



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



INGENIERÍA DE LA SALUD  
Mención en Ingeniería Biomédica

DISEÑO Y MONTAJE EXPERIMENTAL DE UN  
NEUROESTIMULADOR PARA EL TRATAMIENTO  
QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DESIGN AND EXPERIMENTAL ASSEMBLY OF A  
NEUROSTIMULATOR FOR SURGICAL TREATMENT OF  
PARKINSON'S DISEASE

Realizado por  
Sara Barrionuevo Pino

Tutorizado por  
Antonio Jesús Bandera Rubio  
Camilo Andrés Ruiz Beltrán

Departamento  
Tecnología Electrónica  
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

MÁLAGA, Mayo, 2023



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA  
GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD  
MENCIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**DISEÑO Y MONTAJE EXPERIMENTAL DE UN  
NEUROESTIMULADOR PARA EL TRATAMIENTO  
QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

**DESIGN AND EXPERIMENTAL ASSEMBLY OF A  
NEUROSTIMULATOR FOR SURGICAL  
TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE**

Realizado por  
**Sara Barrionuevo Pino**

Tutorizado por  
**Antonio Jesús Bandera Rubio**  
**Camilo Andrés Ruiz Beltrán**

Departamento  
**Tecnología electrónica**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
MÁLAGA, JUNIO DE 2023

Fecha defensa: 7 de julio de 2023



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta a la acción motora del cuerpo humano causando rigidez muscular, temblores involuntarios o deterioro del equilibrio, entre otros síntomas. Aunque esta enfermedad fue descubierta hace más de 200 años, a día de hoy, los factores que la causan siguen siendo, en su mayoría, desconocidos. Esto implica que no exista una cura a esta enfermedad, sino diferentes tratamientos y terapias que se han ido desarrollando para mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de EP.

Los tratamientos más utilizados son el farmacológico y el quirúrgico. El tratamiento quirúrgico más empleado se denomina electroestimulación cerebral profunda (ECP). En él, se implantan unos electrodos en el encéfalo que estimulan la corteza de los ganglios basales a través de un neuroestimulador. El neuroestimulador es el encargado de enviar una señal eléctrica determinada a los electrodos. Este proyecto se basa en el montaje de un neuroestimulador experimental capaz de enviar las mismas señales eléctricas de salida que uno real en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, neuroestimulador, electroestimulación cerebral profunda (ECP)



# Abstract

Parkinson`s disease (PD) is a neurodegenerative disorder that affects motor action of the human body causing muscle stiffness, involuntary tremors, or impairs balance, among others symptoms. Although this disease was discovered more than 200 years ago, at the moment, the factors that cause it continues to be, mostly, unknown. This implies that there is no cure for this disease, though different treatments and therapies have been developed to improve the quality of life of all patients suffering from PD.

The most used treatments are pharmacological and surgical, as well as the most widely used surgical treatment is called deep brain stimulation (DBS). In it, electrodes are implanted in the brain that stimulate the cortex of the basal ganglia through a neurostimulator. The neurostimulator is responsible for sending a certain electrical signal to the electrodes. This project is based on the assembly of an experimental neurostimulator capable of sending the same electrical output signal as a real one in clinical practice.

**Keywords:** Parkinson's disease, neurostimulator, deep brain stimulation (DBS)



# Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>Índice</b> .....	<b>1</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Motivación</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Objetivos</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Tecnologías a utilizar</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Estructura de la memoria</b> .....	<b>3</b>
<b>Enfermedad de Parkinson</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Bases teóricas</b> .....	<b>5</b>
2.1.1 Organización básica del sistema nervioso central (SNC) .....	6
2.1.2 Ganglios basales .....	8
<b>2.2. Factores de riesgo</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3. Diagnóstico</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4. Tratamiento</b> .....	<b>14</b>
2.4.1. Tratamiento farmacológico .....	14
2.4.2. HIFU .....	15
2.4.3. Tratamiento quirúrgico .....	16
<b>Estimulación Cerebral Profunda</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Definición</b> .....	<b>17</b>
<b>3.2 Características técnicas</b> .....	<b>18</b>
3.2.1 Electroodos .....	18
3.2.2 Neuroestimulador Medtronic® .....	20
<b>Desarrollo del Proyecto</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1 Requerimientos iniciales</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2 Simulación en TINA</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3 Desarrollo hardware</b> .....	<b>28</b>
<b>Conclusiones y líneas futuras</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1 Resultados obtenidos</b> .....	<b>35</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>37</b>
<b>Anexo 1:</b> .....	
<b>Anexo 2:</b> .....	
<b>Anexo 3:</b> .....	
<b>Anexo 4:</b> .....	



# 1

## Introducción

### 1.1 Motivación

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común del Sistema Nervioso Central (SNC) en el mundo, solo por detrás del Alzheimer (Chaves Morales, 2021). La Sociedad Española de Neurología afirma que solo en España existen 150.000 casos diagnosticados de esta enfermedad, y que cada año se diagnostican 10.000 nuevos casos. Sin embargo, el carácter evolutivo exponencial de la EP en España no es un caso aislado, sino que es visible en todo el mundo.

Existen estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se afirma que "la prevalencia de la EP se ha duplicado en los últimos 25 años, haciendo que la discapacidad y las defunciones debidas a esta enfermedad estén aumentando más rápidamente que las de cualquier otro trastorno neurológico". No obstante, aunque el número de pacientes crece de manera vertiginosa, no lo hace así el número de cirugías de electroestimulación cerebral profunda (ECP) para el tratamiento de la enfermedad, aunque se ha demostrado que es efectivo incluso para aquellos pacientes a quienes se les acaba de diagnosticar la enfermedad (The New England Journal of Medicine).

La cirugía ECP consigue mejorar casi la totalidad de los síntomas motores que son causa de la enfermedad, tal y como el temblor y la velocidad o la amplitud de los movimientos.

Por consiguiente, el bajo número de cirugías ECP a nivel mundial no es cuestión de la eficacia del tratamiento, sino de una serie de factores excluyentes. Algunos de ellos son de carácter médico, como la presencia de cuadros de inmunosupresión del paciente; aunque la mayoría de ellos son factores socioeconómicos.

Existen muchos países en vías de desarrollo o subdesarrollados, tales como países de Sudamérica o África, donde es muy difícil acceder a hospitales que cuenten con este tipo de tecnología o profesionales expertos en esta materia que puedan realizar un seguimiento postoperatorio continuo. Por último, el factor económico que se ha mencionado anteriormente es el más restrictivo. El coste que supone este tipo de intervención puede ascender a los 35.000 o 40.000 euros, con lo cual, este tratamiento es de último recurso. Es decir, el equipo médico de un hospital solo va a recomendar la cirugía ECP a aquellos pacientes con síntomas motores graves e irreversibles que hayan probado durante años el tratamiento farmacológico.

En definitiva, la motivación de este proyecto es analizar la EP y el diseño y montaje de un neuroestimulador para su tratamiento.

## **1.2 Objetivos**

El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de un prototipo seguro y fiable de un neuroestimulador. Para ello, la salida de éste debe ser idéntica a la forma de onda de los neuroestimuladores que se utilizan en la práctica clínica, como se explicará en capítulos posteriores. Con este fin, será necesario realizar un estudio de las diferentes señales de salida que es capaz de generar un neuroestimulador y de los diferentes parámetros modificables que lo componen, así como de los parámetros que se utilizan en el caso del tratamiento de la EP.

Por otro lado, se pueden deducir algunos objetivos secundarios como el análisis de las bases fisiológicas de la EP o de la electroestimulación en diferentes ámbitos de la medicina en la actualidad. Además, se estudian las líneas futuras de trabajo en los tratamientos de enfermedades neurodegenerativas, ya que la investigación que se ha estado desarrollando en

las últimas décadas, unida a la evolución tecnológica, ha permitido un avance en los diferentes tratamientos, que seguirá creciendo en las siguientes décadas.

### **1.3 Tecnologías a utilizar**

Para llevar a cabo este proyecto se ha contado con dos herramientas:

a) **TINA-TI.** TINA-TI es un simulador creado por Texas Instruments que permite la simulación de circuitos.

b) **Arduino.** Arduino se compone de una placa basada en un microcontrolador ATMEGA que incluye un software propio para controlar la placa. Permitirá el control de las señales generadas.

### **1.4 Estructura de la memoria**

El proyecto que se describe a continuación divide en tres capítulos principales, en los que se describen y analizan los diferentes temas que componen el proyecto.

En el Capítulo 2 se establecen las bases teóricas de la EP. En él se explican los conceptos básicos de anatomía de los órganos que tienen relación con la enfermedad bajo estudio, así como los cambios fisiológicos que dan lugar a la enfermedad, según las últimas investigaciones. Además de las bases teóricas, se hace un repaso de los diferentes tratamientos que existen en la actualidad dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, dando lugar a una introducción del tratamiento quirúrgico que sirve de base a este proyecto, la electroestimulación cerebral profunda (ECP).

A continuación, en el Capítulo 3, se aborda el estudio de las bases técnicas del proyecto. En otras palabras, se desarrollan las particularidades de la ECP en la medicina y más concretamente en la EP, además de realizar un estudio teórico acerca de especificaciones técnicas y de los diferentes parámetros que constituyen la salida de un neuroestimulador real. Para ello tomaremos como base el neuroestimulador de Medtronic®.

Por otro lado, en el Capítulo 4 se desarrollan las diferentes etapas que se han seguido en el laboratorio hasta llegar como resultado final al montaje de un prototipo de neuroestimulador. A lo largo de este Capítulo se presentarán también los resultados obtenidos.

Finalmente, el Capítulo 5 presenta las conclusiones extraídas del proyecto, y se plantean líneas futuras de trabajo.

# 2

## Enfermedad de Parkinson

### 2.1 Bases teóricas

La enfermedad de Parkinson, o EP como abreviatura, es una enfermedad neurodegenerativa. Esta enfermedad se presenta de manera más común en personas a partir de los 65 años, aunque también existen casos en personas jóvenes (alrededor de 30 o 40 años). Según la Sociedad de Médicos de América el inicio de la enfermedad en estos casos es menor al 5% y suele darse por variantes genéticas.

Esta afección causa síntomas motores y no motores. Algunos de ellos son bradiquinesia, temblores involuntarios, así como depresión o desórdenes del sueño (Moreno Barahona, 2017). Tal y como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad es neurodegenerativa, es decir, deriva de pérdida neuronal progresiva en áreas concretas del cerebro. Por lo tanto, para poder realizar un análisis de la EP, es necesario conocer la fisiología de los órganos afectados, así como algunos conceptos esenciales de la fisiopatología.

### 2.1.1 Organización básica del sistema nervioso central (SNC)

El sistema nervioso central está formado por la médula espinal y el encéfalo, que a su vez se divide en siete subdivisiones: **bulbo raquídeo**, **protuberancia**, **cerebelo**, **mesencéfalo**, **diencéfalo** y **hemisferios cerebrales**. Estas divisiones pueden ser observadas en la Figura 1. La unión del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo, que comprenden la parte más baja del encéfalo, forman el **tronco del encéfalo**.

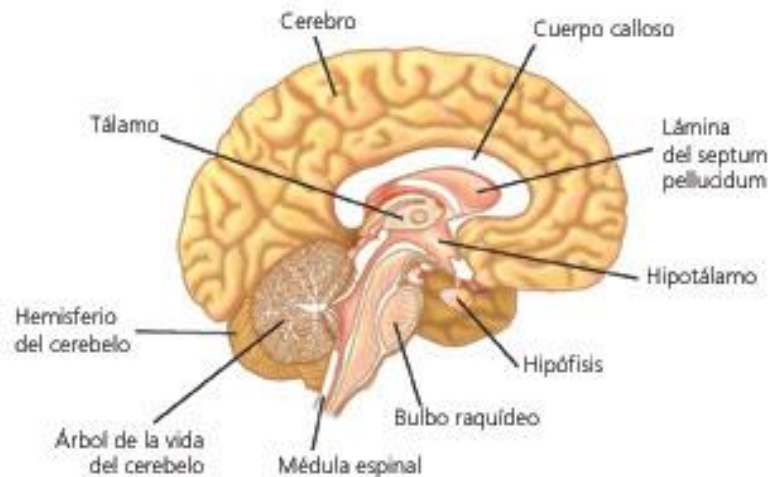


Figura 1. Organización básica del encéfalo. (Recuperado de <https://www.clinicaalevia.com/anatomia-del-encefalo/>)

El **tronco del encéfalo** recibe información sensitiva de las estructuras craneales, así como sirve de conducto para el control motor e integra la información que le llega para crear un estado de alerta. Si se comienza la descripción del tronco encefálico de abajo hacia arriba, se definiría el bulbo raquídeo en primer lugar, seguido de la protuberancia y del mesencéfalo.

Anatómicamente, es posible definir el **bulbo raquídeo** como una continuación de la médula espinal, por lo que comparte algunas de sus funciones. Por ejemplo, participa en la presión arterial y en el control de la regulación y la integración de las funciones respiratorias. Por otro lado, algunas zonas de la **protuberancia** también participan en la regulación de la respiración, además de en el control de los movimientos oculares, función que comparte con el **mesencéfalo**. El mesencéfalo es el lugar donde se encuentra la sustancia negra, que junto a los ganglios basales (definidos en el apartado 2.1.2), interviene en la regulación de la actividad motora.

El **diencéfalo** se halla entre los hemisferios cerebrales y el tronco del encéfalo. Este se compone de dos partes diferenciadas: el tálamo y el hipotálamo. Ambos forman parte del **sistema límbico**, que se define como el conjunto de estructuras encefálicas que dirigen las respuestas relacionadas con las emociones. El **tálamo** tiene como función la recepción de información sensitiva y su posterior transmisión a la corteza cerebral; así como el **hipotálamo** es una estructura fundamental en el control de hormonas, regulación del hambre y la sed o de los ritmos circadianos.

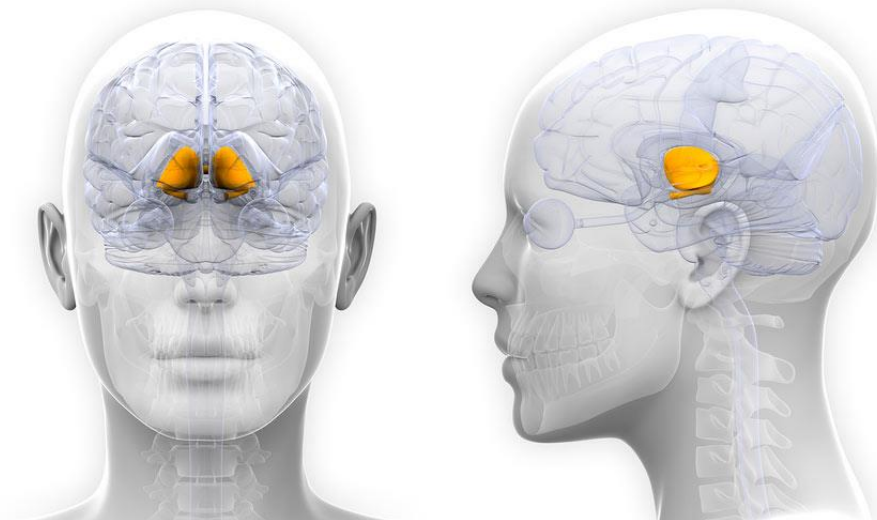
Otra de las zonas en las que se divide el encéfalo es el **cerebelo**. El cerebelo se encuentra muy cercano al tronco del encéfalo, entre la médula espinal y la corteza cerebral. Las funciones que realiza incluyen la integración de la información sensitiva y motora, así como de la **propiocepción**, es decir, la percepción de la postura o de la orientación espacial que ocupa la persona en el espacio. Los daños en el cerebelo pueden causar movimientos con mala coordinación, aunque esto no quiere decir que todas las enfermedades cuyos síntomas incluyen movimientos involuntarios o mal coordinados tengan origen en fallos del cerebelo. Un ejemplo de ello es la enfermedad de Parkinson, que se estudia en este proyecto. Esto se debe a que la coordinación de los movimientos es un proceso complejo en el que colaboran numerosos factores, como los neurotransmisores que utilizan los diferentes sistemas moduladores del encéfalo.

Los **hemisferios cerebrales**, también conocidos como **telencéfalo**, son las porciones del sistema nervioso central más desarrolladas. Está compuesto por los hemisferios derecho e izquierdo, siendo cada uno de ellos una mitad diferente, formado por cuatro componentes principales: corteza cerebral, amígdala, hipocampo y núcleos basales. Estas zonas median las conductas humanas más avanzadas y refinadas a través de conexiones anatómicas complejas. El **hipocampo** es importante para la memoria y el aprendizaje; la **amígdala** participa en la búsqueda de respuesta ante situaciones de peligro y participa en las emociones; la **corteza cerebral** consta de circunvoluciones que reciben e integran casi todas las funciones humanas, como el razonamiento, el movimiento o la percepción sensorial; y los **núcleos basales**, que actúan como sistema modulador del control motor, participan además en el estado cognitivo y en las emociones en combinación con algunas zonas de la corteza cerebral. El daño en los

núcleos basales puede producir, entre otras, la enfermedad de Parkinson (EP). Es por ello por lo que se dedica el siguiente apartado a la descripción más profunda de esta zona y a su relación con la EP.

### 2.1.2 Ganglios basales

Los ganglios, o núcleos basales se corresponden con la zona del encéfalo que se encuentra directamente asociada con enfermedades de control del movimiento. Entre ellas, es posible destacar el síndrome de Tourette, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, objeto de este proyecto. Los núcleos basales, tal y como su nombre indica, referencia a un conjunto de núcleos subcorticales. En la Figura 2 se puede observar una imagen de la posición anatómica exacta de los núcleos basales en el encéfalo.



*Figura 2. Posición anatómica de los ganglios basales. (Recuperado de <https://www.psycoactiva.com/blog/ganglios-basales-anatomia-funcion/> )*

Los núcleos basales se pueden dividir en tres categorías: núcleos aferentes, núcleos eferentes y núcleos intrínsecos. A su vez, estos están compuestos de varios núcleos fusionados con características y funciones similares. Para comprender mejor la división de los núcleos basales, véase el Anexo 1: División y funciones de los núcleos basales.

La división de los núcleos se realiza en función de los órganos de los que reciben y a los que proyectan sus conexiones. Por ejemplo, los **núcleos aferentes** reciben las conexiones

de regiones encefálicas independientes a los núcleos basales, concretamente de la corteza cerebral, y las proyecta a núcleos eferentes. Estos **núcleos eferentes**, a su vez, las proyecta a regiones del diencefalo y tronco del encéfalo que tampoco forman parte de los núcleos basales. Por último, los **núcleos intrínsecos** están situados en zonas muy profundas del encéfalo, por lo que sus conexiones se encuentran restringidas a los núcleos basales, es decir, reciben y proyectan sus conexiones al resto de los núcleos basales.

Los núcleos aferentes también reciben el nombre de cuerpo estriado y están compuestos por (i) el **núcleo caudado**, cuya función principal es controlar los movimientos oculares y el estado cognitivo; (ii) el **putamen**, encargado del control de los movimientos del tronco y extremidades; y (iii) el **núcleo accumbens**, mediador de las emociones.

Por otro lado, los núcleos eferentes se componen del (i) **segmento interno del globo pálido**, que se asocia con el putamen para el control de los movimientos de extremidades; (ii) la **porción reticular de la sustancia negra**, encargada de la cognición y movimientos oculares; y (iii) el **pallidum ventral**, indispensable para las emociones.

Los núcleos intrínsecos, a su vez, se dividen en cinco, (i) el **segmento externo del globo pálido**, conecta los núcleos aferentes a los eferentes; (ii) **porción separada del pallidum ventral**; (iii) el **núcleo subtalámico**, cuyas funciones exactas aún no se conocen por completo, aunque se relaciona con la modulación de la vía motora voluntaria; (iv) la **porción compacta de la sustancia negra**, encargada de la salida de la vía de los ganglios basales y suministrar dopamina; y (v) el **área del tegmento ventral**, grupo de células dispersas con funciones similares a las de la porción compacta de la sustancia negra, ya que puede ser considerada una extensión de ella.

### **2.1.2.1 Circuitos de los ganglios basales**

Tal y como se ha explicado anteriormente, las conexiones neuronales siguen un orden concreto en la llegada a los ganglios basales.

Los ganglios basales son parte de la vía extrapiramidal, aunque actualmente no se utiliza esa nomenclatura. En otras palabras, estos núcleos forman parte de la cadena de control motor voluntario, cuyo primer componente es la corteza cerebral.

De manera teórica, la corteza genera los comandos que regulan la actividad motora en los músculos esqueléticos. Estos comandos viajan a través de la **vía piramidal** y llegan a las neuronas motoras de los músculos diana. No obstante, es necesario que los movimientos tanto oculares como musculares presenten una precisión y fluidez concreta y continua, por lo que los comandos que envían la corteza cerebral son llevados a los núcleos basales, con el fin de lograr su modulación y refinamiento, para después ser enviados de vuelta a la corteza cerebral.

Estos caminos que siguen los comandos desde que parten de la corteza cerebral hasta que son enviados de nuevo a ella para continuar por la vía piramidal, no son siempre los mismos. Es decir, existen varias vías en las que los comandos transcurren por los ganglios basales. Son las denominadas como **vía directa** y **vía indirecta**.

La vía directa comprende las conexiones que provienen del núcleo aferente hacia los eferentes y hacia el tálamo y tronco del encéfalo. Esta vía se encuentra reflejada en el recuadro verde de la Figura 3. Por otro lado, si las conexiones llegan a los núcleos intrínsecos (segmento externo del globo pálido, parte del *pallidum* ventral y el núcleo subtalámico) se define la vía indirecta, representada en el recuadro azul de la Figura 3. La vía directa favorece las acciones de los núcleos basales, mientras que la vía indirecta la inhibe. Un ejemplo de ello se da en los ganglios que controlan los movimientos del tronco y extremidades, movimientos oculares y músculos faciales, donde la vía directa favorece las acciones mencionadas, a diferencia de la vía indirecta que las inhibe.

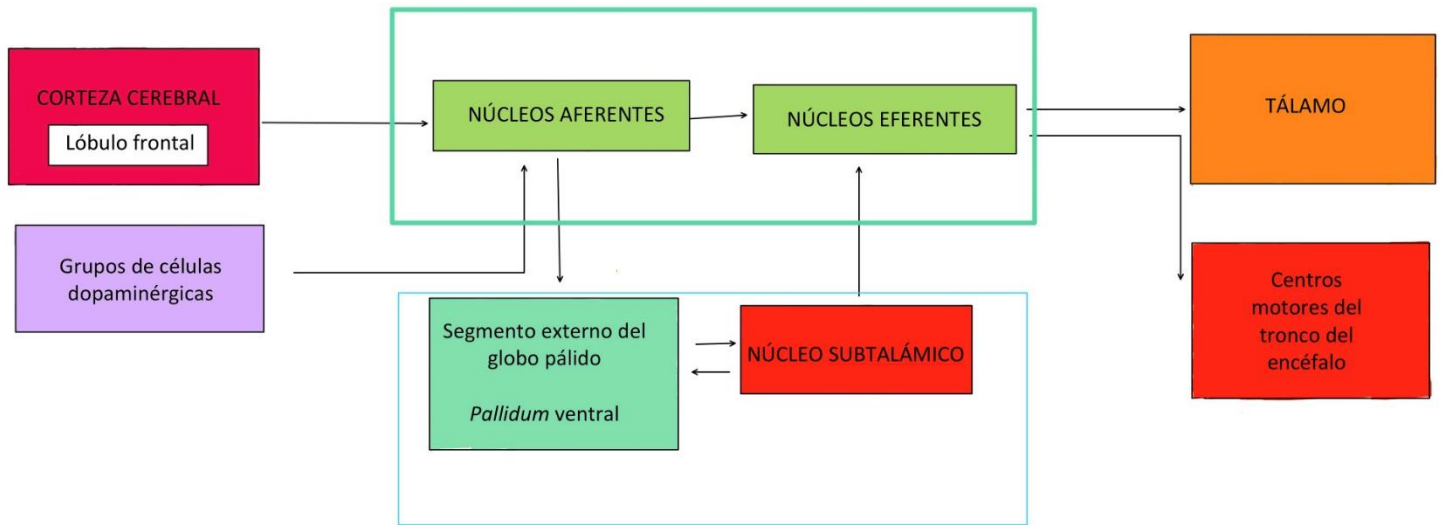


Figura 3. Vía directa (verde) y vía indirecta (azul) del cerebro. Elaboración propia

Los trastornos relacionados con fallos en los ganglios basales pueden surgir por conductas aberrantes tanto en la vía directa como en la vía indirecta. Si esto ocurre en la vía directa, se obtienen enfermedades con síntomas tales como tono muscular excesivo, tics y conductas repetitivas. Si el problema afecta a la vía indirecta se produce acinesia debilitante, bradicinesia y rigidez, como en la EP.

Un concepto importante que mencionar en la descripción de los circuitos de los ganglios basales es la existencia de neurotransmisores y neuromoduladores, que se encuentran presentes en varios núcleos basales. De estos, los más comunes son el ácido gamma-aminobutírico o GABA, la encefalina, la sustancia P, el glutamato, la dopamina o la acetilcolina. La existencia de neurotransmisores diferentes dentro de las estructuras de los núcleos basales es necesaria para marcar y diferenciar aquellas neuronas que siguen la vía directa de los que siguen la vía indirecta. De esta forma, se ha descubierto que la encefalina, por ejemplo, marca las neuronas de la vía indirecta, y la sustancia P, las de la vía directa.

El neurotransmisor GABA, que es el más común en los núcleos basales; es sorprendentemente un inhibidor. Esto se debe a que la función principal de los ganglios basales es controlar y ofrecer una monitorización constante de las señales que les son enviadas desde la corteza cerebral. Es por ello necesario que exista inhibición para poder regular la fluidez y precisión de los movimientos.

Por otro lado, la dopamina regula algunas porciones del lóbulo frontal y el cuerpo estriado a través de los núcleos basales que la contienen. Los núcleos que la contienen son la porción compacta de la sustancia negra y el área del tegmento ventral. Aunque también es posible encontrarla en el hipotálamo, para el control neuroendocrino. La dopamina puede ser inhibidora o excitadora, de esto depende el equilibrio de los subtipos de receptores dopaminérgicos que se encuentran en la membrana postsináptica de la neurona. Actualmente, se conoce que tiene relación con el orden y planificación de los movimientos.

Tal y como se había comentado anteriormente, las conductas aberrantes de la vía indirecta causan los fallos motores característicos de la EP. Esto se debe a que la enfermedad de Parkinson está causada por una degeneración de neuronas dopaminérgicas, con una consecuente reducción de dopamina en la porción compacta de la sustancia negra y en el área del tegmento ventral, dos núcleos basales que forman parte de la vía indirecta. La disminución de las células dopaminérgicas en la sustancia negra está causada por la agregación intraneural de la proteína alfa-sinucleína, lo cual conduce a inclusiones de Lewy.

## **2.2. Factores de riesgo**

La EP es una enfermedad **multifactorial**, lo cual quiere decir que son varios los factores involucrados en el inicio de la enfermedad. Entre ellos, es posible encontrar las infecciones, los genes o el estrés oxidativo. Sin embargo, los dos grandes grupos de factores relacionados con la EP son el factor **genético** y el **ambiental**. La compleja conexión entre ambos es la razón de la falta de una cura completa a la enfermedad, que sea capaz de detener la neurodegeneración que se produce.

Las mutaciones genéticas de esta enfermedad pueden ser hereditarias o causadas por mutaciones genéticas esporádicas, originadas por exposición a ciertos factores ambientales. Algunas investigaciones apuntan a que la exposición a toxinas como el manganeso o el MPTP (1-metil-4-fenil,6-tetrahidropiridina) pueden influir en el desarrollo. A su vez, el **envejecimiento**, es otro de los factores que, unidos a los ya anteriormente expuestos, son

capaces de dar origen y empeorar los síntomas de la enfermedad, según estudios realizados por la Universidad de Harvard en 2018.

En la EP, tal y como sucede en otras enfermedades neurodegenerativas, existe un plegamiento anómalo de ciertas proteínas que provocan un cambio estructural en las células, originando una acumulación de proteínas (alfa-sinucleína o cuerpos de Lewy). Esta acumulación de proteínas da lugar a síntomas propios de la enfermedad cuando se ha degenerado entre el 60 y el 80% de las células productoras de dopamina en la sustancia negra.

En definitiva, los factores ambientales pueden causar mutaciones genéticas que, unidos a mutaciones hereditarias y al envejecimiento, propician las primeras fases de la EP.

### **2.3. Diagnóstico**

La variedad de síntomas que pueden sufrir los pacientes con EP, sumado al tiempo que tardan en mostrarse los síntomas típicos de la enfermedad, como el temblor involuntario, hace que el diagnóstico de esta enfermedad sea tardío, es decir, no en sus primeros estadios.

Según la encuesta realizada por EPOCA (Encuesta de Párkinson Observando la Calidad Asistencial), más de la mitad de las personas diagnosticadas en España han tardado entre 1 y 5 años en ser diagnosticados. La diferencia dentro de este rango depende de los síntomas tempranos que manifiestan. Si los primeros síntomas son torpeza motora o enlentecimiento de los movimientos, estos pueden llegar a asociarse a otras enfermedades traumatológicas y no neurológicas, cuyo resultado es la demora en la derivación clínica a consultas de neurología. Por otro lado, si los primeros síntomas manifestados incluyen el temblor, el diagnóstico se realizará de manera menos dilatada en el tiempo.

Tal y como se avanzaba anteriormente, el diagnóstico precoz de esta enfermedad no se realiza de manera común, lo cual puede deberse además de la variedad de síntomas relacionados, a la falta de un marcador biológico que permita conocer a través de una prueba o análisis concreto la existencia de la enfermedad en el paciente.

En conclusión, actualmente el diagnóstico de esta enfermedad puede realizarse mediante la **experiencia clínica** del personal médico a través de los síntomas que se manifiestan; por **pruebas genéticas**, si se conocen casos de la EP en antecedentes familiares del paciente o por **técnicas de neuroimagen**, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

## 2.4. Tratamiento

La EP es una enfermedad progresiva e incurable, compuesta por diferentes fases. El tratamiento que se da al paciente depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentra y de los síntomas mostrados en dicha fase.

Para clasificar las diferentes etapas de la EP se utiliza la escala de Hoehn y Yahr, cuya clasificación se realiza según la gravedad de los síntomas motores del paciente:

- **Estadio I:** los síntomas son unilaterales (afectan a una parte del cuerpo).
- **Estadio II:** los síntomas pasan a ser bilaterales (afección total del cuerpo), pero el equilibrio se mantiene sin evidencias de deterioro.
- **Estadio III:** enfermedad leve-moderada, con alteración del equilibrio, aunque con rasgos físicos independientes.
- **Estadio IV:** síntomas incapacitantes graves, aunque aún es capaz de levantarse o caminar sin apoyo.
- **Estadio V:** necesidad de silla de ruedas o permanecer de manera continuada encamado, si no se tiene ayuda.

### 2.4.1. Tratamiento farmacológico

Dentro del desconocimiento que existe en el conocimiento de las causas de la EP, la degeneración neuronal de la sustancia negra, y la consecuente disminución de valores de dopamina que conlleva, es ampliamente conocido. A día de hoy, se asume ésta como la causa

fundamental de la enfermedad, por lo que el tratamiento farmacológico creado tiene como función principal aumentar la actividad dopaminérgica.

Los fármacos utilizados no tienen capacidad de detener el curso de la enfermedad, sino enlentecer la progresión de ésta. En el Anexo 2: Fármacos en el tratamiento de la EP, se proporciona información detallada de los diferentes fármacos más utilizados en el tratamiento de EP, así como su acción en el paciente.

#### **2.4.2. HIFU**

En la evolución de los tratamientos contra la progresión de la EP, uno de los más avanzados es el HIFU. El HIFU, o tratamiento de ultrasonido focal de alta intensidad, es una novedosa técnica quirúrgica no invasiva para el tratamiento de algunos síntomas pertenecientes a la EP. Tradicionalmente, esta técnica se empezó a utilizar para tratar algunos tipos de cáncer o tumores. Sin embargo, actualmente, su rango de usos clínicos ha aumentado considerablemente, llegando, a su vez, al tratamiento de la EP.

Según la Universidad Clínica de Navarra, este procedimiento puede realizarse fuera de quirófano, más concretamente en la sala de exploración de la resonancia magnética. Esta tecnología consiste en la aplicación de un haz de ultrasonido de alta frecuencia en un tejido concreto, en este caso, el grupo de neuronas afectadas. Este grupo de neuronas, conocido como diana quirúrgica es localizada por un TAC craneal inicial.

En el procedimiento HIFU, el paciente se mantiene consciente de manera completa. Tan solo es necesario colocar un marco de esterotaxia (dispositivo metálico que se coloca en torno al cráneo en operaciones de neurocirugía), una membrana de silicona para no dañar la piel y aplicar los ultrasonidos al paciente.

Este tipo de tratamiento mejora el temblor, la rigidez y la torpeza de movimiento característicos de la EP. Es necesario indicar que, actualmente, el HIFU no es la técnica más utilizada para el tratamiento de la EP, ya que su uso es unilateral, es decir, el beneficio se obtiene solo en uno de los lados del cuerpo.

### **2.4.3. Tratamiento quirúrgico**

Tras una fase inicial, en la que se desarrollaron diferentes tratamientos farmacológicos para tratar los síntomas de la EP (a partir de 1995), el fracaso de estos para acabar definitivamente con la enfermedad dio lugar al estudio de diferentes tipos de cirugía como tratamiento de la EP. Aunque aparecen distintas propuestas, la introducción de la estimulación cerebral profunda (ECP) sustituyó todas las técnicas experimentales que se practicaban hasta entonces. La definición de la técnica ECP será objeto de estudio en el siguiente capítulo de esta memoria, así que, en este apartado se definirán algunas de las otras técnicas quirúrgicas utilizadas en la EP.

Cuando comienzan los síntomas comunes de la EP como el temblor o la bradicinesia, el estadio de la enfermedad es avanzado, ya que el número de neuronas dopaminérgicas degeneradas puede llegar incluso al 50-60% del total inicial. Por ello, los primeros avances quirúrgicos se centraron en aumentar el número de células a través de implantes dopaminérgicos. Algunas de las técnicas utilizadas fueron: la reinervación estriatal con implantes dopaminérgicos o los implantes de tejido dopaminérgico en la cabeza del núcleo caudado en los estadios IV o V de Hoehn y Yahr.

# 3

## Estimulación Cerebral Profunda

### 3.1 Definición

La estimulación cerebral profunda, o ECP, es una técnica quirúrgica que ofrece mejoras a pacientes que sufren enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Este tratamiento consiste en la implantación de un neuromodulador, o neuroestimulador, capaz de activar una zona determinada del cerebro a través de varios electrodos. De manera general, las zonas del encéfalo más estimuladas son el núcleo subtalámico, el globo pálido interno, o el núcleo ventral intermedio del tálamo.

Como se ha mencionado en el párrafo anterior, el sistema de ECP está compuesto de:

- **Electrodos:** cables finos situados en los núcleos pálidos de ambos hemisferios cerebrales. Su función será la de modular el comportamiento anormal de las neuronas que se encuentran en la zona concreta del encéfalo objeto del tratamiento.
- **Extensión:** cable delgado y aislado que conecta los electrodos al neuroestimulador.

- **Neuroestimulador:** generador de pulsos situado debajo de la piel abdominal, usualmente bajo la zona de la clavícula. Es el encargado de generar la corriente o señal eléctrica necesaria para estimular el encéfalo.

Este tipo de intervención se realiza en dos fases: en la primera etapa se colocan los electrodos en el área encefálica deseada. En ella se utiliza anestesia local, es decir, el paciente está consciente. De esta forma, el neurocirujano puede verificar si los electrodos se encuentran situados de manera precisa en la zona deseada a través de preguntas que el paciente debe responder o acciones que debe realizar (mover la mano, las piernas, entre otros). Por otro lado, la segunda fase se realiza mediante anestesia general. En ella, se coloca el neuroestimulador y las conexiones con los electrodos (extensión).

Esta técnica quirúrgica ofrece importantes ventajas a los pacientes que se someten a ella, ya que mejora, de manera sustancial, los síntomas motores de la enfermedad que padecen, a través de la estimulación a alta frecuencia. El riesgo de la operación es muy bajo, debido a que es mínimamente invasiva y, además, reversible. Es decir, si los síntomas del paciente no mejoran tras la intervención, es posible reprogramar los parámetros de la estimulación e incluso, desactivarlo por completo, volviendo al estadio previo de la enfermedad.

En pacientes con EP este procedimiento ha sido ampliamente utilizado en aquellos cuyos síntomas no mejoran tras el uso de tratamiento farmacológico.

## **3.2 Características técnicas**

### **3.2.1 Electrodo**

Los electrodos constituyen la interfaz que conecta el sistema electrónico con el fisiológico. Ya que los electrodos han de ser implantados en el cuerpo humano (electrodos implantables), deben cumplir una serie de características que permitan un uso seguro del mismo. De hecho, están considerados como el integrante más "débil" de la ECP, debido a que está sometido a tensiones continuadas que pueden suponer un desgaste. Además, el

fallo de los electrodos puede tener como consecuencia la necesidad de una nueva intervención quirúrgica.

Los electrodos utilizados en este tipo de cirugía presentan una estructura tubular que finaliza en la cabeza del electrodo. De esta forma, se logra una colocación precisa y una mayor facilidad en el mantenimiento de la terapia. El electrodo cuenta con ocho contactos en forma de anillo. Concretamente, configurados en dos electrodos de anillo y dos electrodos de tres segmentos, cuyo diseño proporciona una estimulación bidireccional, evitando la mayoría de los efectos secundarios y descargas eléctricas. Además, el material que se utiliza para la fabricación de los cuerpos de los electrodos suele ser poliuretano durable. Este material se caracteriza por su excelente tenacidad, flexibilidad y alta capacidad de alargamiento. En la Figura 4 se puede observar el diseño físico característico de los electrodos implantables.

Por último, es importante mencionar que los electrodos pueden ser adquiridos junto al neuroestimulador que se vaya a utilizar en la cirugía. Por lo tanto, sus características técnicas pueden variar ligeramente según la empresa proveedora.



*Figura 4. Diseño de un electrodo implantable (Recuperado de <https://www.bostonscientific.com/es-ES/productos/sistemas-de-estimacion-cerebral-profunda/cables-y-accesorios.html>)*

### 3.2.2 Neuroestimulador Medtronic®

El neuroestimulador implantable es un generador de pulso sellado herméticamente que contiene la electrónica, así como la batería y los conectores hardware necesarios para el control de la estimulación del tejido neural.

Cualquier sistema de estimulación se compone de varios bloques diferenciados (Riquelme Sacristán, 2006):

- Módulo de Control Digital (MCD)
- Módulo Analógico del Estimulador (MAE)
- Reguladores de tensión (DC/DC)

El MCD implementa la interfaz hacia el exterior, es decir, comunica al sistema de telemetría los datos obtenidos para el control del estimulador, las fuentes de corriente, las etapas de salida, etc. Por otro lado, el MAE comprende los componentes analógicos que ofrece la salida del estimulador y el conversor digital-analógico. Por último, los reguladores de tensión proporcionan los voltajes necesarios para la generación de la corriente de estimulación. En el caso de los sistemas de estimulación implantables, el MCD implementaría un protocolo de comunicación para la telemetría inductiva (a distancia).

El neuromodulador usado como referencia en este proyecto ha sido el modelo Soletra de Medtronic. Las características físicas de este están descritas en la Tabla 1. En ella, es posible observar su tamaño, peso y volumen. Además, es importante mencionar la duración de la batería de este neuroestimulador. Según un estudio publicado por "Parkinsonism & Related Disorders" (G. Ondo, 2007), la duración estimada del neuromodulador Activa® Soletra 7426, es de entre 4 a 5 años. La menor duración de la batería está relacionada con una mayor amplitud y ancho de pulso, mientras que la localización del implante, la enfermedad tratada o el sexo no se consideran factores correlacionados a la variación de la batería.

ESPECIFICACIONES FÍSICAS	
Altura (mm)	55
Longitud (mm)	60
Espesor de la cubierta (mm)	10
Espesor del conector (mm)	10
Volumen (cc)	22
Peso (g)	42

*Tabla 1. Especificaciones físicas del modelo Medtronic Soletra 7426. Recuperado de <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.003923.php>*

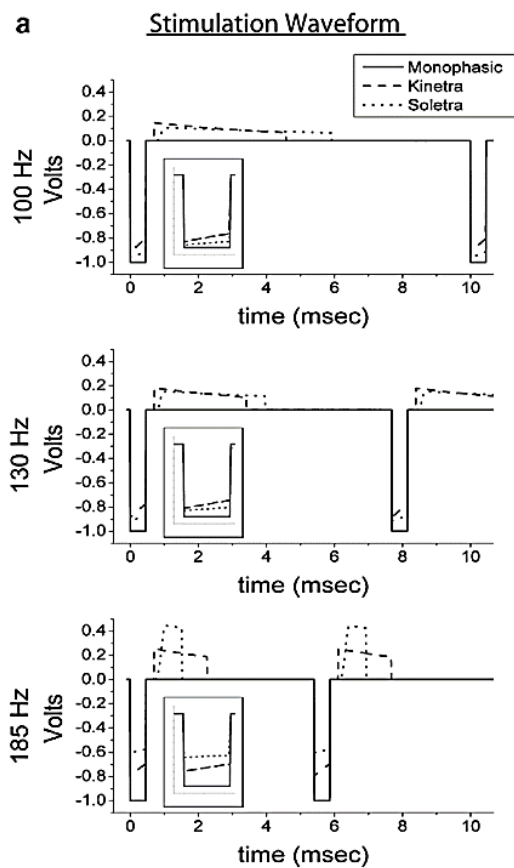
El neuroestimulador no genera una forma de onda única, sino que se rige por una serie de parámetros variables que permiten la obtención de diferentes formas de onda. Los parámetros de estas señales son los siguientes (Kuncel et al., 2004):

- Ancho de pulso: El rango ofrecido por el modelo Soletra va de 60 - 450  $\mu$ s en incrementos de 30  $\mu$ s.
- Frecuencia: Cuyo rango oscila entre 2 - 185 Hz.
- Voltaje: Cuyo rango varía de 0 - 10.5 V, con incrementos de 0.115 V.

La elección de los parámetros se realiza en función de los síntomas a tratar en la enfermedad del estudio, siendo posible concretarlos de forma individual según las características específicas de cada paciente. El objetivo es elegir una combinación óptima de los valores anteriores, lo cual permite una mayor reducción de los síntomas, así como un incremento de la batería (debido a un menor consumo) y una disminución del riesgo de daño en el tejido (Kuncel et al., 2004). La selección de los valores es realizada por los profesionales médicos que evalúan el estado del paciente.

En la Figura 5 es posible observar diferentes señales de estimulación generadas por neuromoduladores de Medtronic con diferentes parámetros seleccionados, comparadas con una forma de onda monofásica idealizada. En el caso del modelo Soletra (utilizado como referencia en este estudio), se observó una diferencia sustancial en los valores del pulso

catódico con respecto al valor del voltaje establecido, que iba acentuándose a mayores frecuencias y anchos de pulso. Por ejemplo, en el caso de la gráfica generada con 185 Hz, el voltaje estaba establecido a -1V. No obstante, el pico catódico de Solettra estaba en -0.6 V. Esta variación produce una reducción de la carga inyectada al tejido durante la fase catódica de la forma de onda de estimulación (Kuncel et al, 2004). Este ejemplo muestra la necesidad del uso de factores de corrección para el cálculo de los parámetros específicos para cada paciente.



*Figura 5. Variación de la forma de onda de salida según los parámetros seleccionados. Recuperado de Recuperado de Butson, C. et al (2007)*

# 4

## Desarrollo del Proyecto

En este capítulo se realiza una descripción detallada del desarrollo del neuroestimulador, comenzando por las fases iniciales teórica y de simulación, hasta el montaje final.

### 4.1 Requerimientos iniciales

El objetivo principal de este proyecto reside en el desarrollo de un neuromodulador experimental cuya onda generada tenga las mismas características que las de las ondas utilizadas en la estimulación cerebral profunda. Para que esto ocurra, es necesario conocer las ondas que se generan en los neuroestimuladores, concretamente, las del neuroestimulador de Medtronic.

Para ello, se ha realizado una búsqueda en artículos publicados en diferentes revistas médicas y de neurofisiología. El artículo encontrado en esta búsqueda fue realizado por el Departamento de Ingeniería Biomédica de la Fundación Clínica de Cleveland (Butson, C. et al (2007) "*Differences among implanted pulse generator waveforms cause variations in the neural response to deep brain stimulation*").

Este artículo expone los resultados que se han obtenido en el estudio de la respuesta del tejido neural tras su estimulación con distintos tipos de onda, los cuales se pueden observar en la Figura 6.

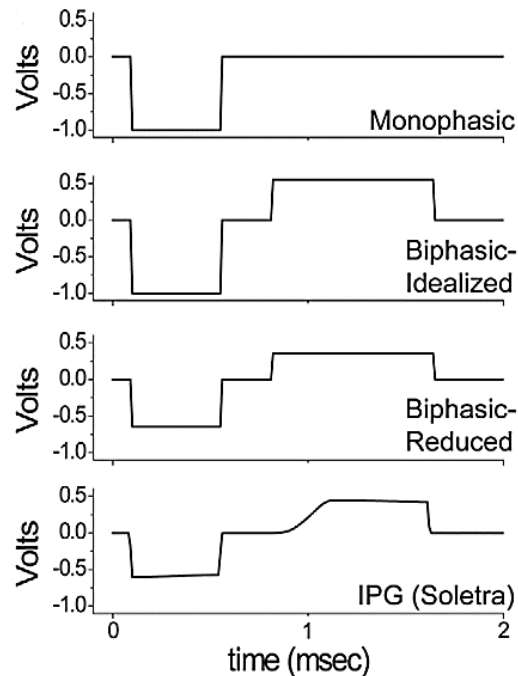


Figura 6. Formas de onda para estimulación cerebral profunda. Recuperado de Butson, C. et al (2007)

Las formas de onda generadas muestran los diferentes grados de complejidad de las ondas que son utilizadas para la estimulación. La onda monofásica es la más simple, mientras que la onda IPG (Solettra) corresponde a la onda real medida en la salida del neuroestimulador Medtronic Solettra. Por lo tanto, la forma de onda que será utilizada como objetivo de nuestro prototipo será la onda IPG. Sin embargo, si esta no pudiera ser generada, se realizará la bifásica reducida, que está formada por ondas cuadradas, más sencillas de generar. Por otro lado, cabe mencionar que en el caso del neuroestimulador objeto de estudio en este proyecto, es posible generar todas las formas de ondas que aparecen en la Figura 6, debido a que no va a ser probado sobre ningún paciente, sino que tiene fines de estudio e investigación. De otra forma, la onda monofásica no podría ser contemplada en el proyecto, ya que no ofrece la seguridad necesaria para este tipo de estimulación.

Otro de los puntos imprescindibles que se ha de realizar previo al desarrollo del proyecto, son la definición de la lista de los componentes utilizados, y el valor de cada uno de ellos. Listar los componentes que podían ser necesitados en el montaje hardware del prototipo se realizó gracias a un estudio de la técnica. Es decir, se analizaron proyectos con objetivos similares al presentado en esta memoria, principalmente estimulación muscular. De esta forma, se decidió que la mejor opción sería utilizar un puente H (se explicará en el apartado 4.3 de esta memoria), una resistencia de  $1K\Omega$ , un condensador de  $6nF$  (o algún valor cercano), y una placa Arduino Nano. El valor de la resistencia se extrajo del estudio del artículo donde se obtuvieron las formas de onda de la Figura 6, donde se especificaba que la resistencia del tejido neural al neuromodulador en ese estudio era de  $1K\Omega$ . También el valor del condensador se estimó de manera aproximada según la curva que existía en la Figura 6 de referencia. Es decir, el tiempo de subida de la curva (calculado a través de los píxeles de la imagen) puede servir para calcular el valor del condensador, ya que esta curva es generada por la acción del filtro RC utilizado. En este caso se utilizó la fórmula del filtro RC para calcular el valor del condensador teniendo una resistencia de  $1K\Omega$ . Por otro lado, el valor de la frecuencia de corte utilizada en la ecuación fue estimado a través de la señal objetivo.

$$f_c = \frac{1}{2\pi (1k)C} \rightarrow C = \frac{36\mu}{2\pi(1k)} = 6nF$$

Sin embargo, estos cálculos fueron estimaciones que se realizaron para tener un valor inicial de una orden de magnitud de acuerdo con el circuito y los objetivos del proyecto. En la fase de desarrollo hardware se calculará de nuevo el valor del condensador para adaptarlo a los requerimientos reales del sistema.

## 4.2 Simulación en TINA

La primera fase de desarrollo consiste en realizar una simulación virtual del prototipo que será montado posteriormente en la placa base o *protoboard*. De esta forma, se pueden probar diferentes configuraciones de los componentes utilizados, hasta llegar al resultado final esperado. Para ello, se ha realizado una simulación en TINA.

En esta simulación se han utilizado cuatro transistores, dos de tipo P y dos de tipo N. El transistor es un componente electrónico, fabricado con materiales semiconductores, que puede forzarse para dejar pasar o no la señal eléctrica a partir de una señal de mando, es decir, puede funcionar como un interruptor (en otra configuración funcionará como un amplificador). Los transistores se pueden dividir en dos grandes grupos: los bipolares y los de efecto de campo o MOSFET, que serán los utilizados en este proyecto. La razón para utilizar este tipo de transistores no radica en su funcionamiento (que ambos de forma general comparten), sino en la necesidad de regular el voltaje de la señal eléctrica y no su intensidad (transistores bipolares).

En función de cómo se estructure internamente el transistor MOSFET, estos se pueden clasificar en dos tipos principales: tipo P y tipo N. Un transistor de tipo P tiene como portador de carga de forma mayoritaria huecos, y electrones como portadores minoritarios; mientras que los transistores de tipo N contiene una mayor densidad de electrones, siendo este su portador de carga mayoritario.

La idea inicial era utilizar un puente H, tal y como se comentó anteriormente. El puente H puede adquirirse como un circuito integrado. Sin embargo, el simulador TINA no cuenta con este componente en su lista, por lo que se optó por montarlo usando cuatro transistores, conectados de una forma determinada (Figura 7). Las conexiones utilizadas provienen de la hoja de datos del puente H que se utilizará en el desarrollo hardware. Es decir, en nuestra simulación se sustituyó el puente H por los transistores, debido a que su comportamiento es equivalente.

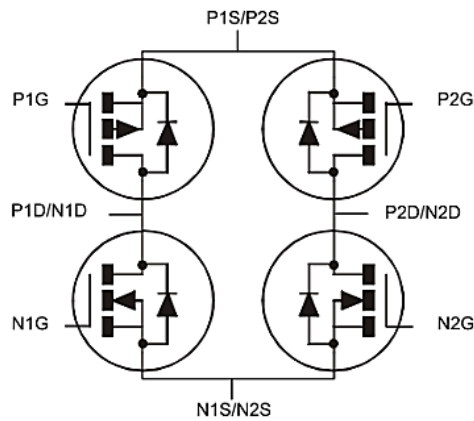


Figura 7. Esquemático interno representativo del puente H utilizado. Recuperado de <https://www.diodes.com/assets/Datasheets/DMHC3025LSD.pdf>

Además, se utilizó una resistencia y un condensador conectados en serie, lo cual corresponde a un filtro RC. Este filtro se conectó a su vez a la unión entre los transistores, así como el condensador del filtro se conectó en paralelo a una resistencia de  $1\text{K}\Omega$ , que corresponde al paciente. Todas estas conexiones se pueden observar en la Figura 8.

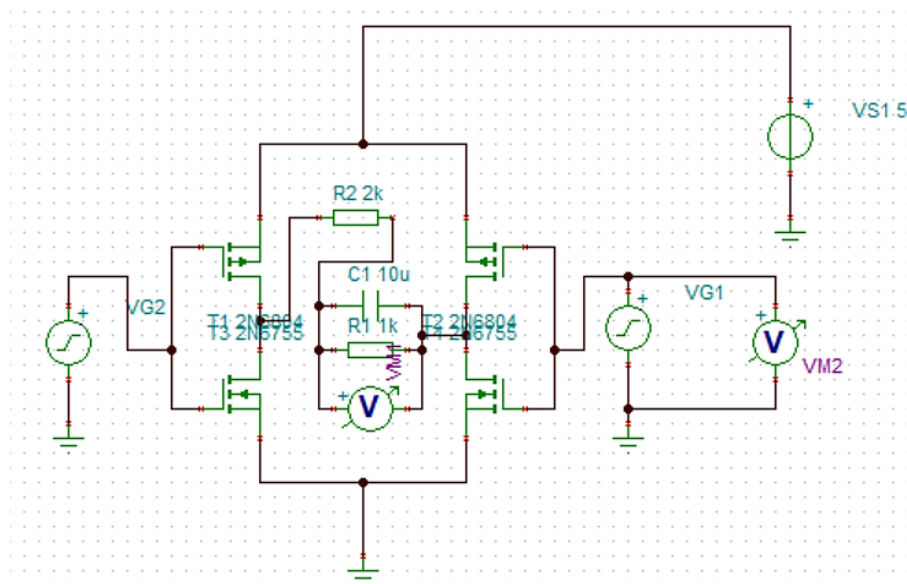


Figura 8. Representación del circuito en TINA. Elaboración propia.

Una vez el circuito principal se ha diseñado, se colocan los generadores de voltaje VG1 y VG2, y la fuente de voltaje VS1 para la alimentación del circuito. Los generadores originan señales cuadradas que serán moduladas en el circuito. Por otro lado, la fuente de voltaje

proporciona una señal de 5V, aunque este valor se puede cambiar según las respuestas que se obtengan como forma de onda.

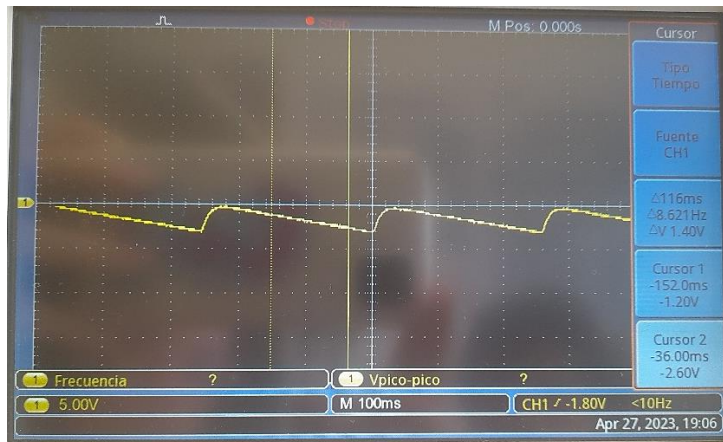


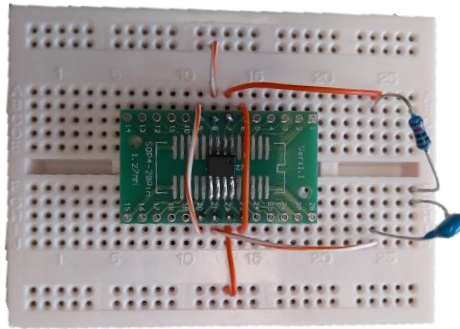
Figura 9. Respuesta obtenida con el circuito inicial en TINA

La señal que se obtiene como resultado se puede observar en la Figura 9. Aunque el puente H funciona correctamente, en nuestro resultado no se observa la misma forma de onda de la Figura 6, es decir, no es la señal que estimula directamente el tejido neural. Como veremos en el Apartado 4.3, para conseguir replicar la señal haremos uso de una modulación por ancho de banda. Esta modulación no podemos simularla fácilmente en TINA.

### 4.3 Desarrollo hardware

El desarrollo hardware es quizás el punto más importante del proyecto, puesto que los resultados que se obtengan serán comparados con las formas de onda iniciales para establecer diferencias y similitudes entre ellas.

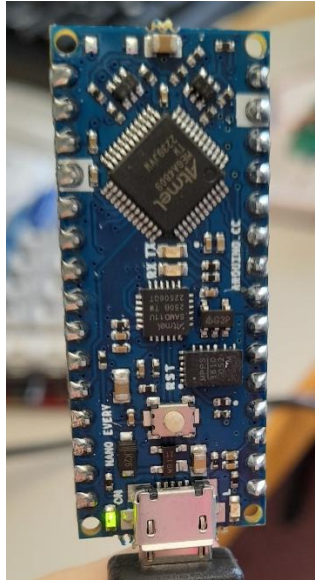
Para comenzar el desarrollo hardware es necesario seguir el diseño establecido en el desarrollo software, es decir, los componentes serán conectados de la misma forma que en la simulación virtual anterior. El resultado de la colocación y conexionado de los componentes puede verse en la Figura 10. En esta imagen se observa que en la parte central de la protoboard hay una pequeña placa donde se coloca el puente H. Esta placa es un adaptador, que sirve para poder conectar el puente H a la *protoboard*. El resto de los componentes utilizados son los mismos que en el desarrollo software.



*Figura 10. Montaje inicial del circuito. Elaboración propia.*

La elección del uso del puente H como un circuito integrado en lugar de montarlo con transistores, fue por que ofrece una mayor similitud entre los transistores del puente, y por la facilidad de montaje que este proporciona, ya que al ser un componente integrado solo es necesario conectarlo a la placa, y no cablear cuatro transistores.

Para modular la señal y conseguir la forma de onda objetivo es necesario el uso de un microcontrolador. En este caso, se utilizará la placa Arduino Nano Every (Figura 11). Esta placa tiene un tamaño más reducido que el resto de las placas de Arduino, estando caracterizada por su bajo consumo de energía y la consiguiente mayor duración de la batería. Estas características lo hacen óptimo para las necesidades de este proyecto, ya que, aunque nuestro desarrollo es solo un prototipo, de esta forma su tamaño permanece lo más pequeño posible, y la duración de la batería es elevada, razones por las cuales fue elegida por encima del resto de placas.



*Figura 11. Placa Arduino Nano Every utilizada en el proyecto. Elaboración propia.*

Para conseguir generar una señal con la forma que deseamos podemos implementar una modulación que se va a utilizar es conocida como modulación por ancho de banda o PWM. Este tipo de señal de control se utiliza para graduar cualquier sistema que requiera de regulación por sistema de control electrónico. En el proyecto que se está realizando, la regulación por ancho de banda será fundamental, ya que esta modulación permite generar formas de onda con diversas curvas según la forma de la señal PWM, tal y como se explicará a continuación.

La modulación PWM se emplea para generar una señal analógica de una cuya señal portadora sea digital. Es decir, esta técnica se utiliza en todos aquellos casos cuyo objetivo no sea un valor digital en la tensión de salida, sino un valor analógico. Para generar esta señal en el proyecto se hizo uso de Arduino y la placa Nano Every, anteriormente mencionada, ya que la señal PWM sería generada a través de este microcontrolador y conectada al circuito.

La señal PWM está compuesta por pulsos cuadrados. Consiste en activar y apagar una señal digital manteniendo una frecuencia constante y variando la anchura del pulso a lo largo del tiempo. En la Figura 12 se puede observar un ejemplo de una señal PWM y las diferencias que pueden existir según las variaciones de ancho de pulso (*duty cycle*).

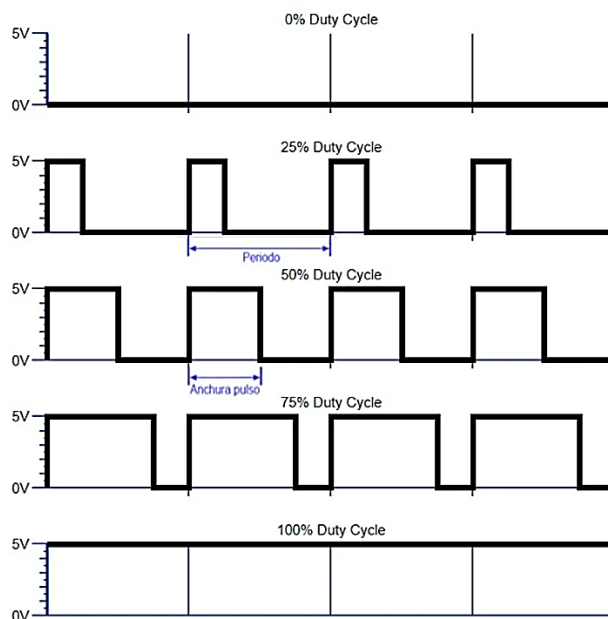


Figura 12. Ejemplos de señales PWM.

Recuperado de <https://solectroshop.com/es/blog/que-es-pwm-y-como-usarlo--n38#:~:text=PWM%20son%20las%20siglas%20de,o%20sufrir%20distorsi%C3%B3n%20por%20interferencias.>

La señal PWM obtenida se genera con un código de programación Arduino similar al que se utilizará más adelante para generar la forma de onda esperada, que puede verse en el Anexo 3. En él, se utilizan los pines 5 y 6, ya que son estos los definidos en la hoja de datos de la placa Arduino Nano Every como aquellos necesarios para la generación de señales PWM. Es necesario utilizar dos señales de este tipo, ya que *pwm2\_pin* se mantendrá como señal de referencia, mientras que *pwm1\_pin* variará en función de la forma de onda que se quiere conseguir.

La modulación PWM permite, a través de cambios en el código de programación utilizado, la consecución de la forma de onda para la estimulación del tejido neural. Para ello, es necesario establecer dos vectores de datos correspondientes a las señales PWM (*pwm\_1[]* y *pwm\_2[]*). El primer vector hace referencia a la variación en el valor del voltaje de salida; y el segundo es el encargado de invertir la polaridad de la salida.

Debido a que la Figura 6 no proporciona suficiente información sobre la resolución de las señales, se realizó una estimación de los valores del voltaje y del tiempo, los cuales fueron

agrupados en una tabla de datos para su posterior inserción en una gráfica (Véase Anexo 3: Generación gráfica de la forma de onda objetivo). Para generar la señal  $pwm\_1[]$ , sabiendo que los valores que puede tomar la señal se encuentran entre 0 y 255 (debido al uso posterior de  $analogWrite()$  en el código Arduino), se multiplica el valor absoluto de la señal de voltaje por 255. De esta forma,  $pwm\_1[]$  contiene los valores finales del voltaje en el rango de valores establecidos para  $analogWrite()$ . Por otra parte,  $pwm\_2[]$  indica la zona de la gráfica donde el voltaje toma valores negativos.

En el bucle del código utilizado (Anexo 4: Código Arduino para generar señal objetivo) se observa la inicialización de una variable:  $val$ . Esta variable será la que se envíe al pin correspondiente, previamente establecido, para originar la señal. Por lo tanto, aunque la señal que se quiere obtener contiene valores negativos, para poder ser generados en Arduino con  $analogWrite()$  (función que tiene un rango de valores que va desde 0 hasta 255), se necesita hacer uso de ambos vectores de la señal PWM. De este modo, si el valor del vector  $pwm\_2[]$  es 0, significa que el valor de la señal es positivo y se puede igualar a  $val$ ; mientras que, si el valor es distinto de 0, la señal tiene un valor negativo y se le asignará a  $val$  el inverso de  $pwm\_1[]$  calculado de la siguiente forma:

$$val = 255 - pwm\_1[time]$$

Siendo  $time$  el contador utilizado en el bucle.

Por último, el ciclo de la señal objetivo va a durar 41 segundos, debido al tamaño de los vectores  $pwm\_1[]$  y  $pwm\_2[]$ , por lo que cuando el contador  $time$  supere ese valor, este deberá reestablecerse y volver a 0. De esta forma, se repetirá cíclicamente la forma de onda conseguida. En la Figura 13 se puede observar la señal obtenida mediante el osciloscopio.

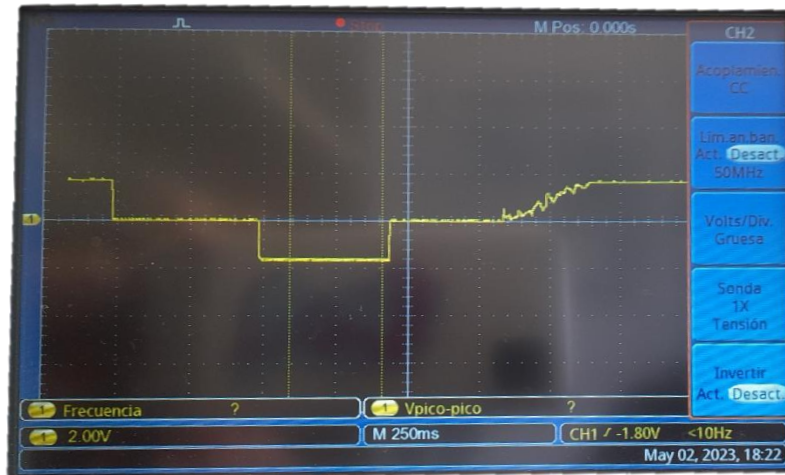


Figura 13. Señal de estimulación generada con interferencias. Elaboración propia

Tal y como se puede observar en la Figura 13, la señal generada contenía ruido o interferencias en la curva de la subida, debido a la acción del PWM. Por lo tanto, para mejorar la calidad de la señal había dos opciones:

1. Añadir más condensadores al circuito.
2. Aumentar el valor de las resistencias.

La opción elegida fue la primera, ya que, si se aumentaba el valor de las resistencias, disminuiría la amplitud de la señal. Para saber cuántos condensadores había que añadir se utilizó un simulador virtual de diseño de filtros RC para señales PWM (OKAWA Electric Design). En él, se pueden añadir los valores de la resistencia y el condensador del filtro RC para obtener la frecuencia de corte de la señal. También se puede añadir el valor de la frecuencia de corte deseada para calcular los valores óptimos de la resistencia y el condensador. En este caso, la señal origen que se ha tomado como referencia se ha muestreado a 20 Hz (con periodo de 0,05 s). Por lo tanto, se fue modificando el valor del condensador hasta llegar a 10 uF, con cuyo valor se obtenía una frecuencia de corte de 15,91 Hz. A continuación, se observó la señal resultante en el osciloscopio tras añadir los condensadores (Figura 14). En ella se puede observar una mejora sustancial en el ruido de la señal.

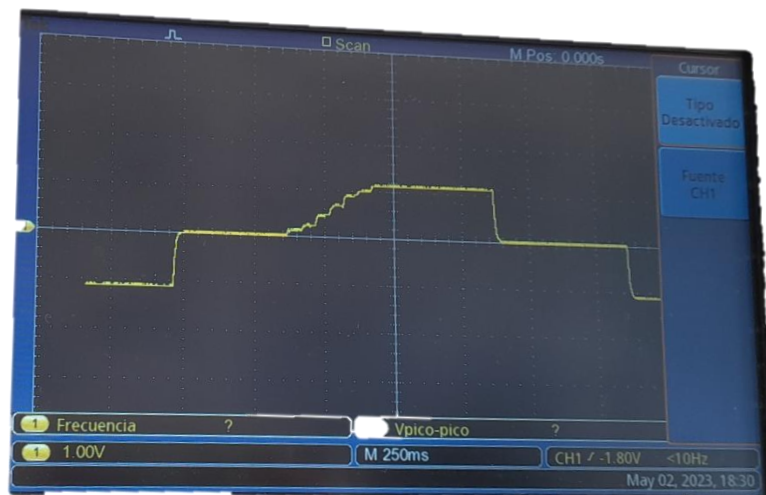


Figura 14. Señal de estimulación generada tras la adición de condensadores. Elaboración propia

# 5

## Conclusiones y líneas futuras

### 5.1 Resultados obtenidos

Durante la realización de este proyecto se ha realizado un estudio bibliográfico de la Enfermedad de Parkinson acompañado del desarrollo físico de un neuroestimulador utilizado para su tratamiento. El desarrollo hardware de este dispositivo fue la fase más difícil de completar, puesto que, nos encontramos con algunos contratiempos que nos impedían generar la señal que buscábamos. Por ejemplo, la falta de información de la imagen que mostraba la forma de onda objetivo del proyecto. Para solucionarlo, tuvimos que estimar los puntos de esa señal y graficar el resultado en un Excel, tal y como se explica en la memoria.

Por otro lado, la idea inicial en la simulación en TINA era obtener la misma señal que, más adelante, obtendríamos en el desarrollo hardware, para poder compararlos. Sin embargo, esto no se pudo llegar a realizar completamente debido a la dificultad que entrañaba la simulación de la señal PWM en TINA. Aun así, la señal generada en la simulación sirvió para comprobar que la forma de onda obtenida en el osciloscopio, previa a la modulación por ancho de banda (PWM), era igual que la anterior. Finalmente, el resultado

que hemos obtenido en el desarrollo hardware coincide con la señal que buscábamos, por lo que, gracias al osciloscopio, se ha podido verificar que el proceso seguido ha sido el correcto.

En relación a las líneas futuras, es posible establecer dos vías. La primera de ellas hace referencia a las siguientes etapas del proyecto que se ha iniciado, mientras la segunda lo hace con respecto al futuro de la estimulación cerebral profunda (ECP) en la terapia de enfermedades.

El proyecto realizado en esta memoria ha concluido con el montaje del circuito en la placa base y la generación de la forma de onda buscada tras el uso del microcontrolador Arduino. Para conseguir un prototipo real, las siguientes fases que se han de llevar a cabo son: el diseño de una placa de circuito impreso (PCB), la fabricación de esta PCB y el montaje de la envolvente. Por lo tanto, en la fase en la que se encuentra el proyecto, este no podría ser testado clínicamente con pacientes. No obstante, el objetivo principal de este proyecto no es realizar un dispositivo apto para el uso clínico, lo cual conllevaría un presupuesto inalcanzable para este TFG, sino demostrar que con unos recursos muy limitados es posible diseñar dispositivos electromédicos de diversas funcionalidades y remarcar la importancia de la inversión en investigación y desarrollo de esta rama de la ingeniería.

En definitiva, tanto la estimulación cerebral profunda (ECP) como cualquier tipo de electroestimulación, aun siendo terapias que llevan décadas siendo utilizadas, siguen en pleno auge y desarrollo debido a su eficacia en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades de distinta índole.

En conclusión, la realización de este TFG me ha permitido aumentar el conocimiento acerca de la neuroanatomía humana, así como de sus posibles patologías y los diferentes tratamientos existentes. Del mismo modo, la búsqueda de soluciones para resolver los problemas que fueron apareciendo en las diferentes etapas de la simulación en TINA y el desarrollo hardware hizo que recordara por qué elegí estudiar Ingeniería Biomédica.

# Referencias

- Adela- Emilia, G.A. (2007). *Enfermedad del Parkinson*. Offarm.
- Boston Scientific (2017). Sistemas de estimulación cerebral profunda: Cables y accesorios.
- Chaves Morales, K. (2022). Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Sinergia*, 7  
Estimulación cerebral profunda: *MedlinePlus enciclopedia médica*. (s.f.)
- Fernández-Espejo, E. (2020). Microorganismos relacionados con un mayor riesgo de presentar la enfermedad de Parkinson. *Neurología*.
- Guridi, J; Rodríguez- Oroz, M; & Manrique, M. (2004). Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía*, 15 (1), 5-16
- Haarmann, L. (et al), (2022). The Deep Brain Stimulation Impairment Scale: A useful complement in assessment of well- being and functioning in DBS-patients - Result from a large multicentre survey in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 99, 8-15.
- Hermes, L. (2022). HIFU, tratamiento para el temblor sin cirugía. *Clínica Universidad de Navarra*
- Kuncel, A. M; & Grill, W. M. (2004). Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 115 (11), 2431-2441.
- Laumonnier, A; & Bleton, J. (2001). Rehabilitación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *EMC - Kinesiterapia- Medicina Física*, 22(1), 1-15.
- Limousin, P; Krack,P; Benazzouz, A; Ardouin, C; Hoffman, D; & Benabid, A. (1998). Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105-1111
- Lorraine, V. (et al), (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, (386), 896-912.
- Martin, J.H. (2013). *Neuroanatomía: Texto y Atlas*. MacGraw Hill
- Megan Markl, Rodney J Guthrie, Tarun Goswami (2019) Investigation of A NeuroStimulator Retrieved Posthumously. *Biomed J Sci & Tech Res* 23(4)

- Moreno, P; (2017). Enfermedad de Parkinson: uno de los grandes desafíos para la salud pública. Federación Española del Parkinson.
- Ondo, W. G.; Meilak, C.; Vuong, K., (2007). Predictors of battery life for Activa Soletta 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13, 240-242
- Pérez Menéndez, A. (2018). *El número de afectados por la enfermedad del Párkinson se duplicará en 20 años y se triplicará en 2050.*  
<https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link238.pdf>
- R. Figueiras- Méndez, C. Magariños- Ascone, I. Regidor, M. del Álamo- De Pedro, L. Cabañes- Martínez, M. Gómez-Galán (2009). Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año. *Revista de Neurología*, 49 (10): 511-516.
- Ropper, A.H., Samuels, M.A, Klein, J.P., Prasad, S. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Principios de Neurología, 11th ed. Nueva York (NY): McGraw-Hill; 2020. Disponible en *Enfermedades degenerativas del sistema nervioso*. Adams y Victor. Principios de la neurología, 11e. McGraw Hill Medical (s.f.).
- Rueda-Acevedo, M. (2011). Estimulación cerebral profunda: más allá de los principios éticos. *Acta Neurológica Colombiana*, 27 (1)
- Sacristán, J. (2006). *Sistema Implantable para la Estimulación y Registro de Nervio Periférico*. [Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona].
- Trinh, J., Farrer, M. Advances in the genetics of Parkinson Disease. *Nature Reviews Neurology* [Internet] 2013 (9): 445-454. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.132>
- Tumbull, K; Caslake, R; Macleod, A; Ives, N; Stowe, R; & Counsell, C. (2005). Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *The Cochrane library*, 2012(1).
- World Health Organization: WHO. (2022). Enfermedad de Parkinson.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>

# Anexo 1:

## División y funciones de los núcleos basales

Núcleos aferentes	Núcleo caudado	Participa en control de movimientos oculares y estado cognitivo
	Putamen	Participa en el control de los movimientos del tronco y extremidades
	Núcleo <i>accumbens</i>	Mediación de emociones
Núcleos eferentes	Globo pálido, segmento interno	Asociado con el putamen y con el control del tronco y las extremidades
	<i>Pallidum</i> ventral, porción externa	Participa, junto al cuerpo estriado ventral, en la mediación de las emociones
		Participa, junto al núcleo caudado, en la cognición y movimientos oculares

	Porción reticular de la sustancia negra	
Núcleos intrínsecos	Globo pálido, segmento externo	<b>Junto con el núcleo subtalámico, forman parte del circuito de ganglios basales que recibe estimulación aferente de otros núcleos basales y que se proyecta de vuelta</b>
	<i>Pallidum</i> ventral, porción intrínseca	<b>Características casi idénticas a las del segmento externo del globo pálido</b>
	Núcleo subtalámico	<b>Junto con el segmento externo del globo pálido, forman parte del circuito de ganglios basales que recibe estimulación aferente de otros núcleos basales y que se proyecta de vuelta</b>
	Porción compacta de la sustancia negra	<b>Contiene neuronas dopaminérgicas que se proyectan al cuerpo estriado (núcleos aferentes) y a porciones de corteza</b>
	Área del tegmento ventral	<b>Al igual que la porción compacta de la sustancia negra, contiene neuronas dopaminérgicas que se proyectan al cuerpo estriado (núcleos aferentes) y a porciones de corteza</b>

Tabla A.1. División de los núcleos basales. Elaboración propia

# Anexo 2:

## Fármacos en el tratamiento de EP

Fármaco	Definición	Acción en el paciente	Fases de la EP en las que se utiliza
<b>Levodopa</b>	Precursor de la dopamina	Reduce la mayoría de los síntomas motores de la enfermedad (rigidez, bradicinesia) y en menor medida los síntomas de disfunción autónoma o demencia. Pueden producir fluctuaciones motoras.	Iniciar con dosis bajas en las primeras etapas de la enfermedad e ir aumentando de forma progresiva en fases más avanzadas.
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	Estimulan los receptores dopaminérgicos	Mismas ventajas que la levodopa, sin efectos adversos de fluctuaciones motoras, aunque sí producen náuseas o vómitos.	Aunque menos eficaz que la levodopa, es posible utilizarlo en la mayoría de los estadios de la enfermedad.
<b>Inhibidores de la MAO B</b>	La MAO B es una de las principales	Mejoran los síntomas motores y retrasan la	Se recomienda utilizar en etapas

	vías de degradación de dopamina en el cerebro. Al inhibir su acción, se aumentan los niveles de dopamina.	necesidad de levodopa durante algunos meses. Reducen las fluctuaciones motoras, aunque su eficacia es menor que en los casos anteriores.	iniciales, antes del uso de fármacos dopaminérgicos en el paciente.
<b>Anticolinérgicos</b>	Se basa en el antagonismo de la neurotransmisión colinérgica central.	Mejoran exclusivamente el temblor, la sialorrea y otros síntomas vegetativos.	Utilizados en pacientes jóvenes.
<b>Amantadina</b>	Antiviral muy utilizado en el tratamiento de la gripe, mejora la transmisión dopaminérgica.	Más efectivo que los anticolinérgicos en la mejoría de la bradicinesia y la rigidez, aunque menos para el control del temblor. Su eficacia clínica disminuye a lo largo de los meses.	Pueden utilizarse en fases iniciales cuando el temblor no es excesivo y en fases más avanzadas para el control de discinesias y fluctuaciones motoras

*Tabla A.2. Fármacos utilizados en EP. Elaboración propia*

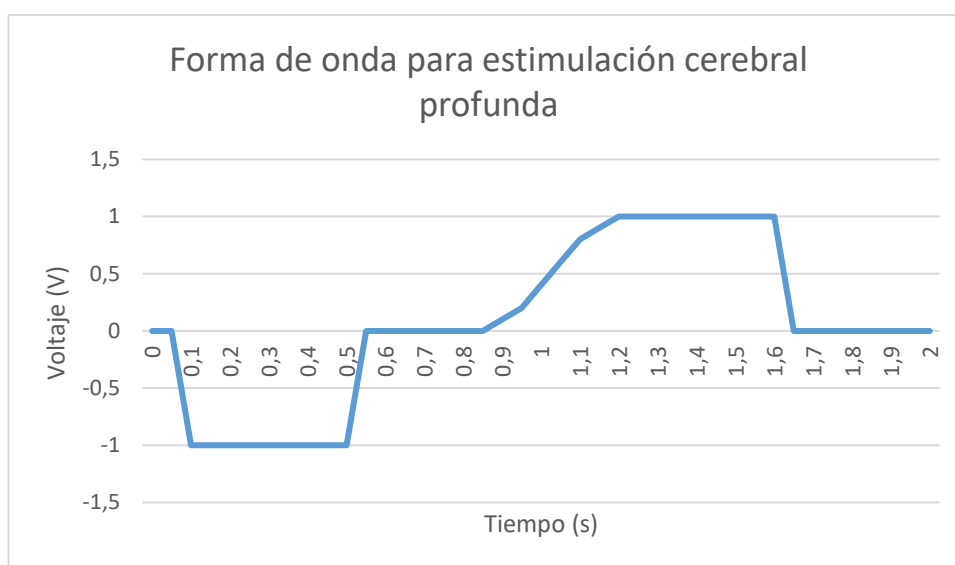
# Anexo 3:

## Generación gráfica de la forma de onda objetivo

Tiempo (s)	Voltaje (V)	PWM1	PWM2
0	0	0	0
0,05	0	0	0
0,1	-1	255	1
0,15	-1	255	1
0,2	-1	255	1
0,25	-1	255	1
0,3	-1	255	1
0,35	-1	255	1
0,4	-1	255	1
0,45	-1	255	1
0,5	-1	255	1
0,55	0	0	0
0,6	0	0	0
0,65	0	0	0
0,7	0	0	0
0,75	0	0	0
0,8	0	0	0
0,85	0	0	0
0,9	0,1	25	0
0,95	0,2	51	0
1	0,4	102	0
1,05	0,6	153	0
1,1	0,8	204	0
1,15	0,9	229	0
1,2	1	255	0
1,25	1	255	0
1,3	1	255	0
1,35	1	255	0
1,4	1	255	0

1,45	1	255	0
1,5	1	255	0
1,55	1	255	0
1,6	1	255	0
1,65	0	0	0
1,7	0	0	0
1,75	0	0	0
1,8	0	0	0
1,85	0	0	0
1,9	0	0	0
1,95	0	0	0
2	0	0	0

*Tabla A.3. Datos estimados para la generación de la gráfica objetivo. Elaboración propia.*



*Figura A.1. Gráfica obtenida con los datos de la tabla 1. Elaboración propia*





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

| [uma.es](http://uma.es)

E.T.S de Ingeniería Informática  
Bulevar Louis Pasteur, 35  
Campus de Teatinos  
29071 Málaga

E.T.S. DE INGENIERÍA INFORMÁTICA