

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



**Caracterización y Validación de un Prototipo de Estimulador
del Nervio Vago y su Varilla de Programación Inalámbrica
para el Tratamiento de Epilepsia Fármaco Resistente - Fase IV**

Protocolo de trabajo de graduación presentado por Erick Daniel Aquino
Paz, estudiante de Ingeniería Mecatrónica

Guatemala,

2022

Resumen

Se pretende seguir mejorando el prototipo de VNS que se trabajó en la fase anterior, más extensamente en el consumo energético y funcionamiento general del sistema. También se busca caracterizar el sistema por medio de los datos recopilados y desarrollar un modo de operación automático para el módulo de estimulación. Esto con el fin de mejorar y estar cada vez más cerca de un equipo neuro estimulador que permita mejorar la calidad de vida de las personas que sufran de epilepsia fármaco resistente manteniendo un precio accesible. Para llevar a cabo esta serie de avances se probarán y evaluarán el consumo energético del módulo estimulador y de la varilla programadora. Para el desarrollo del modo de operación automático que se tomo de referencia del modelo comercial AspireSR 106 se tiene previsto el desarrollo por versiones de un programa que pueda cumplir con la función de detectar patrones.

Antecedentes

La idea de tratar la epilepsia sin necesidad de fármacos antiepilépticos proviene de las personas que tienen una condición congénita que limita la efectividad de los fármacos o que desarrollan una resistencia a los mismos a medida que su epilepsia evoluciona. Es conocida como epilepsia refractaria/fármaco-resistente, para la cual la efectividad de los fármacos antiepilépticos resulta ser nula, debido a que existe una resistencia bio-química a los componentes de estos medicamentos que tratan de actuar sobre el sistema límbico y sistema nervioso.

Tratamiento VNS de *LivaNova*

Para tomar acción ante esta necesidad la empresa de servicios médicos *LivaNova* decidió lanzar un neuromodulador que busca abordar el problema de ataques epilépticos utilizando descargas eléctricas periódicas y controladas dirigidas al nervio vago. Este tipo de neuromodulación se conoce como *Estimulación de Nervio Vago o Vagus Nerve Stimulation (VNS)*. Es una técnica de estimulación en la que consiste en provocar una serie de descargas periódicas y controladas al nervio vago con el fin de que estas descargas afecten las partes específicas del cerebro para combatir los síntomas que provocan las convulsiones. Este tratamiento por estimulación del nervio vago (VNS) también resultó ser muy útil, seguro y eficaz para niños, pues los niños con epilepsia tratados sólo con medicamentos pueden ver menguado su desarrollo. Además se han registrado mejoras en la lucidez, concentración y los niveles de energía [1]. La exposición de este tratamiento por largos periodos de tiempo demostró una reducción en la incidencia de ataques epilépticos en pacientes que padecen de epilepsia refractaria en un 81 %. También se reportó que dentro de este grupo de pacientes hubo un 12 % que dejaron de reportar convulsiones en un período de 10 meses bajo el tratamiento [2].



Figura 1: Estimulador y varilla programadora VNS [2].

VNS Pulse 102/102R-Aspire 106

LivaNova tiene una serie de estimuladores para el tratamiento por VNS. Debido a que se debe introducir el estimulador mediante de un procedimiento quirúrgico ambulatorio es necesario que estos estimuladores cuenten con una aleación de titanio bio-compatible. Los estimuladores operan según una serie de parámetros previamente estudiados de la reacción del cuerpo humano ante los estímulos. El médico encargado será quien determine los parámetros por medio de la varilla programadora. Los parámetros a variar mediante la varilla programadora son la frecuencia, amplitud y ciclo de trabajo del PWM que se utiliza para la estimulación del nervio vago. El modelo de estimulador de nervio vago *LivaNova: VNS Pulse 102* cuenta con dos partes el estimulador el cual es ubicado dentro del paciente y la varilla programadora con la cual el médico ajusta los parámetros por paciente para un tratamiento adecuado. Este modelo *LivaNova: VNS Pulse 102* fue presentado por *Cybertronics* en 1997 y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1998, tiene 24 años desde que fue lanzado al mercado convirtiéndolo en el modelo más antiguo y con más tiempo en el mercado [3].

Se toma como base el modelo *LivaNova: VNS Pulse 102*, aunque cuenta con un funcionamiento menos que el modelo *AspireSR 106* esta ofrece una mejor versatilidad en cuanto a construcción y la electrónica que posee, debido a que el precio de los componentes electrónicos con aplicaciones médicas representan una fracción del precio actual del tratamiento por estimulación de nervio vago de \$20,000. Por lo que a partir de estas características se puede llegar a tener un dispositivo con una funcionalidad similar por una fracción del costo. La funcionalidad que ofrece el modelo *AspireSR 106* consiste en un monitoreo al incremento de los latidos del corazón, el cual le llaman Detección y Respuesta. Este modo detecta un aumento rápido de la frecuencia cardíaca, que suele asociarse con el inicio de una crisis epiléptica. Al detectar este aumento en la frecuencia cardíaca se responde administrando una dosis adicional de la terapia [1]. Esto no implica que el paciente no puede hacer ejercicio pues la frecuencia cardíaca aumentará pero no hará ningún daño recibir una dosis extra del tratamiento durante el ejercicio [4].

Como se observa en la Figura 2 se tiene el modelo *AspireSR 106* el cual incluye la función de Detección y Respuesta, se aclara que al activar este modo la el tiempo de vida de la batería desciende considerablemente debido a que este siempre esta monitoreando la frecuencia



Figura 2: Estimulador modelo AspireSR 106 [4].

cardíaca [1].

Fases previas

En las fases previas se trabajó en la elaboración de un sistema de neuro modulación utilizando PWMs de amplitud variable. También se trabajó en hacer modificación en el PCB del módulo estimulador y en el PCB de la varilla programadora. Así mismo se trabajo en el diseño 3D de la varilla programadora. Todo esto se llevó a cabo durante las fases anteriores y en el trabajo previo que consistió en tres prototipos en los cuales se mejoraba funcionalidad y tamaño.

Estimulador nervio vago - fase previa

En la fase III del Estimulador del Nervio Vago trabajado por Rodrigo Figueroa [5] se logró mejorar la funcionalidad del prototipo del Estimulador del Nervio Vago que se desarrolló en la fase I y II con el fin de prepararlos para pruebas en tejido animal. Se desarrolló circuitos impresos las cuales tuvieron tres fases hasta alcanzar entra cada un un objetivo, se observan en las figuras 3,4,5. Se llegó a la implementación de componentes SMD en los circuitos impresos lo cual representa un gran avance para la reducción de tamaño. En la última fase se con la implementación de componentes SMD se logró implementar un módulo de conexión inalámbrica que permite la comunicación entre la varilla programadora y el estimulador. Se realizó una carcasa a la medida hecho de PLA, la cual encaja con la última versión de la varilla programadora. También se avanzó en una interfaz gráfica por medio de una pantalla LCD en la cual se pueden ver los envíos de parámetros por medio de la varilla programadora como se puede apreciar en la figura 6. También se empezó a investigar sobre materiales bio compatibles con el cuerpo humano para el encapsulamiento del Estimulador del Nervio Vago.

Alcance y limitaciones

Con lo que respecta a potabilidad esta es una de las mayores limitaciones para el módulo estimulador y la varilla programadora debido a que no cuenta con una fuente de energía

independiente para poder usarla desconectada de una fuente de poder. Esto conlleva a que no se ha optimizado el consumo energético y eficiencia de la propuesta actual.

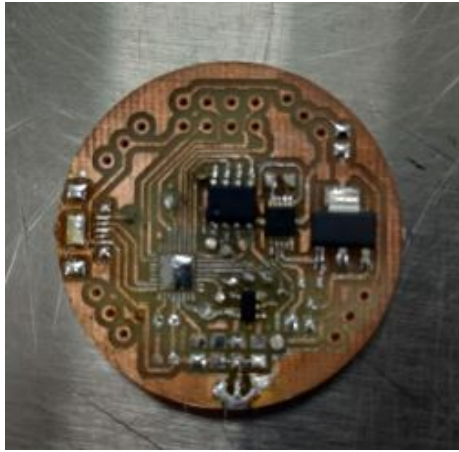


Figura 3: Estimulador versión 1 [5].

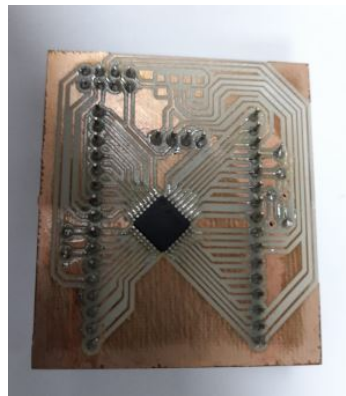


Figura 4: Varilla programadora versión 2 [5].

Justificación

En la actualidad se estima que alrededor de 50 millones de personas que padecen de epilepsia lo que lo convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes que afecta a personas de todas las edades. Según las estimaciones, en todo el mundo se diagnostican unos 5 millones de casos de epilepsia. En los países de ingreso alto se estima que 49 de cada 100,000 personas son diagnosticadas de epilepsia cada año, mientras que en los países de ingresos medianos y bajos se estima que la cifra es de 139 de cada 100,000 personas. Cerca del 80 % de las personas con epilepsia viven en países de ingresos medianos y bajos. Se estima que en los países de ingresos medianos y bajos tres cuartas partes de la población que padecen de ataques epilépticos no reciben el tratamiento que necesitan [6] [7].

Estos hechos y cifras indican que se vive en una realidad donde muchas personas que sufren de ataques epilépticos no son capaces de costear un tratamiento, esto implica que su calidad de vida se vea afectada. El tener una condición en la que puede darse un episodio epiléptico

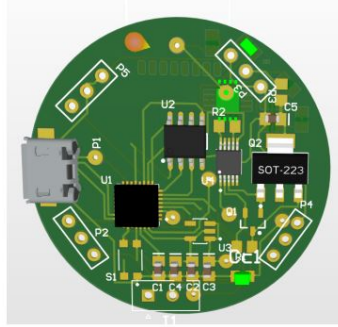


Figura 5: Estimulador versión 3 [5].



Figura 6: Varilla programadora versión 3 [5].

en cualquier momento y que muchas veces esta condición es incomprendida por el público en general, incluso pueden ser víctimas de la estigmatización y la discriminación reflejan la calidad de vida que puede llegar a tener una persona que no recibe el tratamiento que necesitan. Agregando a eso el 25 % de las personas con epilepsia lidian con epilepsia refractaria o también conocida como epilepsia fármaco resistente. Muchas de las personas que inician con algún tipo de epilepsia tratable, evolucionan a tener epilepsia fármaco resistente (EFR) [7].

En la búsqueda de una alternativa para el tratamiento fármaco-químico que busca limitar y controlar la actividad cerebral se desarrolló VNS, el cual busca reestructurar los patrones de descarga y funcionamiento del cerebro para tratar la causa de la epilepsia y detener los ataques de forma proactiva. También este tratamiento es recomendado para niños debido a que este no mengua su desarrollo y se han registrado mejoras en la lucidez, concentración y niveles de energía [1].

El pionero en el campo de terapia VNS es LivaNova quienes ofrecen el equipo que incluye una varilla programadora y el estimuladora que se acompaña junto a la cirugía de inserción por un precio que ronda alrededor de los \$20,000 dependiendo del modelo del equipo. Es un tratamiento que en definitiva mejora la calidad de vida de las personas que pueden costearlo. Esto nos lleva a uno de los factores que limitan optar a este tratamiento, el factor económico pues en 80 % de los casos de epilepsia provienen de los países de ingresos medianos o pequeños, lo cual nos da un indicio que la mayoría de personas no pueden optar por el costo del equipo y el costo de las visitas al médico. Otro de los factores a tomar en cuenta es el

desfase que existe de la tecnología, pues no hay suficientes médicos que conozcan de este tipo de alternativas, menos médicos certificados para realizar el procedimiento y los parámetros a usar el equipo.

Con los presentes hechos se comenzó el desarrollo de una alternativa costo eficiente para el modulo estimulador y programador de tratamiento VNS en la Universidad del Valle de Guatemala. En este desarrollo se toma como referencia el VNS pulse 102 de LivaNova. El proyecto se inicio en distintas fases, el objetivo a alcanzar es el desarrollar un dispositivo con funcionalidad comparable de dicha referencia por una fracción de su precio. De la fase pasada se hicieron mejoras en el diseño del circuito del estimulador de nervio vago. También se trabajó en la integración del módulo estimulador con la varilla programadora. Estos cambios realizados son cruciales para que la interacción de con ambos módulos del tratamiento VNS sean de manera fácil e intuitiva [5].

En la fase previa se realizaron avances para el módulo estimulador y para la varilla programadora. Se realizaron las pruebas y se verificó que todo funcionara según lo esperado. Sin embargo, no se logró cuantificar el consumo de ambos componentes en modo *standby* y en operación. Esto debe ser cuantificado para poder saber la potencia que se necesita para que el equipo funcione adecuadamente. Además, con el dato se puede saber si el prototipo ya es viable para el uso de baterías y hacer el modelo portable y funcional.

En la fase previa también se trabajó en la integración de un módulo de comunicación inalámbrica entre la varilla programadora y el estimulador. Se llevó a cabo una conexión entre ambas partes para el envío y recepción de datos. Por medio de la pantalla LCD se logra ver la dirección IP si la conexión fue exitosa y de lo contrario muestra error de conexión. Parte de las recomendaciones es mejorar la iconografía para una mejor estética y organización. También es posible mejorar la manera que uno se conecta al dispositivo, debido a que solo desde la programación se puede configurar para que se conecte a una sola dirección IP. Dentro de esta optimización se puede agregar el modo de operación automática la cual sería el de reconocer cuando se esta por tener un caso de epilepsia y se aplica una dosis de VNS automáticamente.

Debido a que el costo del tratamiento original es una barrera muy grande para que sea considerada una opción para muchas personas y más considerando que una gran mayoría de casos de epilepsia de da en los países menos desarrollados o de ingresos medianos y bajos. Se debe pensar que el tener acceso a tecnología de neuroestimulación por una fracción de su precio es algo que puede cambiarle la vida a las personas de tal manera que mejoraría su estilo de vida.

Objetivos

Objetivo General

Caracterizar y validar los módulos de la estimulación del nervio vago y varilla programadora desarrollados en la fase anterior del proyecto, y agregar un modo de operación automático.

Objetivos Específicos

- Desarrollar un protocolo de experimentos para evaluar más extensamente el consumo energético y el funcionamiento en general del sistema desarrollado previamente.
- Caracterizar el sistema por medio de los datos recopilados en los experimentos de evaluación.
- Desarrollar un modo de operación automático para el módulo de estimulación.

Marco teórico

La epilepsia es un trastorno cerebral en el cual una persona tiene convulsiones repetidas durante un tiempo. Estas convulsiones se deben a una actividad cerebral anormal y descontrolada que deriva en la pérdida de atención o de la conciencia a la persona que presente comportamientos anormales. La epilepsia es causada cuando los cambios en el tejido cerebral hacen que el cerebro este demasiado irritable o excitable. Debido a esto el cerebro envía señales de manera anormal, lo cual termina en convulsiones [8].

Una convulsión es una descarga excesiva y corta de la actividad cerebral eléctrica, esta causa que cambie como se siente, piensa y comporta una persona. No todas las convulsiones son causadas por epilepsia y una sola convulsión que no ocurre de nuevo no es epilepsia. Durante una convulsión epiléptica, el balance normal entre la estimulación e inhibición de la actividad cerebral se rompe. Comúnmente se le llama ataques o episodios, pero el termino correcto es convulsión [9].

El tratamiento más común para tratar la epilepsia es el farmacológico. La gran parte de las personas que padecen de epilepsia puede utilizar fármacos antiepilépticos (AEDs, Anti-epileptic drugs) como forma de tratamiento. Es la forma de tratamiento más común, ayuda entre un 70-80 % de las personas a curarse completamente o a lograr que las convulsiones desaparezcan con el tiempo.

Dentro de los antiepilépticos más comunes:

- Valproato de sodio
- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Topiramato

La población que queda libre de convulsiones epilépticas, un 80 % necesitará solo de un fármaco para el control y un 10-15 % necesitará una combinación de dos fármacos. El tipo de fármaco antiepiléptico a tomar dependerá de factores como el tipo de convulsión, edad, la respuesta del fármaco en el cuerpo del paciente entre otros. El objetivo de esta terapia con fármacos es controlar/ eliminar las convulsiones con un solo fármaco. Es necesario observar al paciente debido a que se pueden presentar rumores o defectos metabólicos al incrementar dosis o combinar fármacos [10].

Epilepsia refractaria farmacológica

Los fármacos antiepilépticos son esenciales para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, existen pacientes en los que los fármacos no logran controlar las convulsiones con los dos primeros fármacos, incluyendo las combinaciones de estos dentro de 1-2 años de haber empezado el tratamiento. Estos pacientes que siguen sufriendo convulsiones después de muchas pruebas con AEDs, se consideran pacientes con epilepsia refractaria farmacológica [11].

El caso de los pacientes que padecen de la epilepsia refractaria farmacorresistente las opciones de tratamiento son muy limitadas. Esto resulta ser serio pues las crisis epilépticas evitan el desempeño funcional del individuo en cualquiera que sea su área de operación. Existen diversas explicaciones de por qué los múltiples y diferentes AEDs no funcionan en estos individuos, dichas explicaciones pueden definir en los diferentes tipos de refractariedad que desarrollan o presentan de manera congénita estos individuos [12].

Persistencia de crisis	Índice de Intratabilidad
Droga no de primera línea, sin importar su dosis	0
Droga de primer línea con subdosificación	1
Droga de primera línea con dosis adecuada	2
Droga no de primera línea con rango sérico adecuado	3
Droga no de primera línea con dosis máxima tolerable	4
2 o más drogas de primer línea a dosis máximas tolerables	5
2 o más drogas de primer línea a dosis máximas tolerable y droga de segunda línea	6

Cuadro 1: Escala de de Schmidt [13].

Existen escalas como la Escala de Schmidt 1, la cual sirve para catalogar a la epilepsia de dos distintas maneras. Con un valor de (0-3) es una epilepsia no tratada de manera suficiente o refractariedad si esta en el rango de (4-6), todo depende de la persistencia de las crisis epilépticas basada en los fármacos utilizados. [13].

A pesar de que son más limitados los métodos para tratar la epilepsia farmacorresistente, existe otros métodos para tratarlos. Uno de estos métodos es con una cirugía de epilepsia, esta suele ser efectiva pero es la opción que más riesgo presenta, dado que es a cráneo abierto. Otro factor que limita a optar por esta cirugía es que el foco de las convulsiones debe estar en un lugar del cerebro en el que se puede remover sin impacto a las funciones de lenguaje y fuerza. Debido a este factor muy pocos pacientes son elegibles para la cirugía.

Otras opciones populares son los dispositivos de neuromodulación o neuroestimulación. Estas son el tratamiento por estimulación del nervio vago (VNS), neuroestimulación responsiva (RNS) y estimulación profunda cerebral (DBS) [14].

Existen diversas técnicas para reconocimiento de patrones, en el campo de la inteligencia artificial machine learning es una herramienta muy utilizada para el reconocimiento de patrones. Existen varios métodos en el reconocimiento de patrones por medio de machine learning uno de ellos es la comparación con un modelo. Esta al tener uno de los enfoques más simples debido a que es una operación genérica utilizada para la similitud entre dos

entidades, estas pueden ser puntos, curvas, figuras del mismo tipo. Al tener esta versatilidad de poder comparar ya sea por puntos o curvas que ya han sido estudiadas 7, de esta manera se puede comparar para tener un reconocimiento con una precisión acertada.

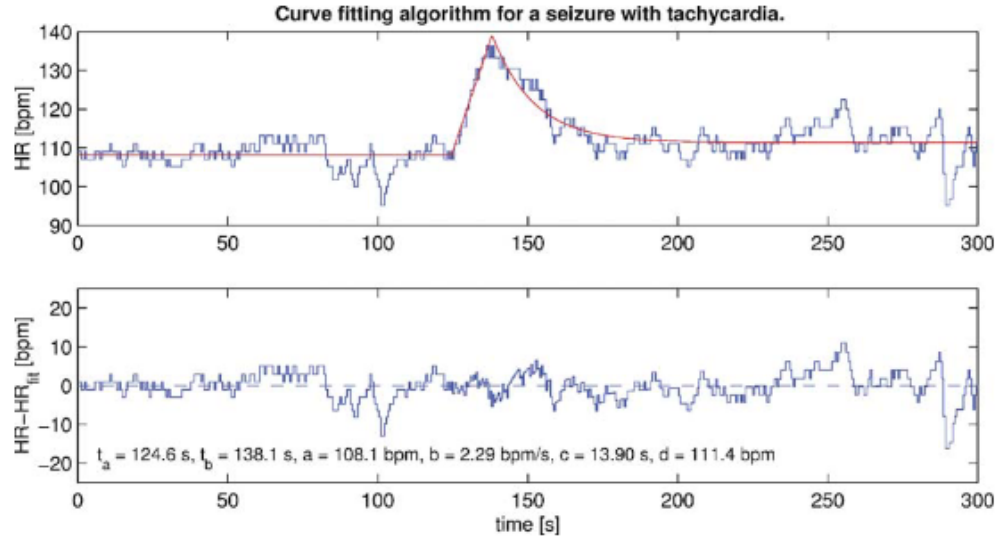


Figura 7: Curva de un electrocardiograma antes de tener un ataque epiléptico [15].

Metodología

En esta sección se describen los pasos se describen los pasos preliminares que se toman para el avance de las distintas fases del estimulador VNS y varilla programadora para poder garantizar un funcionamiento óptimo, esto incluye la simulación, así como la parte electrónica y la programación que conlleva.

Ensamble y pruebas de fase anterior

Hacer pruebas con el modulo estimulador donde se hicieron pruebas en una placa para un LM2622, donde se mejoró el diseño en el PCB para reducir inductancias parasitas y el manejo de corriente de manera eficiente. Así mismo se hacen pruebas con la varilla programadora ensamblando la carcasa la cual incluye la agarradera, tapadera inferior, el circuito y su tapadera superior.

Simulación del entorno

Es necesario recrear un pulso similar al patrón de una frecuencia cardíaca que se asocia a un ataque epiléptico. Esta simulación de pulsos servirá para entrenar el algoritmo de detección automática que estará en el modo automático del módulo estimulador VNS.

Desarrollo de software

Parte de lo previsto para el proyecto es desarrollar un modo de operación automático que permita al módulo de estimulación estimular el nervio vago al detectar la frecuencia cardíaca. Para esto se necesita de un algoritmo que reconozca el patrón del aumento de frecuencia cardíaca que va relacionada con ataques epilépticos, dejando una ventana para el aumento de frecuencia cardíaca cuando uno se ejercita.

Pruebas del circuito

Para optimizar el consumo energético actual primero se debe medir lo que se consume actualmente y encontrar en que tarea el consumo energético es más alto. Una vez encontrado se procede a buscar alternativas para un uso eficiente de la energía.

Cronograma de actividades

Cronograma de Actividades

Universidad del Valle de Guatemala
Dr. Luis Alberto Rivera

Erick Daniel Aquino Paz
Carnet: 17210

innovación de

Diseño e innovación de ingeniería

[illegible]

Índice preliminar

1. Prefacio
2. Lista de figuras
3. Lista de cuadros
4. Resumen
5. Abstract
6. Introducción
7. Antecedentes
 - 7.1 Tratamiento VNS de *LivaNova*
 - 7.2 VNS Pulse 102/102R-Aspire 106
 - 7.3 Fase previa
 - 7.4 Estimulador nervio vago - fase previa
8. Justificación
9. Objetivos
 - 9.1 Objetivo General
 - 9.2 Objetivos Específicos
10. Marco teórico
11. Alcance
 - 11.1 Epilepsia refractaria farmacológica
12. Metodologia
 - 12.1 Ensamble y pruebas de fase anterior
 - 12.2 Simulación de entorno
 - 12.2.1 Simulación versión 1
 - 12.2.2 Simulación versión 2
 - 12.3 Optimización de interfaz gráfica
 - 12.4 Desarrollo de software
 - 12.4.1 Desarrollo de software versión 1
 - 12.4.2 Desarrollo de software versión 2
 - 12.5 Cuantificar consumo en ambos módulos
 - 12.6 Optimizar consumo energético
 - 12.7 Pruebas del circuito
13. Diseño experimental

14. Resultados
15. Conclusiones
16. Recomendaciones
17. Bibliografía
18. Anexos

Referencias

- [1] *Livanova VNS Una Introducción a VNS Therapy*, sep. de 2018. dirección: <https://www.livanova.com/epilepsy-vnstherapy/getmedia/6fd40c67-3089-4a2b-b41a-9f3f2b3dd3cc/introduction-to-vns-therapy-spanish.pdf>.
- [2] “VNS Therapy System Epilepsy Physician’s Manual,” en *Bioinspiration & biomimetics*, 1.^a ed., vol. 1, pág. 164.
- [3] *Summary of safety and effectiveness data (ssed)*. dirección: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s207b.pdf.
- [4] *AspireSR All the benefits of previous generations of VNS Therapy*. dirección: <https://epilepsyswo.ca/wp-content/uploads/2019/05/AspireSRFAQ.pdf>.
- [5] R. J. Figueroa, “Integración y Mejora de un Prototipo de Estimulador del Nervio Vago y su Varilla de Programación Inalámbrica para el Tratamiento de Epilepsia Fármaco Resistente - Fase III,” 2022.
- [6] *The Epilepsy Foundation*, en-US. dirección: <https://epilepsyichicago.org/> (visitado 01-05-2022).
- [7] *Epilepsia*, es. dirección: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (visitado 01-05-2022).
- [8] *Epilepsia: MedlinePlus enciclopedia médica*, es. dirección: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000694.htm> (visitado 09-05-2022).
- [9] O. D. MD, *Epilepsy: A Patient and Family Guide*, en. Demos Medical Publishing, dic. de 2007, Google-Books-ID: YkZyDRl4mnUC, ISBN: 978-1-934559-91-8.
- [10] R. S. o. M. (Britain), *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 84. Academic Press, 1991. dirección: <https://books.google.com.gt/books?id=bnJRAQAIAAJ>.
- [11] T. Yamamoto, “Recent Advancement of Technologies and the Transition to New Concepts in Epilepsy Surgery,” en, *Neurologia medico-chirurgica*, vol. 60, n.º 12, págs. 581-593, 2020, ISSN: 0470-8105, 1349-8029. DOI: 10.2176/nmc.ra.2020-0197. dirección: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/60/12/60_ra.2020-0197/_article (visitado 10-05-2022).
- [12] V. Meca Lallana y J. Vivancos Mora, “Fármacos antiepilépticos,” es, *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, vol. 8, n.º 6, págs. 332-335, nov. de 2009, Publisher: Elsevier, ISSN: 1578-1550. DOI: 10.1016/S1578-1550(09)73011-6. dirección: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-articulo-farmacos-antiepilepticos-S1578155009730116> (visitado 10-05-2022).

- [13] J. Carrizosa Moog y W. Cornejo Ochoa, “¿Qué es la epilepsia refractaria?” es, *Iatreia*, vol. 16, n.º 2, págs. 163-167, jun. de 2003, issn: 0121-0793. dirección: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932003000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es (visitado 10-05-2022).
- [14] *New treatment options for drug-resistant epilepsy*, en. dirección: <https://www.uchicagomedicine.org/forefront/neurosciences-articles/new-treatment-options-for-people-with-drug-resistant-epilepsy> (visitado 10-05-2022).
- [15] W. J. C. v. Elmpt, T. M. E. Nijssen, P. A. M. Griep y J. B. A. M. Arends, “A model of heart rate changes to detect seizures in severe epilepsy,” *Seizure*, vol. 15, n.º 6, págs. 366-375, 2006, issn: 1059-1311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.03.005>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131106000598>.