediante el uso de pulsos cortos (de duración inferior a los 100 μ s). En este caso no se requiere un electrodo auxiliar ya que el mismo electrodo se utiliza para fatigar el esfínter y activar la vejiga. Brindley [Brind77] fue el primero en describir esta posibilidad de estimulación selectiva. Sin embargo, no se han publicado resultados de la aplicación de dicho método.

Aunque todas estas técnicas descritas de fatiga del esfínter parecen funcionar correctamente en perros y monos, se duda de su aplicación continuada ya que se espera un efecto de “training”, es decir, el músculo se va entrenando y cada vez se recupera antes y es más difícil su fatiga.

Activación selectiva de las fibras parasimpáticas

El objetivo es conseguir estimular las fibras delgadas que enervan al detrusor, sin activar las fibras gruesas que enervan el esfínter. Las tres principales técnicas que se pueden utilizar son:

- Bloqueo anódico
- Estimulación a alta frecuencia
- Uso de prepulsos despolarizantes

El **bloqueo anódico** aprovecha el hecho de que un potencial de acción puede ser eliminado si llega a una zona suficientemente hiperpolarizada, así como la diferencia en la amplitud del estímulo necesario para bloquear un potencial entre una fibra delgada y una gruesa. Con estas dos premisas es posible realizar un bloqueo selectivo de las fibras gruesas (que enervan al esfínter), sin necesidad de añadir nuevos electrodos, sólo mediante estimulación directa de las raíces sacras y controlando las amplitudes. Las aplicaciones de esta técnica están descritas por Brindley [Brind80]. Se han hecho experimentos sobre animales y Rijkhoff ha mostrado que también puede aplicarse sobre personas [Rijk95], obteniendo resultados satisfactorios.

La **estimulación a alta frecuencia** consiste en el uso de señales de frecuencias elevadas (del orden de 550 Hz) combinadas con señales de baja frecuencia (33Hz) para producir lo que se denomina bloqueo a alta frecuencia. Baratta [Barat89] ha demostrado que, mediante esta técnica, es posible conseguir activación selectiva de las fibras delgadas. Sin embargo, uno de los primeros puntos a estudiar es el efecto del uso de pulsos a elevadas frecuencias. El número de pulsos usados es de un orden 10 veces mayor al normal.

Actualmente se han de destacar los trabajos realizados por el grupo del doctor Sawan dentro del campo de bloqueo del esfínter por uso de pulsos de alta frecuencia. Para ello, han desarrollado un estimulador implantable en el cual generan una señal compuesta por pulsos de dos frecuencias diferentes [Boye00]. Experimentos realizados sobre perros muestran cómo es posible conseguir un estimulación selectiva. En este caso, la frecuencia inferior (30 Hz) provoca la contracción del músculo detrusor mientras que la frecuencia más elevada (600 Hz) inhibe la contracción del esfínter, obteniéndose así un vaciado de la vejiga.

Existen diversos estudios hechos para tratar de averiguar el origen del bloqueo a frecuencias elevadas. Bowman y McNeal han mostrado, mediante la estimulación a frecuencias elevadas del nervio ciático de gatos, cómo el bloqueo a frecuencias en torno a los 600 Hz se debe a un bloqueo de la transmisión, mientras que la falta de actividad en el músculo a frecuencias de 10 kHz se debe a un bloqueo a nivel de la unión neuromuscular [Bow86].

La última posibilidad es el uso de **prepulsos despolarizantes**. Es posible elevar el umbral necesario para producir un potencial de acción mediante el uso de prepulsos de amplitud sub-umbral antes del pulso de estimulación. Estos prepulsos originan una mayor despolarización en las fibras gruesas que en las delgadas con lo cual, si están suficientemente despolarizadas es posible estimular las fibras delgadas y no estimular las gruesas. Existen estudios de simulación hechos por Grill y Mortimer [Grill95] en los cuales se indica cómo es posible mediante estos prepulsos activar sólo las fibras delgadas.

1.5 RESUMEN

A lo largo de este capítulo se han expuesto las siguientes ideas:

- Se ha visto que el proceso de control de cualquier órgano de control voluntario requiere la generación de una orden por parte del sistema central que, es transmitida a lo largo de las neuronas hasta llegar al músculo.
- Se ha analizado la neurona y la generación del potencial de acción como responsable del impulso nervioso.
- Se ha visto cómo la generación del potencial de acción se debe a una diferencia de concentración de iones entre el exterior y el interior de la membrana de las fibras nerviosas.
- Se ha expuesto la posibilidad de generar externamente y de manera controlada el potencial de acción, es decir, estimular la neurona.
- Se ha estudiado el sistema urinario y las principales patologías que puede presentar como consecuencia de una lesión medular.
- Se han enumerado las diferentes terapias existentes hoy en día para el control de la micción en caso de lesión medular.
- Se ha visto cómo la estimulación eléctrica es una buena candidata para el control de la micción y se han enumerado las diversas técnicas que se están desarrollando e investigando para dicho propósito.

Referencias:

[Agn90]: William F. Agnew, Douglas B. McCreery editors, "Neural prostheses, Fundamental studies" 1990.

[Barad95]: H. M. Barada, M. Sawan, M. Hassouna, Thu Le Mai and M. M. Elhilali, "Sphincteric fatigue strategy for bladder control: Preliminary chronic results in an animal model," *IEEE-EMBC*, pp. 1129-1130, 1995.

[Barat89]: Baratta R, Ichie M, Hwang, Solomonow M, "Orderly stimulation of skeletal muscle motor units with tripolar nerve cuff electrode," *IEEE Tran. BME.*, vol. 36, pp. 836-843, 1989.

[Boy64]: William H. Boyce, J. Ernest Lathem and Louis D. Hunt, "Research related to the development of an electrical stimulator for the paralyzed human bladder: a review," *Journal of Urology*, vol. 91, no 1, pp. 41-51, 1964

[Boye00]: S. Boyer, M. Sawan, M. Abdel-Gawad, S. Robin and m. M. Elhilali, "Implantable selective stimulator to improb  bladder voiding: Design and chronic experiments in dogs," *IEEE Transact. on Rehabilit. Enginn.*, vol. 8, n. 4, December 2000.

[Bow86]: Bruce R. Bowman, Donald R. McNeal, "Response of single alpha motoneurons to high-frequency pulse trains," *Appl. Neurophysiol.*, vol. 49, pp. 121-138, 1986.

[Brind77]: G. S. Brindley, "An implant to empty the bladder or close the urethra," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 40, pp. 358-369, 1977.

[Brind80]: Brindley GS, Craggs MD: "A technique for anodally blocking large nerve fibers though chronically implanted electrodes". *J. Neurol Neurosurg Psych* vol. 43, pp.1083-1090, 1980.

[Brind82]: G. S. Brindley, C. E. polkey and D. N. Rushton, "Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia," *Paraplegia*, vol. 20, pp. 365.381, 1982.

[Brind86]: G. S. Brindley, C. E. Rushton, L. Cardozo, "Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases," ". *J. Neurol. Neurosurg. Psych*, vol. 49, pp. 1104-1114, 1986.

[Brum83]: S. B. Brummer and L. S. Robblee, "Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: Theoretical and practical considerations," *Ann. New York Acad. of Sciences*, 1983.

[Cart95]: Carter RR, McCreery DB, Woodford BJ, Bullara LA, Agnew WF, "Micturition control by microstimulation of the sacral spinal cord of the cat: acute studies," *IEEE Trans Rehab. Eng.*, vol. 3, pp. 206-214, 1995.

[Dalm00]: Al. Dalmose, N. J. M. Rijkhoff, T. Sink r, H. J. Kirkeby, Jc. Djurhuus, "Demand driven short duration electrical stimulation of the dorsal penile/clitoral nerve can increase bladder capacity in spinal cord injured patients," *Proc. 5th Ann. Conf. IFESS 2000*, pp. 149-151.

[Donal86a]: N. de N. Donaldson, P. E. K. Donaldson, “When are actively balanced biphasic (Lilly) stimulating pulses necessary in a neurological prostheses? I. Historical background; Pt resting potential; Q studies,” *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 24, pp. 41–49, Jan. 1986.

[Donal86b]: N. de N. Donaldson, P. E. K. Donaldson, “When are actively balanced biphasic (Lilly) stimulating pulses necessary in a neurological prostheses? II. PH changes; noxious products; electrode corrosion,” *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 24, pp. 50-56, Jan. 1986.

[Dym76]: Anthony M. Dymond, “Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes,” *IEEE Tran. BME.* , vol. 23, n. 4, pp. 274-280, July 1976.

[Eicl]: www.eiclabs.com/handa.htm

[Ged94]: L. A. Geddes, “The first stimulators: Reviewing the history of electrical stimulation and the devices crucial to its development,” *IEEE Eng. in Medicin. and Biolog.*, pp. 532- 542, 1994.

[Gray76]: Charles Mayo Goss, A. B., “Gray Anatomía,” Salvat editores, S. A. , ISBN 84-345-1489-3, 1976.

[Grill95]: Grill WM, Mortimer JT, “Stimulus waveforms for selective neural stimulation,” *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* , vol. 14, pp. 375-385, 1993.

[Guyt97]: Guyton, ”Anatomía y fisiología del sistema nervioso,” Neurociencia básica, Editorial médica panamericana, 2ª. edición, ISBN 84-7903-163-8, 1997.

[Holm68]: Bo Holmqvists and Tord Olin, “Electromicturition in male dogs at pelvic nerve stimulation: An urethrocytographic study,” *Scan. J. Urol. Nephrol.*, vol. 2, pp. 115-127, 1968.

[Lil55] J. Lilly, J. R. Hughes, E. C. Alvord, J. Thelma and W. Galkin, “Brief, noninjurious electric waveform for stimulation of the brain,” *Science*, vol. 121, pp. 468-469, 1955.

[Med]: [www. Medtronic.com](http://www.Medtronic.com).

[Merr98]: Merrill, “Electrochemistry of the stimulating electrode”, PhD. Degree, pp. 1-70, May, 1998.

[Mort81]: J. T. Mortimer, "The handbook of Physiology. The nervous system II," V. B. Brooks, Ed., American Physiological Society, Bethesda, MD, pp. 155-187, 1981.

[Mykl85]: Neural stimulation, “J. Myklebust, J. Cusick, A. Sances and S. Larson,” 1985.

[Neuro]: www.neurocontrol.com.

[Neurost]: www.neurocuffs.com

[Oliv00]: J. Oliver, N. Barniol, O. Mocanu and A. Uranga “Low power techniques and neural applications in microelectronics. Part three: The neural transmission. From modeling to implanted circuitry,” Edited by J. Oliver, ISBN 84-922529-6-0, 2000.

[Rijk93]: Rijkhoff, Koldewijn van Kerrebroeck, Debruyne, Wijkstra, “Selective activation of the detrusor by sacral root stimulation in a canine model,” *Neurol. & Urodyn.*, vol. 12, pp.381-382, 1993.

[Rijk95]: Rijkhoff, Hendrikx LBPM, Debruyne, Wijkstra: “Electrical stimulation of the ventral sacral nerve roots: selective detrusor activation in patients,” *Neurol. Urodyn.*, vol. 14:506-507, 1995.

[Sarr93]: M. Sarrias, F. Sarrias and A. Borau, “The Barcelona technique,” *Neurol. & Urodyn.*, vol. 12, pp. 509-512, 1993.

[Saw96]: M. Sawan, M. Hassouna, J. S. Li, F. Duval and M. M. Elhilali, “Stimulator design and subsequent stimulation parameter optimization for controlling micturition and reducing urethral resistance,” *IEEE Tran. on Rehabil. Enginn.*, vol. 4, n. 1, March 1996.

[Selig82]: Lee J. Seligman, “Physiological stimulators: From electric fish to programmable implants,” *IEEE Tran. BME.* , vol. 29, n. 4, April 1982.

[Sinkj00]: T. Sinkjær, N. Rijkhoff, M. Haugland, M. Kurstjens, P. Van Kerrebroeck, A. Casey, A. Kirkham, S. Kinigt, N. Donaldson, M. Craggs, “Electroneurographic (ENG) signals from intradural S3 dorsal sacral nerve roots in a patient with a suprasacral spinal cord injury,” Proc. 5th Ann. Conf. IFESS 2000, pp. 361-363.

[Swee89]: J. D. Sweeney, J. T. Mortimer and D. R. Bodner, “Acute animal studies on electrically induced collision block of pudental nerve motor activity,” *Neurol. and Urodynam.*, vol. 8, pp. 521-536, 1989.

[VanKer93a]: E. V. A. Van kerrebroeck, “Chapter two: Anatomy and pathophysiology of lower urinary tract function in spinal cord injury,” PhD. Degree in Medical Sciences, Catholic University Nijmegen, Nijmegen (The Netherlands): Clinical and experimental aspects of bladder stimulation in spinal cord injury.

[VanKer93b]: E. V. A. Van kerrebroeck, “Chapter four: Classical therapy of neurogenic bladder dysfunction”. PhD. Degree in Medical Sciences, Catholic University Nijmegen, Nijmegen (The Netherlands): Clinical and experimental aspects of bladder stimulation in spinal cord injury.

[Webst92]: Webster, “Medical Instrumentation, application and design,” Houghton Mifflin Company, ISBN 0-395-599492-8, 1992.