

Tradestudy6775Ejemplo de un estudio de mercado realizado por NASA.figure.caption.146

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

Rodrigo José Figueroa Hernández



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería



**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**

Trabajo de graduación presentado por Rodrigo José Figueroa Hernández
para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería Mecatrónica

Guatemala,

2021

Vo.Bo.:

(f) _____
Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

Tribunal Examinador:

(f) _____
Dr. Luis Alberto Rivera Estrada

(f) _____
MSc. Carlos Alberto Esquit

(f) _____
Dr. Jose Carlos Lara

Fecha de aprobación: Guatemala, 07 de 01 de 2022.

Prefacio

La motivación detrás de este trabajo es lograr la continuación del proyecto de Neuroestimulación del Nervio Vago (VNS) de la Universidad del Valle de Guatemala. Todo con cumplir la finalidad de desarrollar una herramienta costo-efectiva que le podría cambiar la vida a miles de personas que por diversas razones no tienen acceso a esta tecnología. Mi motivación personal para esta investigación y todo el desarrollo de esta, está centrado en mi deseo de infancia de poder hacer una diferencia por lo que hoy no pueden por sí mismos. Sabía que me gustaba desde el momento que leí la propuesta, hubo tantos retos técnicos, personales y externos que realmente sentí que tuve que poner en práctica todo lo que me enseñaron. Al final de todo esto, entrego algo de lo que me siento orgulloso. Se que no es el final de la carrera, pero a quien sea la siguiente persona en tomar este reto, le aplaudo y le entrego la culminación de toda mi educación universitaria.

Desde que era un niño, mis padres eran héroes. No tienen superpoderes y no podía volar. No eran gente acaudalada que donaba millones a caridades importantes. Tampoco viajaban por el mundo dedicando su vida a atender comunidades marginales. Ellos eran y son (en el caso de mi mama) héroes del día a día. Personas que desde que estaban pequeñas, sonaban con poder hacer un cambio en el mundo a pesar de todos los peros que les puso la vida. Durante toda mi niñez y adolescencia, escuchaba lo que parecía ser una fábula sobre la perseverancia. La historia de personas que parece que a la vida les tenía destinadas una vida sencilla pero plena. Sin embargo, de su propio deseo de dejar atrás la comodidad y lo conocido, se aventuraron a un mundo donde sufrieron muchas cosas. Mas, así como sufrieron, lograron vencer todos los obstáculos que se les prestaron por delante. Cada uno por su lado fue escribiendo en el libro de la vida su nombre, como personas que viven su día a día para ayudar a otros. quizás la gran mayoría de las personas que fueron y son afectadas positivamente por su contribución, nunca conocen sus nombres y mucho menos sus rostros. Ellos no necesitan el reconocimiento, en sus corazones ellos siempre se llevaban a casa la satisfacción de un trabajo bien hecho.

En el juramento hipocrático de la convención de Ginebra/ juramento del médico dice lo siguiente: “Consevaré a mis maestros el respeto y el reconocimiento del que son acreedores. Desempeñaré mi arte con conciencia y dignidad. La salud y la vida del enfermo serán las primeras de mis preocupaciones.”

Con esa frase, quiero poder tallar mi legado junto a ellos. Siendo no un médico, sino un ingeniero que busca ayudar a su prójimo con manos que no pueden maniobrar un bisturí, sino con manos toscas que pueden trabajar de manera diligente para desarrollar algo que en las manos de otros pueda hacer milagros. La historia de nuestro país está llena de desigualdad, de la historia de los vencedores y de falacias que son contadas en rimas para que sean pegajosas. Mi padre y mi madre dedicaron sus vidas a ver la realidad de su amado país, y a trabajar en salvar y cambiar las vidas de las personas que lo necesitan educándolos y creciendo junto a ellos. Hoy quiero dedicar mi vida a darles a los hijos de esas personas por medio de algo tangible que puedan sostener en sus manos, la esperanza de que el futuro trae algo mejor.

Quiero agradecer a mis padres sacrificarse durante tantos años para darme lo mejor que podían. Por el amor, la preparación, los regalos y los dichos que llevo grabados en mi corazón. A cada uno de mis hermanos, porque son una parte integral de quien soy. El amor que le tengo a cada uno de ustedes ni siquiera alguien tan parlanchín como yo lo puede poner en palabras. A mi abuela y mi abuelo, que no solo fueron luz en mi vida, sino mis otros padres. Porque en Patzún viví de los momentos más alegres de mi vida, y siempre que pienso en la definición de la felicidad, pienso en el portón de la casa abriéndose para ver la sonrisa de mi abuelo y el consecuente abrazo para mi abuela. A toda mi familia en general, por darme el amor para superar las tragedias de mi vida y siempre seguir hacia adelante porque “él hubiera no existe”. A mi novia, quien junto a mi luchó toda la carrera, quien me sostuvo cuando no tuve fuerzas, y quien es la única que aguanta mis tonterías. A cada uno de mis amigos y compañeros con lo que viví, reí y lloré en cada parcial y proyecto. También a José Eduardo y a Luisa, porque a través de ellos y de MCU pude encontrar a quien me estuvo llamando durante tantos años... Por último, quisiera dar un agradecimiento especial al Dr. Luis Alberto Rivera, porque a lo largo de mis últimos años de carrera puedo decir con franqueza que, gracias a su perseverancia con cada uno de nosotros, logré aprender y crecer más de lo que esperaba. Por dedicar, mañanas, tardes y noches con cada uno de sus estudiantes; todo esto para poder ser “Excelencia que trasciende”.

Índice

Prefacio	IV
Lista de figuras	IX
Lista de cuadros	X
Resumen	XII
Abstract	XIV
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Tratamiento VNS de <i>LivaNova</i>	3
2.1.1. LivaNova: VNS Pulse 102/102R-Aspire 106	4
2.1.2. Fase previa	6
2.1.3. Estimulador de nervio vago - fase previa	6
2.1.4. Varilla programadora para estimulador de nervio vago- fase previa . . .	8
3. Justificación	10
4. Objetivos	13
5. Alcance	14
6. Marco teórico	16
6.1. Epilepsia	16
6.1.1. Tipos de convulsiones	17
6.1.2. Cómo funcionan los medicamentos antiepilepticos comunes	20
6.1.3. Epilepsia refractaria	20
6.2. Tratamiento de estimulación de nervio vago (VNS)	21
6.2.1. Estimulador de nervio vago	22
6.2.2. Varilla programadora	22
6.2.3. Modos de operación	24

7. Pruebas previas	31
7.1. Verificación del funcionamiento de los módulos de la fase II	31
7.1.1. Conexión con el <i>boost converter</i>	31
7.1.2. SERCOM SPI	31
7.1.3. Unificación del código de la varilla programadora con un microprocesador ATSAMD21E18	34
7.2. Unificación del envío de datos del ESP8266 con interfaz gráfica y LCD	37
7.2.1. Mejoras del protocolo para conexión con WiFi	39
7.2.2. Conexión con ESP8266 con pantalla LCD	39
7.2.3. Envió de parámetros por medio de la interfaz a Trinket M0	40
8. Prototipo 1	43
8.1. Estimulador VNS	44
8.1.1. Modificaciones al PCB del estimulador para acomodar NRF24L01 . .	44
8.2. Varilla programadora	45
8.2.1. PCB de la varilla programadora	45
8.2.2. Diseño 3D de la Varilla Programadora	47
9. Prototipo 2	52
9.1. Estimulador VNS	53
9.1.1. Elevador de voltaje LM2622	53
9.1.2. Mini NRF24L01	55
9.1.3. Programación de un microcontrolador ATSAMD21E18-AF	57
9.2. Varilla programadora	64
9.2.1. PCB de la varilla programadora	64
10. Investigación de costo-efectividad en base a precio y bio-compatibilidad de materiales	69
10.1. Necesidad	69
10.2. Estudios previos	70
10.2.1. El diseño de un marcapasos y otras tecnologías con el propósito de estimulación neuronal	71
10.2.2. Regulaciones para dispositivos de neuroestimulación estipuladas por la administración de comida y fármacos (FDA) de los Estados Unidos	73
10.3. Enfoque y alcance del estudio	74
10.3.1. Costo de los materiales	76
10.4. Tipo de compatibilidad requerida	77
10.5. Requerimientos secundarios	78
10.5.1. Propiedades mecánicas	78
10.5.2. Fabricabilidad	79
10.6. Resultados	80
11. Conclusiones	83
12. Recomendaciones	84
13. Bibliografía	85
14. Glosario	88

Lista de figuras

1.	Estimulador y Varilla programadora de VNS [1].	4
2.	VNS Pulse 102 de LivaNova [3].	5
3.	AspireSR modelo 106 de LivaNova [3].	5
4.	Prototipo Final del Estimulador de la Fase 2 [6].	7
5.	Prueba de transmisión a través de tejido carnoso de la Fase 2 [7].	8
6.	Tipos de Convulsiones [9].	19
7.	Fármacos Antiepilepticos y su interacción con el sistema nervioso a través de las sinapsis [14].	20
8.	Parámetros de programación para descargas del Estimulador [3].	23
9.	Varilla programadora y dispositivo con interfaz de programación de Cybertronics [1].	23
10.	Medidas y características del estimulador VNS Pulse 102 [4].	24
11.	Parámetros de pulsos de salida de VNS Pulse 102 [1].	24
12.	Circuito Generador de Pulsos [6].	25
13.	Parámetros del Modo 'Iman' del VNS Pulse 102 [1].	25
14.	Ejemplo de una prueba <i>in-Vitro</i> en un cultivo celular [18].	26
15.	Tipos de Biocompatibilidad [20].	28
16.	Protocolo de Comunicación SWD [22].	28
17.	Pinout de Protocolo JTAG [23].	29
18.	<i>Pinout</i> de Protocolo SWD [23].	30
19.	Conexión del estimulador con un elevador de Voltaje.	32
20.	Tabla de multiplexación para pines del SAMD21 [6].	32
21.	Pines de SPI y como se deben de configurar dependiendo de si se es el maestro o el esclavo [6].	33
22.	Programa de Multiplexado para utilizar otros pines como SPI y mandar datos [6].	33
23.	Envio de datos por SPI.	33
24.	<i>Pinout</i> de Trinket M0 de Adafruit.	34
25.	Esquemático de Trinket M0 conectado al módulo NRF24L01.	36
26.	Esquemático de ESP8266 NodeMCU V1 conectado al módulo NRF24L01.	36
27.	Pruebas de conexión entre Trinket M0 y ESP8266.	38

28.	Envio de datos entre Trinket M0 y ESP8266 mediante NRF24L01.	39
29.	Incremento en la ventana de intentos de conexión a la red WiFi.	39
30.	Dirección LCD I^2C	40
31.	Conección entre ESP8266, módulo I^2C y LCD.	41
32.	Dirección IP desplegada en la LCD.	41
33.	Recepción de Parámetros Exitosa.	42
34.	PCB con cambios del Prototipo 1 del Módulo Estimulador.	44
35.	PCB del Prototipo 1 del Modulo Estimulador.	45
36.	PCB del Prototipo 1 de la varilla programadora.	46
37.	Cubierta superior del prototipo 1 de la varilla programadora.	47
38.	Cubierta inferior del prototipo 1 de la varilla programadora.	48
39.	Mango de Conceptual del prototipo 1 de la varilla programadora.	49
40.	Modelo 3D del prototipo 1 de la carcasa de la varilla programadora.	50
41.	Parametros de impresión en <i>Ultimaker Cura</i> para el prototipo 1 de la varilla programadora.	50
42.	Las dos mitades de la carcasa de la varilla programadora impresas en PLA+ Azul.	51
43.	Impresión 1 de la carcasa de la varilla programadora ensamblada.	51
44.	Características eléctricas del elevador LM2622	54
45.	Circuito Para el elevador de voltaje LM2622 en modo de operación de 600 kHz	54
46.	Modelo 2D de PCB para LM2622.	55
47.	Placa fabricada de LM2622.	55
48.	Comparación de las dimensiones entre Mini NRF24L01 vs NRF24L01.	56
49.	Modelo 2D del PCB de Pruebas para el Mini NRF24L01.	56
50.	PCB de Pruebas para el Mini NRF24L01.	57
51.	Comparación entre los dos empaquetados del ATSAMD21E18 [29].	58
52.	Corrida exitosa de programación mediante Open OCD [30].	58
53.	Creación del Archivo .hex del <i>bootloader</i> utilizando el comando <i>make</i>	59
54.	Esquemático de conexión entre la Raspberry Pi y el ATSAMD21E18 por medio del protocolo SWD [31].	60
55.	Prueba de conexión entre la Raspberry Pi y el ATSAMD21E18 por medio del protocolo SWD.	61
56.	Diseño 2D de placa de evaluación para el ATSAMD21E18 con Open OCD. . .	62
57.	Placa de evaluación fabricada para pruebas del ATSAMD21E18 con Open OCD en la Raspberry Pi.	63
58.	PCB de Pruebas para programación de ATSAMD21E18-AF con Open OCD (frente).	63
59.	PCB de Pruebas para programación de ATSAMD21E18-AF con Open OCD (atras).	64
60.	Diseño 2D de la Varilla Programadora V2	65
61.	Tiempo de duración máxima para las baterías basado en el consumo máximo continuo	66
62.	Tiempo de vida de las baterías incluyendo el poder disipado por el L7805 [33].	67
63.	Esquemático de conexión para el Regulador de 5 V L7805 [32].	68
64.	Ejemplo de un Marcapasos y su similitud con el <i>VNS Pulse</i> [34].	72

65.	Alternativas de materiales y tecnologías para sistemas de estimulación eléctrica implantable [36].	72
66.	Tabla de Alternativas de Materiales para dispositivos de electro estimulación implantables aceptados por la FDA [21].	74
67.	Ejemplo de un estudio de mercado realizado por NASA.	75
68.	Los 8 Materiales considerados en el estudio de mercado.	76
69.	Ejemplo de un cuadro comparativo de precio para Ti-6Al-4Va.	77
70.	Cuadro Comparativo de los 8 Materiales basado en sus propiedades mecánicas y su fabricabilidad.	80
71.	Resultados del Estudio de Mercado para la cubierta Biocompatible del Estimulador de Nervio Vago.	82

Lista de cuadros

1. Consumo máximo de poder para varilla programadora 66

Resumen

Este trabajo de graduación consiste en el desarrollo de la tercera fase del diseño y fabricación e unificación de un dispositivo estimulador de nervio vago y su respectiva varilla de programación inalámbrica. La combinación de ambos dispositivos tiene como propósito ofrecer una alternativa de tratamiento para personas que tienen epilepsia fármaco-resistente. Nacido del interés de la asociación neurológica HUMANA y de la Universidad del Valle de Guatemala, se quería poder fabricar una alternativa de bajo costo a los dispositivos pre-existentes que pueden suministrar la terapia de estimulación de nervio vago (o como es conocida por sus siglas en inglés *Vagus Nerve Stimulation* (VNS)). El propósito principal de esta línea de investigación es generar un producto de gran accesibilidad, pero con funciones similares/comparables a las de un dispositivo del mercado. Todo esto para que el mercado objetivo de personas con epilepsia resistente a fármacos, pudieran tener acceso a una terapia que se ha demostrado como efectiva y cuya barrera de entrada es el costo del dispositivo y sus complementos, así como el costo de la operación para insertar dicho dispositivo.

En esta fase de desarrollo se trabajó para poder combinar la funcionalidad de los productos de la fase anterior, y refinarlos de tal manera que se pudiese empezar a mover hacia el siguiente objetivo que serían las pruebas en animales. Existía la necesidad de poder establecer una vía de comunicación entre ambos dispositivos, que cuentan con microprocesadores de estructuras relativamente diferentes. Por lo tanto, se desarrolló un protocolo de comunicación inalámbrica a través de Radio Frecuencia (RF) que permitía establecer los parámetros de estimulación desde la varilla programadora al estimulador de forma remota.

También se trabajó en poder migrar el prototipo de varilla programadora a un producto que tuviera como enfoque su interacción con el usuario. Por lo tanto, a través del desarrollo de una carcasa hecha con técnicas de impresión 3D y diseño de circuitos, se obtiene una plataforma física para la varilla programadora que ofrece la versatilidad de programación, así como la portabilidad a través de una fuente de alimentación integrada.

Para el estimulador, se realizaron diversas investigaciones y cambios para poder no solo reducir el espacio ocupado por el mismo, sino que también considerar la migración de la plataforma de estimulación a una nueva que pudiese ser insertable dentro de un ser vivo. Para esto se investigaron diferentes alternativas de materiales para la carcasa exterior del estimulador, y se determinó que aleación metálica resultaba ser la más costo-efectiva para el

trabajo. También se estableció una metodología de pruebas para validar que las descargas producidas en el proceso de estimulación pudieran producir los voltajes mínimos para lograr la excitación nerviosa. Por último, se le añadió funcionalidad agregando un elevador de voltaje interno y se lograron reducciones de costo al desarrollar una plataforma para la programación de los microcontroladores sin la necesidad de importarlos desde una plataforma de evaluación pre-existente.

Abstract

This paper details the development of the third phase of the design and fabrication and unification of a vagus nerve stimulator device and its respective wireless programming wand. The combination of both devices is intended to offer an alternative treatment for people with drug-resistant epilepsy. Born from the interest of the neurological association HUMANA and the Universidad del Valle de Guatemala, the aim was to manufacture a low-cost alternative to pre-existing devices that can provide vagus nerve stimulation therapy (VNS). The main purpose of this line of research is to be able to generate a product of great accessibility, but with similar/comparable functions to those of a device on the market. All this so that the target market of people with drug-resistant epilepsy could have access to a therapy that has proven to be effective and whose entry barrier was the cost of the device and its complements, as well as the cost of the operation to insert the device.

In this phase of development, work was done to combine the functionality of the products from the previous phase, and refine them in such a way that they could begin to move towards the next objective, which would be *in-vitro* testing. There was a need to be able to establish a communication path between the two devices, which have microprocessors of relatively different structures. Therefore, a wireless communication protocol was developed through Radio Frequency (RF) that allowed establishing the stimulation parameters from the programming wand to the stimulator remotely.

Work was done on migrating the prototype of the programming wand to a product that would focus on its interaction with the user. Therefore, through the development of a housing made with 3D printing techniques and circuit design, we obtained a physical platform for the programming wand that offers programming versatility, as well as portability through an integrated power supply.

For the stimulator, several investigations and changes were made in order to not only reduce the space occupied by it, but also to consider the migration of the stimulation platform to a new one that could be inserted into a living entity. For this purpose, different material alternatives for the outer casing of the stimulator were investigated, and it was determined which metal alloy was the most cost-effective for the job. A testing methodology was also established to validate that the discharges produced in the stimulation process could produce the minimum voltages to achieve nerve excitation. Finally, functionality was added by adding

an internal voltage booster and cost reductions were achieved by developing a platform for programming the microcontrollers without the need to import them from a pre-existing evaluation platform.

CAPÍTULO 1

Introducción

La epilepsia es una condición crónica que irrumppe con el día a día del paciente. Mediante de evolución de la medicina, se han logrado desarrollar diferentes alternativas para el tratamiento de esta condición. Todas las alternativas buscan lograr regular la sobreexcitación neuronal que induce movimientos y reacciones incontrolables del paciente conocidos como convulsiones. Sin embargo, para ciertas personas las alternativas en la forma de fármacos antiepilepticos no son eficaces. Esto se da cuando las personas tienen una condición congénita que limita la efectividad de los fármacos o a lo largo de su vida desarrollan resistencia a los mismos en la medida que su epilepsia cambia.

Para esto, desde el año 1996 se ha trabajado una alternativa que consta en utilizar estimulación eléctrica directa y periódica aplicada al nervio vago con la finalidad de restablecer los patrones eléctricos cerebrales. Utilizando un dispositivo de dimensiones pequeñas y a través de una operación invasiva, se coloca un dispositivo cuyos electrodos van conectados directamente al nervio vago. Utilizando la longitud de este nervio y el punto de conexión con el cerebro, este dispositivo realiza descargas puntuales y con una amplitud y frecuencia adaptadas al usuario. Con el tiempo, esta técnica ha demostrado reducir el número de episodios epilépticos que sufren los pacientes. También se puede programar el dispositivo para evitar una crisis epiléptica antes de que esta suceda.

Debido a la naturaleza implantable del dispositivo, se tuvieron que tomar consideraciones de no solo la longevidad de la batería, sino de los materiales que recubren al circuito, así como el dispositivo de complemento que sirve para variar los parámetros de estimulación. Para esto se realizaron diversos estudios y prototipos para lograr tener una combinación de herramientas que permitieran tener un dispositivo con funcionalidad similar a lo que existe actualmente en el mercado por un precio mucho menor. Para esto se utilizaron conocimientos de electrónica digital, diseño de placas de circuitos, diseño CAD y metodología para realizar pruebas y estudios de mercado para validar la selección de materiales y los resultados obtenidos. Luego de lograr el principal objetivo de la comunicación inalámbrica entre ambos módulos, se trabajó en desarrollar herramientas para mejorar su rendimiento, reducir su costo/tamaño y validar su funcionamiento. Todo esto con la finalidad de sentar el

prototipo base para lograr tener un dispositivo que pueda ser usado en pruebas en animales y eventualmente personas.

En el capítulo 2 se discuten los Antecedentes del proyecto, donde se discuten los productos del mercado en los que se basó el diseño del estimulador y su varilla programadora. También se discute de los avances y mejores logradas en la Fase II de la línea de investigación, así como sus limitaciones y alcance general

En el capítulo 3 se habla sobre la justificación del proyecto, donde se expone la validez de los diferentes productos desarrollados a lo largo de la Fase III. Se expone la necesidad de esta fase para poder finalizar el desarrollo del estimulador y comenzar a cambiar el enfoque de la investigación hacia un producto que tenga funcionalidad comprobable.

En los capítulos 4-6 se establecen los objetivos del proyecto. También menciona el alcance del proyecto dadas las limitaciones de la época y condiciones en las que se realizó. Por último, se establece toda la teoría que existe detrás del desarrollo y aplicación de la metodología utilizada para cumplir dichos objetivos.

En los capítulos 7-9 se discuten todos los prototipos y resultados obtenidos a partir de los mismos. Se desarrolla como se va incrementando la funcionalidad de ambos dispositivos en las consecuentes iteraciones. También se introduce la metodología de programación para el *bootloader* de los microcontroladores para el estimulador, así como los respectivos planos de diseño 3D para la varilla programadora.

En los capítulos 10-?? se discuten los estudios realizados para poder validar la selección de materiales bio-compatibles para la carcasa del estimulador. También se discute el proceso de pruebas para validar las descargas del estimulador fuera de un contexto de tejido vivo, con el uso de componentes pasivos modelando una porción del nervio vago. Se establecen no solo los procesos bajo los que es estudián, sino que se demuestra su validez utilizando como referencia estudios previos con objetivos similares.

En los capítulos 11-?? se escriben las conclusiones finales de la Fase III, así como recomendaciones para la siguiente fase de esta línea de investigación donde se quiere comenzar a hacer pruebas en tejido vivo para validar el desarrollo del estimulador. También se incluyen en los anexos guías detalladas de como instalar programas para la programación del *bootloader*, así como cuadros con los resultados de los estudios de bio-compatibilidad y validación de descargas por parte del estimulador. En dichos anexos también se incluyen los esquemáticos de los circuitos desarrollados, así como los planos de fabricación para la carcasa de la varilla programadora. Finalmente se incluye en dichos anexos un enlace para acceder al repositorio donde se encuentra el código utilizado para la varilla programadora y el estimulador de nervio vago.

CAPÍTULO 2

Antecedentes

2.1. Tratamiento VNS de *LivaNova*

En el contexto de la epilepsia, la epilepsia refractaria/fármaco-resistente es una condición que, aunque rara, representaba un reto en el contexto de la medicina moderna. El mundo de la medicina actual este fabricado para diseñar soluciones convenientes a pacientes de diversas condiciones crónicas. Como parte de los retos de tener una condición crónica (que muchas veces es congénita) es que las opciones de tratamiento tienen que resultar eficientes y económicos para los pacientes que tienen que lidiar con estas condiciones por el resto de su vida. El enfoque para el tratamiento de la epilepsia se centra en proveer al paciente con una dosis adecuada de antiepilepticos. Sin embargo, en ciertos casos, los síntomas secundarios de dichos medicamentos pueden resultar inconvenientes para pacientes que cuentan con otras condiciones. Específicamente en el caso de los pacientes de epilepsia refractaria, la utilidad de los antiepilepticos resulta nula, debido a que existe una resistencia bio-química a los componentes de estos medicamentos que tratan actuar sobre el sistema límbico y el sistema nervioso. En respuesta a la falta de alternativas, *LivaNova* decidió lanzar un neuromodulador que busca atacar el problema de las epilepsias utilizando descargas eléctricas controladas dirigidas al nervio vago. Este tipo de neuromodulación se conoce como *Estimulación de Nervio Vago o Vagus Nerve Stimulation (VNS)*. Esta técnica de estimulación busca provocar una serie de descargas controladas y periódicas al nervio vago para que estas descargas puedan afectar partes específicas del cerebro para combatir los síntomas que provocan las convulsiones. La exposición por largos períodos de tiempo ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de ataques epilépticos en pacientes con epilepsia refractaria del 81 %. también se ha reportado que, en este mismo grupo de pacientes, hasta un 12 % de estos pararon de reportar convulsiones por epilepsia luego de un periodo de 10 meses bajo el tratamiento [1].



Figura 1: Estimulador y Varilla programadora de VNS [1].

2.1.1. LivaNova: VNS Pulse 102/102R-Aspire 106

De la línea de productos de LivaNova, se tiene una serie de estimuladores para el tratamiento por estimulación de nervio vago (VNS). Estos estimuladores cuentan con una aleación de titanio bio-compatibile. Estos estimuladores operan según una serie de parámetros que son programados por el médico encargado utilizando una varilla programadora inalámbrica. Los parámetros determinan la frecuencia, amplitud y ciclo de trabajo del PWM que se utiliza para la estimulación del nervio vago. El trabajo previo en esta línea de investigación está basado en el modelo de *LivaNova: VNS Pulse 102*. Este modelo de estimulador de nervio vago cuenta con dos partes, un estimulador y una varilla programadora donde el médico puede fijar los parámetros de estimulación para el tratamiento individualizado de cada paciente. Se escogió este prototipo debido al tamaño y disponibilidad de este. El desarrollo que se llevó acabo en la Fase I y la Fase II de esta línea de investigación utiliza el *VNS Pulse 102* como la línea basal de indicadores de éxito para la funcionalidad del mismo dispositivo.

El modelo 102 cuenta con funcionalidad más limitada que los modelos posteriores, pero ofrece la versatilidad de que la construcción de este y la electrónica que hace que el mismo funcione se encuentran disponibles y cuentan con componentes que se podría considerar como básicos bajo el criterio de precio en el mundo de la electrónica para aplicaciones médicas. Sin embargo, el precio actual del tratamiento por estimulación de nervio vago es de \$20,000 [2]. Esto presenta un reto para los pacientes con epilepsia refractaria que no tienen otros medios para lidiar con su condición, que resulta en un impedimento serio en la vida cotidiana, profesional y personal. Por ende, a partir de las características del dispositivo, se buscaba recrear un dispositivo que pudiera aplicar el tratamiento según las especificaciones de *LivaNova* y tener funcionalidad muy parecida por una fracción del costo [3]. Basándose entonces en las características del *Pulse 102* y *Aspire 106* se desarrolló un modelo que pudiera aplicar el tratamiento y pudiera funcionar en un ambiente con condiciones cambiantes y generalmente impredecibles como lo son con el cuerpo humano. El *Pulse 102* (ver la Figura numero 2) ofrece la conveniencia de ofrecer dos modalidades de funcionamiento, una automática y otra que permite la intervención manual. Este encapsulado tiene dimensiones de 6.9 mm × 55.2 mm × 51.6 mm, y tiene un peso aproximado de 25 gramos [4]. El dispositivo no cuenta con un puerto para recibir una recarga por inducción o con algún medio de cargar el dispositivo sin sacarlo del cuerpo. Dadas las características de la batería, el dispositivo cuenta con una expectativa de vida de entre 3-8 años, siendo 6 años la media (todo dependiendo de los parámetros de configuración para las descargas) [4]. Este es el modelo mas antiguo y con mas tiempo en el mercado. Este fue patentado por *Cybertronics* en 1997, y aprobado



Figura 2: VNS Pulse 102 de LivaNova [3].

por la FDA (Food and Drug Administration) en 1998 [5]. Teniendo así el dispositivo 13 años de haber sido introducido al mercado. En el caso del nuevo modelo, *AspireSR 106* (Ver



Figura 3: AspireSR modelo 106 de LivaNova [3].

la Figura numero 3) se tiene que este modelo cuenta con tres modos de operación que se adaptan a las necesidades del paciente [3]. En el modo *Standard* se administran descargas cíclicas como parte del tratamiento. Estas descargas son independientes del contexto en el que se encuentre el paciente y actúan a metafóricamente como una medicina que se tiene que ingerir cada cierto tiempo. En el modo *Magnet*, el paciente puede administrar una descarga manualmente al contactar dos piezas magnetizadas que activan en torno un sensor de efecto Hall. Este modo de operación, el paciente tiene mayor control sobre las descargas y puede actuar pro-activamente para detener o frenar un ataque de epilepsia antes de que suceda. El punto de venta de este modelo en particular es el modo de detección automática que se

activa en respuesta a un incremento a el ritmo cardiaco $>21\%$, que típicamente indica el inicio de un ataque de epilepsia. Una vez que se cumple el parámetro del incremento súbito del ritmo cardiaco, este modo de operación envía pulsos eléctricos con mayor amplitud para prevenir el inicio del ataque. Las características de dicho modelo, que se encuentran detallado en el manual para el médico. Este indica que las características de este modelo de dispositivo son las siguientes:

Cuenta con dimensiones de $2plg \times 2plg \times 0.2plg$, un peso de 0.88 oz. Tiene una cubierta de titanio herméticamente sellada, bloques de conexión de acero inoxidable, un asiento de conector de silicona y unos cabezales de Poliuretano. Dichos materiales, a nivel subcutáneo, son todos bio-compatibles y seguros a la hora de insertar en un ser vivo. Para la electrónica, este modelo cuenta con una batería de 3.3 voltios, con una capacidad de 1.7 Ah de Litio al carbono. Cuenta con reguladores de voltaje, un cristal oscilador, módulos de lógica y de control (microcontrolador), una antena para recibir la señal del programador, un sensor magnético y una terminal de entradas y salidas donde genera la descarga para detener/prevenir el ataque de epilepsia.

2.1.2. Fase previa

En las fases previas se trabajó en la elaboración de un sistema de neuromodulación utilizando PWMs de Amplitud variable en forma de un tren de pulsos. También se trabajó en el prototipo de una varilla programadora que permite cambiar los parámetros de estimulación de manera inalámbrica. Todo esto con el propósito de la fabricación de un prototipo que pudiera ofrecer la funcionalidad del *VNS Pulse 102* de *LivaNova*, a un precio menor que el tratamiento que ellos ofrecen comercialmente.

2.1.3. Estimulador de nervio vago - fase previa

La primera de las dos partes en las que se repartió el proyecto del estimulador del nervio vago consiste en el módulo de estimulación que se pretende insertar en el paciente. Dicho modulo tiene como objetivos, ser de bajo costo y cumplir con los parámetros de descarga y modos de operación para poder tratar la epilepsia fármaco-resistente. Dicho modulo está inspirado directamente por el *VNS Pulse 102* y *AspireSR 106* de *LivaNova*. El prototipo de la Fase II del estimulador cuenta con funcionalidad básica, se trabajo su transición a un encapsulado comercial y la ampliación de funciones internas de este.

Desarrollo y resultados

En la fase II del Estimulador de Nervio Vago trabajada por Gustavo Ordoñés [6], se logró mejorar la funcionalidad del prototipo del estimulador de nervio vago desarrollado inicialmente en la fase I. Las mejoras desarrolladas en la segunda fase incluyen una descarga más controlada con la implementación de un *modo rampa*, la selección de microcontrolador más eficiente (*SAM21E18A/Trinket M0*) en su consumo de potencia para el prototipo del estimulador, además de varias mejores a la propuesta del circuito previo y el PCB. Se logró una reducción de área del PCB de un 20 %, con características físicas que se asemejan más al

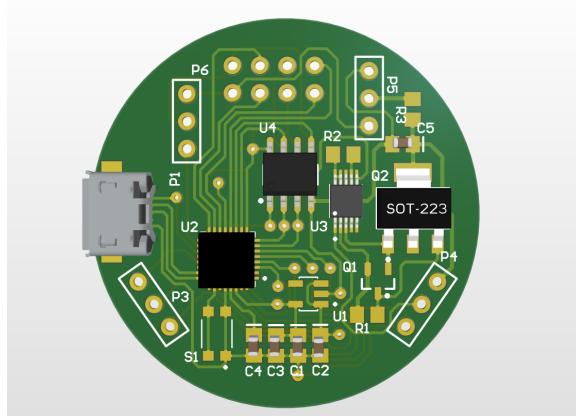


Figura 4: Prototipo Final del Estimulador de la Fase 2 [6].

VNS Pulse 102. Esto se logró con la creación e implementación de un PCB de dos capas para una distribución más eficiente de los componentes. También se movió de componentes THT a SMD, reduciendo el grosor del prototipo. Se logró determinar que la capacidad mínima para la batería del estimulador tiene que ser de 700mAh para cumplir con los requerimientos de funcionalidad del dispositivo. También se logró reducir aún más el consumo energético del estimulador utilizando un modo “*sleep*” que pone al dispositivo en modo de bajo consumo entre descargas. Por último, pero no menos importante, se logró la creación de un dispositivo estimulador cuyo precio por componentes (sin considerar costos de fabricación) se encuentra alrededor de \$ 25.6 (o Q200).

Alcance y limitaciones

En esta fase se logró que el dispositivo cumpliera con dos de los tres modos de operación encontrados en el *AspireSR 106* [3]. Como parte de las limitaciones del prototipo actual del estimulador, es que no se tiene una fase de operación de “*auto detección*” que se active con un parámetro de agotamiento, tal como el incremento del ritmo cardíaco en el *AspireSR 106*. Este modo de operación es conveniente y muchas veces vital para el tratamiento preventivo y la seguridad de los pacientes con epilepsia refractaria. Otras de las áreas de oportunidad existen en que el consumo de potencia del prototipo de estimulador actual puede ser reducido al transicionar de un regulador de voltaje (que tiene un consumo significativo de potencia para un encapsulado tan pequeño) a un regulador dual tipo *Buck/Boost*. También se puede reducir el consumo de potencia aún más, desactivando ciertas funciones del SAMD21E18A que permanecen activas en el modo de operación normal, pero que no son utilizadas en la programación del estimulador. Aunque quedó diseñado en software, no se tiene en programación los medios para poder comunicarse de manera inalámbrica con la varilla programadora y tampoco existe la placa física que cuente con el modulo SPSGRFC-868 para la comunicación inalámbrica. Por último, hace falta el desarrollo de un encapsulado y sistema de potencia bio-compatibles para el estimulador.

2.1.4. Varilla programadora para estimulador de nervio vago- fase previa

Desarrollo y resultados

En la fase II de la Varilla programadora para el Estimulador de Nervio Vago trabajada por Miguel Álvarez se logró una mejora significativa en el envío y recepción de datos por parte de la varilla programadora, la interfaz de programación y el estimulador [7]. Se desarrollaron dos protocolos de comunicación por medio de USART y WiFi. Se creó una interfaz gráfica en *Python* que luego se exportó como un “.exe” (archivo ejecutable) para su fácil distribución y uso en computadoras. Se redujo el tiempo de envío de mensajes por comunicación inalámbrica a 11.35 ms [7]. También se realizó un cambio de componentes, donde se utilizaron módulos RF más pequeños. Se demostró que se puede programar el dispositivo a través de una pared de tejido carnoso, simulando las condiciones del estimulador en tejido subcutáneo. Todas las mejoras al código previo y la implementación de una interfaz de programación le dan al prototipo una utilidad agregada que se encuentra en el modelo comercial. Además acercan a el proyecto a eventuales pruebas en humanos, donde se podría verificar la utilidad de lo planteado en el mismo.

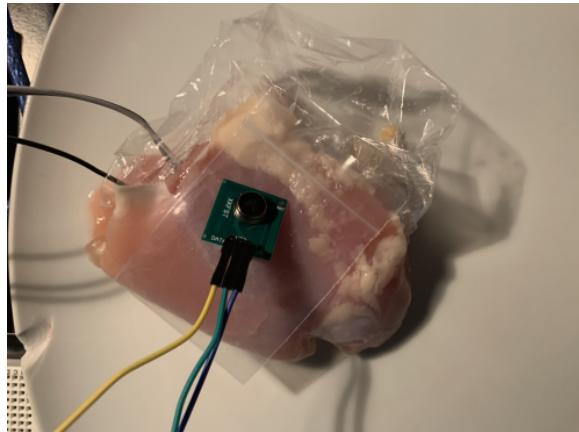


Figura 5: Prueba de transmisión a través de tejido carnoso de la Fase 2 [7].

Alcance y limitaciones

Lo que se indica para la varilla programadora, es que las mayores limitaciones de la varilla programadora existen en su falta de estructura física y falta de soporte independiente a la hora de funcionar. Con esto se indica que la varilla programadora no cuenta con una fuente de energía independiente para poder usarla desconectada de una fuente de poder. Con esto va de la mano que falta un estudio de consumo de potencia y eficiencia de la actual propuesta para la varilla programadora. también, la varilla no cuenta con un cuerpo/estuche como tal. El diseño de esta se encuentra limitada a los componentes interconectados mediante cables en un protoboard. todavía no existe un PCB como tal para la varilla programadora como tal. también existe la necesidad de migrar de un módulo inalámbrico independiente, a un microcontrolador que cuente con funcionalidad inalámbrica integrada (tal como el ESP8266). Esto, debido a que reduce la huella del circuito y reduce la complejidad del código, al

simplificar la conexión a una red directamente del mismo microcontrolador. También esto significa una reducción de costos para los prototipos siguientes. Se advierte que, de usarse un módulo independiente de conexión inalámbrica, se considere en usarse un módulo que pueda soportar hasta 5V en sus terminales, para así también eliminar la necesidad de utilizar un regulador de voltaje. Se advierte que la frecuencia en la que se realiza la conexión entre la varilla y el estimulador, idealmente debe existir en una banda de frecuencia diferente a las frecuencias cotidianas, para evitar contaminación de la señal. Por ahora, las pruebas en tejido que se hicieron por parte del programador requieren de otras pruebas en un medio biológico que se acerque más al tejido humano/animal. De esta manera se pueden simular de manera más realista las condiciones de operación del dispositivo.

CAPÍTULO 3

Justificación

Se calcula que alrededor del mundo, existen unos 50 millones de personas que padecen de epilepsia. Esta condición que impide de maneras diversas el funcionamiento y la integración de estas personas a la vida laboral y a la vida cotidiana. De estas, 10 % viven en Latinoamérica. Junto con eso, se calcula que alrededor del 80 % de las personas con esta condición, provienen de hogares con bajos ingresos. Esto limita directamente las posibilidades de que, si en primer lugar se lograra diagnosticar de manera correcta la epilepsia, estas personas pudieran hacer una recuperación; o por lo menos pudieran optar a vivir con su condición controlada. Se estima que alrededor del 75 % de las personas que son diagnosticadas con epilepsia, no son tratadas de manera adecuada [2].

Estos hechos demarcan una realidad, en donde existe una condición real y problemática que podría ser tratada y podría cambiar las vidas de millones de personas. Sin embargo, existen diversas barreras que limitan la ayuda que estas personas pueden recibir. La idea de tener una condición que no solo puede atacar en cualquier momento, sino que puede robar a las personas de instantes preciados de sus vidas es alarmante. No solo es una condición compleja y muchas veces incomprendida por el público en general, sino que es algo que directamente afecta un órgano vital, nuestro cerebro. Muchas de las víctimas de epilepsia no son pacientes que de manera ‘caricaturesca’ tienen convulsiones que provocan movimientos exagerados y violentos. Las convulsiones se pueden esconder detrás de una mirada perdida, o detrás de un paro repentino. Se podría suponer que, dados los avances en la medicina antiepileptica, la única limitante es el acceso a dichos fármacos. No obstante, hay casos donde los antiepilepticos no son una opción. ¿Qué sucede con las personas que no pueden optar a tratamientos convencionales, no por falta de recursos, sino por la falta de efectividad de estos? Este es el caso de las personas que lidian con epilepsia refractaria, también conocida como epilepsia fármaco resistente. Alrededor de 25 % de las personas con epilepsia, padecen de epilepsia fármaco resistente[8]. Muchas de las personas que inician con algún tipo de epilepsia tratable, evolucionan a tener EFR.

La búsqueda de la solución a la EFR fue el planteamiento que llevo a la concepción y el desarrollo del tratamiento de estimulación de nervio vago, o VNS por sus siglas en inglés.

Buscando ser una alternativa al tratamiento fármaco-químico que busca limitar y controlar la actividad eléctrica cerebral, VNS busca reestructurar los patrones de descarga y funcionamiento del cerebro para tratar la causa de la epilepsia y detener los ataques de forma pro-activa [3]. Por medio de un dispositivo implantado entre el cuello y el pecho, descargas eléctricas controladas son emitidas al cerebro en intervalos constantes y controlados, buscando ajustarse al tipo de epilepsia que presenta el paciente. El pionero en el campo de terapia VNS es *LivaNova*. Ellos ofrecen el equipo estimulador, programador y la cirugía de inserción por un precio de alrededor de \$20,000. El precio, sin embargo, es uno de los problemas más grandes que afrontan las personas con epilepsia. La mayor parte de los pacientes que padecen de epilepsia, no cuentan con los ingresos para optar por antiepilepticos (\$30-\$1000). Mucho menos van a poder costear la operación y las visitas consecuentes al médico, para monitorear y ajustar el estimulador de manera adecuada. Fuera del problema de los recursos monetarios, dado que es una tecnología emergente en los últimos 10 años, no hay suficientes médicos que conozcan de este tipo de alternativas, mucho menos médicos certificados en Guatemala que puedan realizar el procedimiento y monitorear un paciente. En general en el contexto de un paciente con EFR en Guatemala, no hay muchas opciones [9].

Con esto en mente, se comenzó con el desarrollo de una alternativa costo eficiente para el módulo estimulador y programador de tratamiento VNS en la Universidad del Valle. Tomando como referencia el *VNS Pulse 102* de *Liva Nova*, se inició un proyecto separado en distintas fases, cuyo objetivo era desarrollar un dispositivo con funcionalidad comparable a dicha referencia. Tomando en cuenta que en Guatemala hay 325,000 personas que padecen de epilepsia, eso quiere decir que alrededor de 81,250 personas padecen de epilepsia refractaria [10]. Si se pudiera ofrecer un dispositivo accesible a este número de personas, no solo se están cambiando miles de vidas, sino que abriría las puertas también a otros tipos de descubrimientos y desarrollos en el campo de la neurología. Nadie merece vivir impedido por una circunstancia que escapa de su control, solo porque la persona no tiene los recursos necesarios para acceder a algo que está claramente disponible.

De la fase pasada, se lograron hacer mejoras clave al funcionamiento del prototipo inicial de estimulador de nervio vago [6]. También se trabajó en el desarrollo de una varilla de programación que permitiera mandar los parámetros de forma inalámbrica junto con una interfaz de usuario [7]. Anteriormente los dos módulos del sistema de estimulación, la varilla y el estimulador, se encontraban separados uno del otro. Con esto se entiende que la varilla no podía programar al estimulador directamente (fuera de una simulación). Para poder acercarse cada vez más a cumplir el objetivo inicial de desarrollo, se desarrolló un prototipo que puede ser programado de manera inalámbrica a través de tejido vivo. Con este prototipo y los planteamientos necesarios para poder generar la carcasa bio-compatible del estimulador, se puede comenzar el largo proceso de pruebas clínicas (iniciando por animales). Por lo tanto, se modificó el prototipo de estimulador existente para agregarle funcionalidad inalámbrica y se hicieron los estudios de mercado para definir el material a partir del cual se puede fabricar una carcasa al precio más bajo posible (siendo esta bio-inerte). También se mejoró el prototipo de varilla programadora, al diseñarle un circuito impreso y diseñar una carcasa que permite tener todos los componentes, además de una fuente de poder, en algo que pueda ser sujetado con una sola mano.

Los cambios realizados no solo son necesarios para las futuras iteraciones del proyecto, sino que son cruciales para que se puedan interactuar con ambos módulos de del tratamiento

VNS de manera fácil e intuitiva. En la fase previa de desarrolló, solo alguien con conocimiento directo de la programación y del ensamblaje de los componentes sería capaz de emular el diseño y modificar los parámetros de estimulación. Se logró crear un diseño base para que en futuras iteraciones solo se necesite trabajar en refinar y mejorar dicho modelo. El valor intrínseco de los aportes propuestos a este proyecto está en la unificación de dos partes que fueron trabajadas por separado y que ahora trabajan de manera cooperativa como un mismo producto. Todo esto con el valor agregado de haber generado pruebas teóricas y experimentales que validan la funcionalidad del módulo, y documentos que detallan importantes aspectos del proceso de diseño e implementación para poder facilitar la fabricación de cualquiera de los dos componentes.

CAPÍTULO 4

Objetivos

Objetivo general

Optimizar e integrar los módulos de estimulación de nervio vago y la varilla programadora desarrollados en la fase anterior del proyecto y prepararlos para pruebas en tejido animal.

Objetivos específicos

- Integrar el módulo de la varilla programadora con el estimulador para lograr programación de manera inalámbrica.
- Desarrollar circuitos impresos para el estimulador de nervio vago y el circuito de la varilla programadora.
- Desarrollar una interfaz física portátil para la varilla programadora.
- Evaluar opciones de encapsulado bio-compatible para el estimulador de nervio vago.
- Optimizar el consumo energético del sistema de programación inalámbrico y afinar el funcionamiento del sistema combinado de estimulador y programador.

CAPÍTULO 5

Alcance

Para este trabajo de graduación se quería lograr la unificación y mejora de los dos productos desarrollados en la fase anterior. Para poder lograr esto, se buscaba eliminar las siguientes limitaciones de la fase previa:

- Falta de comunicación inalámbrica entre el módulo de varilla programadora y el módulo estimulador de nervio vago
- Falta de una fuente de alimentación de 12 V para la entrada del estimulador
- Falta de una plataforma portátil para la varilla programadora
- Necesidad de un estudio de materiales bio-compatibles para la carcasa exterior del módulo estimulador

A lo largo de esta fase se logró entonces diseñar una interfaz portátil para la varilla programadora, a través del diseño e iteración de una placa de circuitos y una carcasa impresa en 3D a base de PLA+. También se le incluyó la funcionalidad de una pantalla LCD y otros indicadores para la carga de la batería y ergonomía del usuario.

también se logró establecer un protocolo de comunicación entre la varilla programadora y el estimulador utilizando módulos de comunicación RF NRF24L01. Se logró reducir el tamaño de ambos dispositivos utilizando la versión SMD de dichos módulos. En dicho protocolo de comunicación, el usuario en una computadora puede seleccionar los parámetros deseados, mandárselos a la varilla por WiFi, y la varilla los puede grabar en el estimulador mandándolos por RF.

Se realizaron varios cambios y pruebas al módulo estimulador, para poder permitir la integración directa del módulo RF en el mismo. Adicionalmente, se le agregó un elevador de voltaje para poder suplir los 12 V que necesita en convertidor de voltaje a corriente a partir de una batería de 3.7V. Para el mismo estimulador se realizó un estudio comercial donde se consideraron distintos tipos de materiales y se decide cual material es el más costo-efectivo

que cumple con el requerimiento de ser inerte y cómodo para el usuario. Por último, se verificaron los parámetros de descarga del estimulador en una simulación del nervio vago. Se corrobora que, en distintos parámetros de estimulación, este puede lograr la tensión mínima para lograr la diferencia de potencial que conduce a la excitación neuronal.

Debido a factores externos, como la pandemia, el desarrollo de los prototipos finales quedo plasmado de manera digital. Muchos de los componentes que no se lograron obtener físicamente, se validaron a través de simulaciones. También es importante recalcar que la falta de microcontroladores ATSAMD21E18, limito la pruebas con el estimulador de forma física.

CAPÍTULO 6

Marco teórico

6.1. Epilepsia

La epilepsia es el diagnóstico de un trastorno cerebral crónico donde se tienen convulsiones de manera regular y fuera de un contexto específico. La epilepsia se puede manifestar de varias maneras, pero algo en común que tienen los diferentes tipos es que involucran una reacción involuntaria provocada por un auge de actividad cerebral [11]. La sobre excitación neuronal puede ser una condición congénita o causada por una serie de factores diversos provocados por una herida o una enfermedad subsecuente. La sobreexcitación puede involucrar de manera parcial o total todo el cerebro, y dependiendo de cómo esta se presente, tiene como consecuencia diferentes tipos de convulsiones.

La epilepsia es un riesgo a la vida del paciente no porque la condición mate a la persona directamente, sino que la incapacidad de controlar las extremidades o mantener conciencia puede poner a las personas en situaciones de alto riesgo que pueden causar heridas graves que pueden costar la vida a los pacientes. Debido a que no se puede predecir el contexto en el que se presentan las convulsiones, y el tipo de estas, el tratamiento de dicha condición trata de atacar la base del problema farmacológicamente.

El contexto de la actividad neuronal involucra una serie de polarizaciones y despolarizaciones del tejido neuronal provocado por la liberación de iones de Sodio(Na^+), Calcio(Ca^+) y Cloro(Cl^-) que controlan la secreción de glutamato que se convierte en un 'puente' que dirige la descarga eléctrica provocada entre las terminales polarizadas de dos sinapsis [12]. Este sistema de descargas va de la mano con un sistema de respaldo en la forma de neuronas inhibidoras. Este sistema de inhibición tiene como propósito absorber parcialmente los iones que van de una neurona a otra, para así reducir el nivel de actividad y también para despolarizar las neuronas de activación cercanas luego de que termine la conducción.

Las convulsiones ocurren cuando un conjunto de factores previene ambos sistemas de manera adecuada. Por alguna razón/trauma las neuronas de activación se encuentran sobre-excitadas, por lo que secretan más glutamato del que es necesario. También coincide que el

sistema de inhibición neuronal tiene problemas para despolarizar las sinapsis adyacentes, lo que resulta en un periodo donde el grupo de neuronas tiene un periodo de transmisión no deseado. Esto resulta a una reacción en cadena (que puede o no ser localizada) que altera la actividad cerebral normal e induce lo que se podría pensar como una sobre corriente en el cerebro. El diagnóstico de la epilepsia se puede hacer con los siguientes métodos [9]:

- Síntomas: Si se pueden detectar periodos de pérdida de conciencia en el paciente, o si se pueden identificar series de movimientos involuntarios que suceden de manera crónica o esporádica se puede diagnosticar epilepsia. Se necesitan hacer más preguntas para identificar el tipo de convulsiones y el tipo de crisis referente a el diagnostico de epilepsia del paciente
- EEG: Se pueden identificar patrones de actividad cerebral anormalmente altos. también se puede identificar la duración de las crisis. además, puede servir como una herramienta que le ayuda al paciente a identificar síntomas previos a un ataque.
- Historial Médico: Muchas personas con epilepsia congénita, que no padecen de convulsiones tónicas, no saben que tienen epilepsia hasta ya mayores. Debido a que las convulsiones se pueden presentar como periodos de ausencia breves, mucha gente cree que estas personas solo (como se diría coloquialmente) ' pierden el hilo'. Estudiando los sitios más recurrentes que las personas con convulsiones atónicas presentan, puede ayudar a identificar el diagnostico de epilepsia.
- Pruebas genéticas: En los casos infantiles y donde existen si tomas congénitas, se pueden realizar pruebas en diferentes grupos genéticos para identificar problemas como un sistema nervioso inhibidor ausente, o problemas en los receptores de iones. también hay grupos de bases que sirven para identificar problemas con los caminos de glutamato. Si se pueden ver defectos genéticos en las muestras de la persona, estos pueden dar indicios de la condición, pero estas pruebas se hacen en conjunto con las previamente mencionadas para fortalecer el diagnostico.

6.1.1. Tipos de convulsiones

Una convulsión es una “alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro” [11]. Las convulsiones pueden suceder como respuesta inmediata a un trauma y no son diagnosticadas inmediatamente como epilepsia. Cuando existen sobreexcitaciones en la actividad neuronal del cerebro, que ocurren de manera periódica o en respuesta a situaciones con condiciones específicas es que se puede denotar a un paciente que padece de epilepsia. La manera en que la sobreexcitación neuronal impacta el cerebro depende de si esta excitación es de tipo localizada o si ocurre a lo largo de ambos hemisferios del cerebro. A partir de la localidad emergente de se pueden subdividir las convulsiones en dos ramas y sus consecuentes subramas. Las subramas que definen las convulsiones en ambos grupos se ven determinadas por el tipo de impacto que producen al cuerpo [9]. Ambos tipos grupos de convulsiones tienen un riesgo intrínseco para el paciente, pero dada la naturaleza de las convulsiones que afectan todo el cerebro, estas tienden a presentar un mayor riesgo. Los dos grandes grupos en los que se subdividen las convulsiones son (Ver la Figura 6):

- Parciales/Focales: Convulsiones que se encuentran en un área específica del cerebro y afectan una localidad específica de la corteza cerebral. Este son el tipo de convulsiones que la gran mayoría del público general desconoce, ya que estas no presentan síntomas igual de obvios que el caso de las convulsiones generalizadas [13].
 - Focal Simple: El paciente no tiene una pérdida de conciencia, pero demuestra acciones que serían consideradas anormales. Desde cambios repentinos en las emociones, sensaciones sensoriales anormales (un olor o sabor desconocido, un sonido repentino), espasmos musculares repentinos hasta un ataque de ansiedad. El problema de este tipo de convulsiones es que el muchas veces el paciente y los profesionales tienden a diagnosticar la condición por otras enfermedades dado que esta se presenta muchas veces en la forma de trastornos emocionales. Las personas que esta condición pueden pasar toda su vida sin saber que son epilépticos hasta que se les realiza un EEG. Por ende, es de suma importancia tomar nota de todos los síntomas que presenta el paciente, aunque estos no se manifiesten de manera física. Todo indicio de cambios repentinos puede resultar un buen indicador para que le pueda realizar una prueba al paciente. Existen tipos de convulsiones focales que se conocen como “auras” [13].
 - Aura Motora: Movimiento repentino de una de las extremidades del cuerpo. Se puede denotar en que hemisferio del cerebro está sucediendo la convulsión focalizada al notar de qué lado suceden los espasmos musculares.
 - Aura Sensorial: Se tienen problemas con los sentidos, y pueden presentar alucinaciones/hacer al paciente experimentar cosas que no se encuentran en su entorno inmediato
 - Aura Autonómica: Alteran las funciones involuntarias del cuerpo (Sistema nervioso autónomo). Pueden causar incrementos de presión, alteraciones en el ritmo cardiaco, problemas del colon o de vejiga, etc.
 - Aura Psíquica: invocan pensamientos o memorias. Alteran las emociones del paciente de manera repentina. Pueden dar una sensación de déjà vu.
 - Focal Compleja: Cuando la sobreexcitación cerebral resulta en la perdida breve de conciencia del paciente. El paciente demuestra una mirada perdida, un lapso de memoria en el periodo que sucede la convulsión. Debido a que está perdida de conciencia no se manifiesta como la perdida de actividad motora, las personas pueden experimentar convulsiones y no darse cuenta de estas. Fuera de la mirada ausente, de solo ver al paciente es difícil distinguir que no están conscientes. Muchas veces son precedidas por un “aura”, que luego se desata como una pérdida de conciencia absoluta [13].
- Generalizadas: En este tipo de convulsiones, se ven afectados ambos hemisferios del cerebro de manera simultánea, por lo que se induce una pérdida de conciencia y en ciertos casos, perdida de las funciones motoras de manera esporádica. Estas son las convulsiones de mayor riesgo para el paciente, ya que alteran impiden el funcionamiento del cuerpo/ impiden las funciones motoras normales del paciente durante un ataque [10].
 - Generalizada Tónica: En un determinado grupo de músculos, el tejido muscular se tensa y adquiere una rigidez anormal. Durante este periodo de rigidez, no se puede relajar las fibras musculares, lo que impide actividades normales como

caminar o inclusive mantenerse de pie. Estos periodos de rigidez pueden durar varios segundos y causan gran estrés al cuerpo del paciente.

- Generalizada Clónica: Se generan sacudidas o temblores en las extremidades del cuerpo. Estos temblores no tienen que suceder en todas las extremidades, sino que pueden suceder
- Generalizada Tónica-Clónica: Este es el tipo de convulsión que la gente se imagina cuando se da el diagnóstico de epilepsia. Se tienen períodos en los que se dan sacudidas violentas, seguidas de períodos de rigidez en intervalos cortos. La persona muestra movimientos descontrolados, y debido a los patrones musculares anormales, la gran mayoría de veces los pacientes caen al piso y no son capaces de mantenerse de pie.

CRISIS EPILÉPTICAS FOCALES

Tipo de crisis	Qué sucede
Crisis epiléptica focal elemental	Cambio de postura, vista, audición, memoria o sensación, sin pérdida del conocimiento
Crisis epiléptica focal compleja	Pérdida del conocimiento, y movimientos convulsivos ritmicos

CRISIS EPILÉPTICAS GENERALIZADAS

Crisis de ausencias	Pérdida del conocimiento unos segundos, con detención de la actividad y mirada fija
Crisis mioclónica	Sacudidas de uno o varios grupos de músculos
Crisis tónica	Hipertonia o rigidez de todo el cuerpo
Crisis atónica	Hipotonía muscular generalizada y caída al suelo
Crisis tónico-clónica	Pérdida del conocimiento seguida de rigidez, caída al suelo y sacudidas ritmicas de manos y de piernas
Espasmos	Flexión o extensión brusca del tronco y de las extremidades durante un segundo, repetidamente

Figura 6: Tipos de Convulsiones [9].

6.1.2. Cómo funcionan los medicamentos antiepilepticos comunes

Se mencionaba anteriormente como la epilepsia es causada por un incremento subido y descontrolado en la actividad neuronal cerebral. Este incremento subido se da por dos razones principales. Primero, porque hay una sobre polarización en una red de neuronas. Esto causa que las sinapsis de un grupo de neuronas produzcan y reciban descargas a voltajes más altos. El incremento en la amplitud de las descargas causa una reacción en cadena, donde las neuronas aledañas también experimenta un incremento súbito en la amplitud de sus descargas. Esta sobre polarización se da en parte porque hay más iones de lo normal, pero mando la capa de las sinapsis. también se da en parte porque las sinapsis están liberando demasiado glutamato. La segunda parte se da por un problema con el sistema inhibidor neuronal. El sistema inhibidor busca regular los voltajes de las terminales de un par de sinapsis al inundar las terminales aledañas con un neurotransmisor conocido como GABA (ácido gama amino butírica) [14]. Este neurotransmisor bloquea las terminales receptoras en las sinapsis, reduciendo la actividad neuronal. Cuando la producción de este neurotransmisor es limitada, o no se absorben suficientes iones negativos/ positivos (Cl^- , Na^+ , Ca^{2+}), no se pueden despolarizar las terminales de las sinapsis en las neuronas transmisoras. Esto en torno deja las neuronas en un estado ‘activo’; lo cual tiene un efecto en cascada que promueve un incremento en la actividad neuronal de manera brusca. Los fármacos antiepilepticos o AEDs (por sus siglas en inglés), buscan evitar ambos problemas. Algunos buscan reducir la cantidad de iones positivos o negativos que se producen en cantidades anormalmente altas en algunos pacientes. Otros buscan inhibir la transmisión/liberación del neurotransmisor glutamato, o incrementar la producción del neurotransmisor GABA, para así poder detener la conducción entre las terminales de las sinapsis. Algunos simplemente evitan la reabsorción de GABA, incrementando el efecto inhibidor del mismo [14].

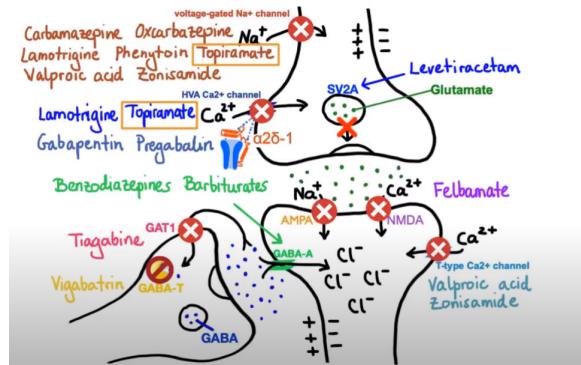


Figura 7: Fármacos Antiepilepticos y su interacción con el sistema nervioso a través de las sinapsis [14].

6.1.3. Epilepsia refractaria

La palabra “refractaria” es un sinónimo de la palabra “obstinado” y de la palabra “persistente”. En términos médicos, las enfermedades refractarias son aquellas que no reaccionan ante el uso de los tratamientos/medicamentos comunes [6].

“La epilepsia es refractaria cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la

habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física o cuando el tratamiento anticonvulsivo no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona" [15]. El caso de la epilepsia refractaria o farmacorresistente es el diagnóstico que se le da a un paciente con epilepsia para el cual los AEDs no representan una mejora en su condición. Para estos pacientes las opciones de tratamiento son nulas/limitadas. Esto resulta serio, dado que las crisis epilépticas evitan el desempeño funcional del individuo en cualquiera que sea su área de operación [15]. El riesgo de un ataque que puede poner a los individuos en condiciones peligrosas limita la manera en que estos individuos viven sus vidas. Existen diversas explicaciones de porque los múltiples y diferentes AEDs no funcionan en estos individuos, y dichas explicaciones se pueden definir en los diferentes tipos de refractariedad (o tipos de resistencia) que desarrollan o presentan de manera congénita estos individuos [14].

6.2. Tratamiento de estimulación de nervio vago (VNS)

Este tratamiento busca aprovechar la conexión que tiene el nervio vago a la medula espinal para poder cambiar el comportamiento electroquímico del cerebro. Se ha estudiado que el entregar descargas controladas por periodos prolongados de tiempo a la corteza cerebral, puede revertir y reconfigurar la manera en que se maneja el potencial eléctrico entre las sinapsis de las neuronas. Al estar en un estado de sobreexcitación permanente, la respuesta natural del tejido neuronal es la de incrementar el parámetro de disparo entre las neuronas. Puesto en otras palabras, se necesita un potencial de acción mayor para poder activar la serie de pulsos que se convierten en un mensaje en la fibra nerviosa. Esto quiere decir que bajo las condiciones de excitación que generan una convulsión, se logra detener la reacción en cadena dado que la amplitud de la sobre excitación no es lo suficientemente grande como para generar una polarización y posteriormente una descarga eléctrica [3]. El proceso y el funcionamiento de como los pulsos que se le entregan a la medula espinal por medio del estimulador y como estos alteran la electroquímica del cerebro no es entendida por completo. Sin embargo, puede pensarse similar al funcionamiento de un marcapasos. En donde este dispositivo busca funcionar de manera correctiva, y dictar lo que constituye la actividad eléctrica normal del cerebro. En el momento que la actividad cerebral del cerebro busca salirse de control, esta tiende a buscar su referencia basada en las descargas entregadas por el estimulador. De esta manera no solo se pueden tratar las convulsiones a largo plazo, sino que se pueden dar descargas de manera reactiva para evitar una serie de convulsiones antes de que estas se salgan de control y el paciente pierda la conciencia. Este tratamiento depende de dos equipos. El primero, es el estimulador que entrega las descargas al paciente. La segunda es el equipo o varilla de programación que permite modificar los parámetros de dichas descargas de manera inalámbricas, sin necesidad de remover el dispositivo una vez que este se encuentre implantado en el paciente [1].

6.2.1. Estimulador de nervio vago

El corazón del funcionamiento de la terapia VNS. Este dispositivo que es implantado entre la región del pecho y el cuello por donde pasa una de las regiones más densas del nervio vago, es el encargado de entregar descargas de manera periódica y reactiva a el nervio vago. Dichas descargas no son simples cadenas de pulsos cuadrados, sino que estas siguen un incremento y reducción de amplitud que le permiten al cuerpo reaccionar de manera adecuada. El estimulador utiliza algo que se conoce como ‘rampas’ para entregar una descarga que incrementa en amplitud en un periodo de tiempo lo suficientemente grande como para que la misma descarga no genere algún movimiento o reacción indeseada. así como hay una rampa de subida, también hay una rampa de baja, que permite la relajación/despolarización natural del tejido nervioso en el nervio vago. Dichos trenes de descargas y sus frecuencias deben ser moduladas y ajustadas por el médico que está encargado del paciente [6]. En donde el médico puede reducir o incrementar la amplitud y cantidad de pulsos dependiendo la gravedad de las crisis convulsivas que experimenta el paciente. además del sistema de potencia que genera y modula dichas descargas, existen otros dos elementos que son fundamentales para el funcionamiento del estimulador. El primero es el módulo de comunicación inalámbrica. Este módulo permite recibir la información que manda la varilla programadora a través del tejido. también permite monitorear la condición y el funcionamiento del dispositivo una vez que este se encuentra dentro del paciente. El segundo elemento es el encapsulado de titanio que hace que el estimulador sea bio-compatible. Este elemento y los materiales que lo conforman aseguran que no haya una respuesta agresiva/indeseada del cuerpo al encontrarse este con un agente externo y composición tan diferente a la del tejido interno. Es vital para poder colocar el dispositivo en el paciente y que, a la hora de sanar, el tejido crezca de la manera adecuada alrededor del dispositivo y que este quede en el lugar donde debe de estar [4]. también existe un tercer elemento en ciertos modelos, siendo este un sensor de ‘efecto hall’. Este fenómeno permite cerrar un circuito cuando este se encuentra en la presencia de un campo magnético lo suficientemente fuerte. Con este componente adicional se pueden tener mayor funcionalidad del dispositivo, como optar porque el paciente tenga la opción de descargas manuales o de emergencia [1].

6.2.2. Varilla programadora

El tratamiento VNS no sigue un mismo estándar para cada paciente. El contexto de las convulsiones y la causa general de la epilepsia cambia drásticamente de paciente a paciente. Por ende, existe la necesidad de poder ajustar el tratamiento a voluntad. Con ajustes a la amplitud, frecuencia de aplicación, y variando el ciclo de trabajo de los pulsos se puede ofrecer un tratamiento a largo plazo que minimice o completamente elimine las convulsiones [7]. Esta varilla programadora consta de dos partes, el dispositivo físico que envía los datos al estimulador de forma inalámbrica, y el dispositivo con la interfaz donde se hacen estos cambios de parámetros y se le cargan a la varilla programadora, como se puede ver en la Figura 9. La interfaz de programación debe de ser sencilla e intuitiva para que el doctor pueda programar los parámetros basados en un rango de amplitudes y frecuencias. La varilla programadora debe de poder emitir estos datos a un receptor que está dentro del encapsulado del estimulador, efectivamente teniendo la necesidad de poder emitir una señal que viaje a través de la piel y los músculos además de del encapsulado metálico, hasta el estimulador. La

combinación de las consideraciones de usabilidad y funcionalidad de los componentes hace que la selección de componentes y materiales sea de vital importancia. Como parámetros iniciales, la recomendación es utilizar pulsos con un periodo de $250 - 500 \mu\text{s}$ con un tiempo de activación de 30 s seguido por un tiempo de reposo de 600 s [16]. Todo esto a una frecuencia de 20 Hz. Los parámetros de programación para los pulsos pueden ser vistos en la Figura 8, donde se puede ver que la forma de la señal sigue un patrón trapezoidal con rampas incrementales y decrementales para cuando inicia y termina un pulso respectivamente. Todo esto seguido de un periodo de reposo en donde la amplitud de la señal es de 0.

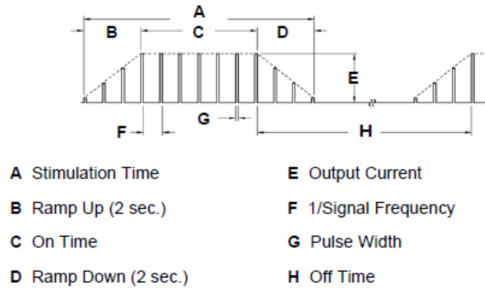


Figura 8: Parámetros de programación para descargas del Estimulador [3].



Figura 9: Varilla programadora y dispositivo con interfaz de programación de Cybertronics [1].

VNS Pulse modelo 102 de *LivaNova*

El modelo de estimulador de nervio vago del cual está basado el prototipo actual es el VNS Pulse 102 de *Cybertronix*. Este es un estimulador relativamente antiguo (1997) de dimensiones pequeñas (ver Figura 10) que cumple con el objetivo de administrar la terapia VNS al paciente mediante la conexión del estimulador al nervio vago utilizando tres electrodos de platino (para obtener la máxima conductividad) [5]. Este dispositivo está formado por un módulo de lógica y detección que mide de manera continua los voltajes del nervio vago, un circuito generador de pulsos que pude administrar el tratamiento en periodos determinados por el neurólogo, un sensor de efecto hall que busca la presencia de un campo magnético con una magnitud específica para activar de manera automática el módulo generador de pulsos y finalmente por un módulo de lógica y programación que puede recibir parámetros de configuración exteriores por parte de una varilla programadora. Donde estos

parámetros determinan las características de la estimulación por medio de una estructura de programación conocida como un *look up table* (tabla de búsqueda).

Physical Characteristics of the Model 102 Generator	
Titanium Case	6.9 mm x 52.2 mm x 51.6 mm
Weight	25 grams
Header	Polyurethane, single pin receptacle
Lead Compatibility	Model 302 (single pin)
Power Source	Lithium Carbon Monofluoride Battery
Average Expected Longevity	~6† years depending on stimulation parameters

Figura 10: Medidas y características del estimulador VNS Pulse 102 [4].

6.2.3. Modos de operación

Operación normal

En el modo estándar/normal de operación el dispositivo emite descargas cada cierto tiempo para estimular el nervio vago de manera constante. Este modo de operación no tiene como objetivo detener una convulsión en proceso, sino que a través de descargas frecuentes poder ajustar la sensibilidad de activación eléctrica del cerebro y tratar la epilepsia. La administración de estos pulsos es consecuente con la tabla de valores en la Figura 11 que especifica de manera directa los parámetros mínimos y máximos de estimulación que pude desplegar el dispositivo. Utilizando un circuito generador de pulsos, visto en la Figura 12, que puede variar las amplitudes y los tiempos de encendido y apagado de los pulsos utilizando un controlador de lógica se puede administrar la terapia que resulte beneficiosa para el paciente y el tipo de convulsiones que este padece [1], [3].

Parámetros	Valores	Tolerancia
Corriente de salida (mA)	0-3.5 *steps of 0.25	$\pm 0.25 \leq 1, \pm 10 \% > 1$
Frecuencia (Hz)	1,2,5,10,15,20,25,30	$\pm 6 \%$
Ancho de pulso (μ s)	130,250,500,750,100	$\pm 10 \%$
Tiempo encendido (s)	7,14,21,30,60	$\pm 15 \%$
Tiempo apagado (m)	0.2,0.3,0.5,0.8,1.1,1.8,3,5,180	$+4, 4s / - 8.4s$

Figura 11: Parámetros de pulsos de salida de VNS Pulse 102 [1].

Modo imán

Este modo de operación representa la intervención manual del usuario para prevenir una convulsión. En este modo de operación el usuario puede acercar un imán (que típicamente lleva consigo en una pulsera) a un receptáculo metálico donde se Encuentra un sensor de efecto hall que activa de manera forzosa el generador de pulsos. Al activarse el generador de pulsos dada la activación del sensor de efecto hall, se detiene cualquier descarga o proceso

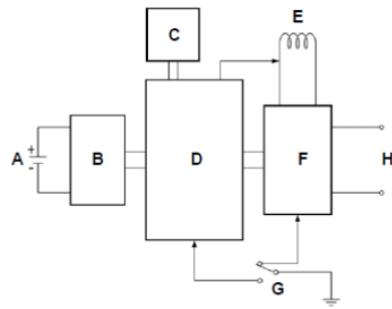


Figura 12: Circuito Generador de Pulsos [6].

presente en el dispositivo y se empieza y emitir una descarga (ver la Figura 13) con una amplitud y frecuencia diferentes a la programada para el modo normal. Esta descarga tiene como objetivo estimular de manera forzosa el nervio vago para detener una convulsión cuando el usuario siente los síntomas previos a la misma. En este modo de operación, el dispositivo sirve como un estimulador correctivo [3].

Table 2. Programmable Parameters for the Pulse Generator

Tab	Parameter Name	Generator Model(s)	Programmable Values
Normal	Output Current (mA)	101, 102(R), 103, 104, 105	0.00-3.50 mA, in 0.25 mA increments
		106	0.000-2.000 mA, in 0.125 mA increments; 2.000-3.500 mA, in 0.250 mA increments
	Signal Frequency (Hz)	101, 102(R), 103, 104, 105, 106	1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Hz
	Pulse Width (μ Sec)		130, 250, 500, 750, 1000 μ Sec
	Signal ON Time (Sec)		7, 14, 21, 30, 60 Sec
	Signal OFF Time (Min)		0.2, 0.3, 0.5, 0.8, 1.1, 1.8, and 3 min; 5 to 60 in 5-min steps; 60 to 180 in 30-min steps
	Magnet	101, 102(R), 103, 104, 105	0.00-3.50 mA, in 0.25 mA increments
		106	0.000-2.000 mA, in 0.125 mA increments; 2.000-3.500 mA, in 0.250 mA increments
	Pulse Width (μ Sec)	101, 102(R), 103, 104, 105, 106	130, 250, 500, 750, 1000 μ Sec
	Signal ON Time (Sec)		7, 14, 21, 30, 60 Sec

Figura 13: Parámetros del Modo 'Iman' del VNS Pulse 102 [1].

Modo de detección y respuesta

El dispositivo monitorea la actividad cardiaca del paciente. Típicamente un incremento de más del 21 % en la actividad cardiaca indica la posible presencia de hiperactividad eléctrica cerebral que puede conducir a una convulsión [13]. Muchas veces los usuarios no pueden

detectar los síntomas previos a una convulsión, en especial cuando estas son parciales. Por ende, el dispositivo puede impartir estimulación preventiva al paciente sin interrumpir su funcionamiento. La ventana donde se mide el incremento de actividad cardiaca es lo suficientemente pequeño como para que el usuario pueda hacer ejercicio sin ser molestado por el sistema de auto detección activándose [5].

Pruebas *in-vitro*

La palabra se traduce del latín a *En vidrio*. Este tipo de pruebas son aquellas que se hacen como requisito antes de hacer pruebas de cualquier dispositivo en un organismo vivo. Estas pruebas contemplan el aislar una sección específica de algún organismo (algún tejido o un órgano) para poder hacer pruebas directamente sobre el tejido y verificar de manera experimental los resultados teóricos. Las pruebas *in-vitro* siempre preceden a las pruebas *in-vivo* dado que en las mismas se puede analizar si hubo partes de la investigación que se omitieron y podrían resultar ser dañinas para los potenciales usuarios del dispositivo o producto. También porque legalmente existe un requisito mínimo de información que se debe de tener previa para poder proceder con la aprobación de un producto. La barrera de entrada y la cantidad y calidad de pruebas que se exigen varían de un organismo regulador a otro. Existen productos cuyo propósito es secundario en el tratamiento de un paciente. Muchas veces, estos dispositivos son herramientas de medición que se usan para tomar signos vitales. Para los dispositivos de los cuales depende la vida de un paciente (ej. un marcapasos), los requerimientos y pruebas repetidas para asegurar la seguridad y funcionamiento del dispositivo no son triviales. Para dichos dispositivos de la más alta clasificación según las regulaciones internacionales para implementos médicos, antes de poder hacer cualquier tipo de prueba en seres vivos, se necesitan diseñar diversos controles por medio de pruebas en simulaciones y luego *in-vitro* para validar la seguridad y consistencia de los mismos. El poder hacer pruebas en tejidos permite modificar los parámetros de funcionamiento sin poner en peligro la vida de nada y de nadie [17].



Figura 14: Ejemplo de una prueba *in-Vitro* en un cultivo celular [18].

Biocompatibilidad de materiales para implantes médicos

El concepto de la biocompatibilidad de los materiales surge de la necesidad de crear productos que directamente interactúen con el tejido, los fluidos del cuerpo y su ambiente.

Así como durante mucho tiempo se usaban productos que resultaron con el tiempo ser venenosos para el consumo y uso en el cuerpo humano (un ejemplo muy citado es el del plomo), se han logrado desarrollar aleaciones y componentes que reaccionan de manera positiva dentro del cuerpo [19]. El cuerpo humano siempre buscar esta en homeostasis para poder mantener el delicado equilibrio que requieren los millones de procesos que suceden de manera simultánea para mantenerse vivo. Cambios ligeros en cosas como el pH de la sangre pueden resultar en la muerte de una persona si el mecanismo que utiliza el cuerpo para regular la acidez de la sangre es deficiente o no está presente. En el caso de agentes externos al cuerpo, la reacción de rechazo del mismo cuerpo es tan fuerte que puede resultar en que el cuerpo se auto-destruya o se cause mucho daño para poder expulsar este agente desconocido. Por lo tanto, en la ciencia de materiales, existe el desarrollo de agentes que el cuerpo sea capaz de percibir como no nocivos, y por lo tanto no produzca una respuesta del mismo. También hay agentes que activamente estimulan las células con las que entran en contacto para poder lograr el desarrollo de tejido por sobre los componentes y asegurar su anclaje al usuario. Dentro de la definición de biocompatibilidad, existen muchas subramas que determinan si algo es compatible con los diferentes fluidos y tejidos de un cuerpo vivo. Sin embargo, al considerar de manera puntual el tipo de interacción que tiene el agente de manera puntual se puede dividir tres categorías [20]:

- **inerte:** Materiales que no son reactivos y no incitan respuesta por parte del cuerpo. Se consideran seguros bajo un set de condiciones de trabajo y no se ven afectados por cambios en las células o en los fluidos que circulan alrededor o en los mismos.
- **bio-activo:** Materiales que promueven/inhiben el crecimiento de tejido en el área donde son colocados. Están comúnmente recubiertos de agentes que pueden comunicarse activamente con las células alrededor y logran un acoplamiento correcto con el cuerpo,
- **toxico o nocivo:** Materiales que causan una reacción no deseada del cuerpo. Esto puede ser porque los mismos son rechazados por el cuerpo de manera inmediata, o porque con el tiempo estos reaccionan al ambiente del cuerpo y liberan sustancias nocivas que pueden viajar por medio del sistema linfático o sanguíneo y causar muerte celular en otras partes del cuerpo.

Con el entendimiento de la biocompatibilidad, el siguiente paso es la selección correcta de un Biomaterial. No solo es que el material cumpla con las propiedades mecánicas requeridas para poder cumplir con su trabajo, también se debe de tomar en cuenta que este material tiene un propósito medico definido. No solo se necesita que material pueda existir en el cuerpo del paciente, sino que el material debe de tener un nivel correcto de ergonomía para que el usuario pueda vivir su vida sin tener que tomar demasiadas consideraciones relacionadas al implante. El desarrollo de nuevas tecnologías relacionadas la implementación de aleaciones y compuestos que puedan ser implantados en el cuerpo es una que sufre de cambios constantes y que es regulada por ley [21]. Cualquier producto que se desarrolla para poder utilizado con propósitos médicos, se debe de adherir a una serie de regulaciones internacionales y nacionales para poderse utilizar en un país. La caracterización de algo como biocompatible en una parte del mundo no le da autoridad para su uso hasta que la comunidad internacional postula el material como una alternativa legalmente aprobada.

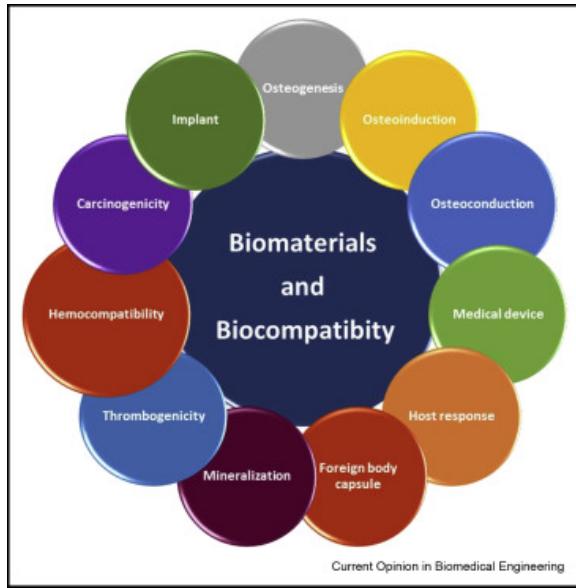


Figura 15: Tipos de Biocompatibilidad [20].

Interfaz de programación SWD

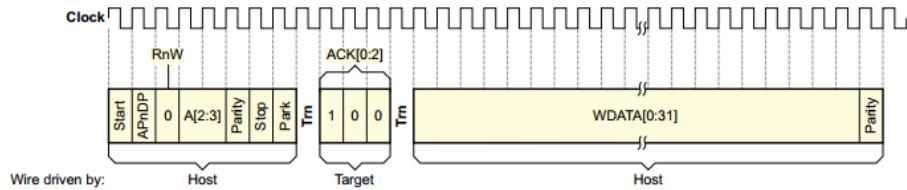


Figura 16: Protocolo de Comunicación SWD [22].

El *Serial Wire Debug* (Serial Wire Debug) es un protocolo para la programación de dispositivos tipo Advanced RISC Machines que es simplemente una modificación del protocolo de comunicación Joint Test Action Group para la programación de dispositivos[23]. El protocolo JTAG se utiliza para poder cargar a un microprocesador o microcontrolador un set de instrucciones que este utiliza para poder interpretar las líneas de código que se le programan. De una manera más técnica, el protocolo JTAG (nombrado así por las siglas de los creadores *Joint Test Action Group*) se utiliza para poder cargar a los microcontroladores un *Bootloader*. Existe una gran variedad de dichos *bootloaders*, pero todos se encargan de los procesos de inicialización para los microcontroladores y determinan como deben de ser interpretadas las instrucciones[24]. Una diferencia clave de un microcontrolador y un microprocesador, es la capacidad de un microcontrolador de resumir operaciones relativamente más rápido que un microprocesador dado que este tiende a correr un set de instrucciones específicas (en el caso de un sistema embebido). Dependiendo del tipo de *bootloader*, las acciones y el orden en que toma las acciones el microcontrolador para comenzar a operar cambia. Es válido mencionar que existe una gran variedad de microcontroladores, pero estos solo pueden operar y funcionar basados en los parámetros que utiliza su interpretador para hacer funcionar sus componentes internos.

En la época moderna, donde los procesadores de arquitectura ARM están por todos lados, existía la necesidad de alterar los protocolos de programación de bootloaders para adaptarse a las necesidades de microcontroladores cada vez más pequeños y más versátiles. El protocolo JTAG, originalmente utiliza 20 pines, donde los 5 más importantes son (Ver la Figura 17):

- **TCK:** (Test Clock) Es básicamente el reloj encargado de cargar las instrucciones en los ciclos definidos por la velocidad del mismo.
- **TMS:** (Test Mode Select) Pin donde se determina si se va a hacer una prueba de envío de datos o de recepción de datos.
- **TDO:** (Test Data-out) Pin donde se registran los resultados de la prueba.
- **TDI:** (Test Data-In) Pin donde se mandan los datos para realizar la prueba.
- **TRST:** (Test Reset) Pin opcional del protocolo que permite correr la prueba de manera consecutiva o limpiar los parámetros registrados durante la prueba para intentar de nuevo.

VCC	1	2	NC
TRST	3	4	GND
TDI	5	6	GND
TMS/SWDIO	7	8	GND
TCK/SWCLK	9	10	GND
NC	11	12	GND
TDO/SWO	13	14	GND
RESET	15	16	GND
NC	17	18	GND
NC	19	20	GND

Figura 17: Pinout de Protocolo JTAG [23].

Originalmente el protocolo JTAG se utilizaba para hacer pruebas en los procesadores. Este protocolo alimentaba una serie de datos a una velocidad determinada y luego permitía ver y medir la salida para confirmar que se estuviera operando de la manera deseada. Luego se encontró que la funcionalidad de este protocolo estaba en poder grabar las instrucciones. Con la evolución del protocolo se pudo reducir el conteo de pines necesarios a simplemente 8 donde los dos más importantes son:

- **TMSC:** (Test Serial Data) Es la combinación de los pines TDO y TDI en un mismo pin.

- **TCKS:** (Test Clock) El reloj que determina la tasa de transmisión de datos entre emisor y receptor.

Dado el cambio de arquitectura, que existe entre los microcontroladores del pasado y los nuevos con arquitectura ARM, era necesario adaptar el protocolo de 8 pines de JTAG para los mismos. De tal manera, el desarrollo de protocolo SWD que da la versatilidad de no solo utilizar los pines JTAG existentes, sino que al sumarle 2 pines más (ver la Figura 18), permite poder programar dichos microcontroladores. Estos conectores no solo reducen el tamaño previo de los conectores JTAG a la mitad, sino que permiten utilizar un estándar universal que sirve no solo para los procesadores tipo ARM, sino que para los procesadores de arquitecturas previas. Los pines más importantes para el protocolo SWD son:

- **SWDIO:** (Serial Wire Data In/Out) El equivalente directo de TMSK de JTAG para procesadores ARM.
- **SWCLK:** (Serial Wire Clock) El equivalente directo de TCSK de JTAG para procesadores ARM.

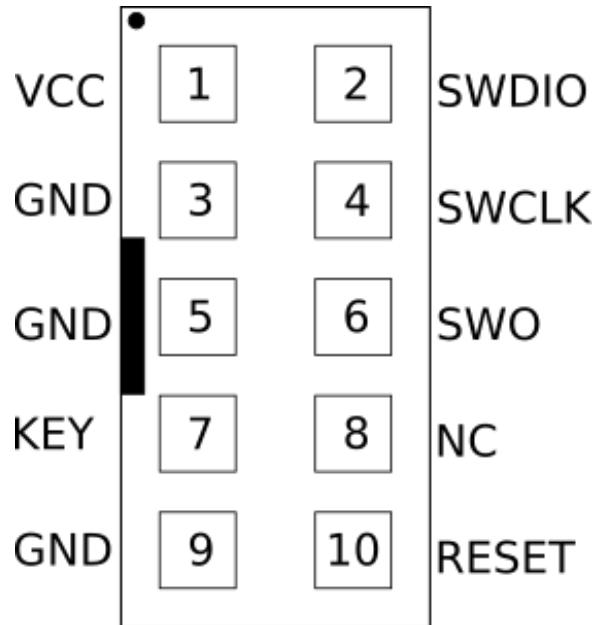


Figura 18: *Pinout* de Protocolo SWD [23].

7.1. Verificación del funcionamiento de los módulos de la fase II

7.1.1. Conexión con el *boost converter*

Inicialmente se decidió trabajar directamente con el estimulador para aprender a modificar los valores de salida de este y saber cómo ajustar los parámetros de comunicación SPI sin alterar el funcionamiento previo del mismo. Existe la necesidad de utilizar un elevador de voltaje (*Boost Converter*) para poder amplificar el voltaje del pulso PWM y operar diversos integrados (*ICs*) dentro de la placa. Este elevador de voltaje convierte el voltaje de alimentación de 3.3 V a un voltaje regulado de 12 V. Como se puede ver en la Figura 19, este elevador de voltaje es una pieza de dimensiones mayores al módulo estimulador. Lo cual lo hace una adición inconveniente.

7.1.2. SERCOM SPI

Normalmente cuando se quiere trabajar comunicación SPI con un microcontrolador tipo SAMD21, la cantidad de puertos de comunicación serial, SPI y I^2C son limitados. Entonces es importante considerar que específicamente en caso del del ATSAMD21e18a, que para lograr tener varios dispositivos comunicándose, utilizando el protocolo SPI, se necesita multiplexar ciertos pines para poder utilizar otro puerto SPI. Esto se debe a que el potenciómetro digital opera con el único puerto SPI habilitado. Consultado con el manual del ATSAMD21E18, podemos encontrar los pines a utilizar en la Figura 20 donde los pines para poder utilizar el *SERCOM2* en el ATSAMD21E18 son del PA08 al PA011. Para denotar la configuración de estos pines dentro del programa se utilizo como referencia la Figura 21

Utilizando dicha referencia, y sabiendo que se tiene fácil acceso a los pines detallados por el SERCOM2, se creo un programa simple que enviara un valor a través del puerto,

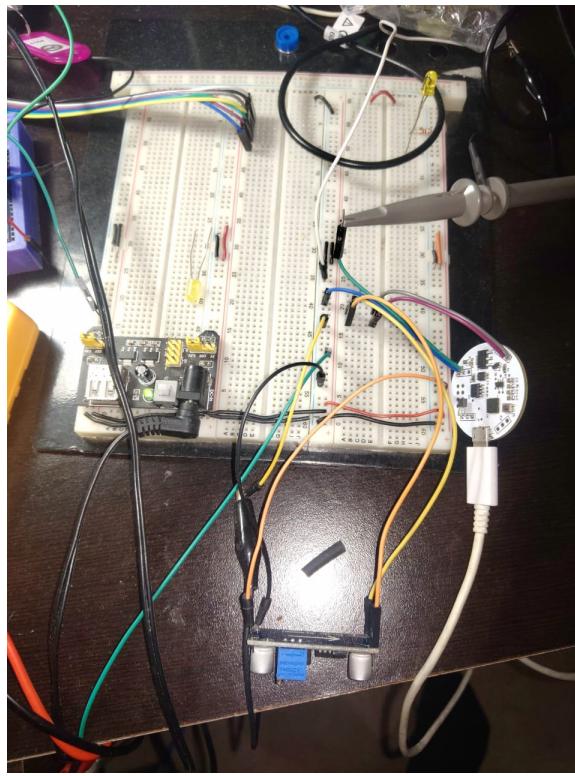


Figura 19: Conexión del estimulador con un elevador de Voltaje.

Pin(1)	I/O Pin			Supply	B(2)(3)						C	D	
	SAMD21E	SAMD21G	SAMD21J		EIC	REF	ADC	AC	PTC	DAC			
1	1	1	PA00	VDDANA	EXTINT[0]							SERCOM0/ PAD0	
2	2	2	PA01	VDDANA	EXTINT[1]							SERCOM0/ PAD1	
3	3	3	PA02	VDDANA	EXTINT[2]		AIN[0]		Y[0]	VOUT			
4	4	4	PA03	VDDANA	EXTINT[3]	ADC/VREFB	DAC/VREFB	AIN[1]		Y[1]			
			PB04	VDDANA	EXTINT[4]		AIN[2]		Y[1 0]				
6	PB05	VDDANA	EXTINT[6]		AIN[3]			Y[1 1]					
9	PB06	VDDANA	EXTINT[9]		AIN[4]			Y[1 2]					
10	PB07	VDDANA	EXTINT[7]		AIN[5]			Y[1 3]					
7	11	PB08	VDDANA	EXTINT[8]		AIN[6]		Y[1 4]			SERCOM0/ PAD0		
8	12	PB09	VDDANA	EXTINT[9]		AIN[7]		Y[1 5]			SERCOM0/ PAD1		
5	9	13	PA04	VDDANA	EXTINT[4]	ADC/VREFB	AIN[4]	AIN[0]	Y[2]		SERCOM0/ PAD0		
6	10	14	PA05	VDDANA	EXTINT[5]		AIN[5]	AIN[1]	Y[3]		SERCOM0/ PAD1		
7	11	15	PA06	VDDANA	EXTINT[6]		AIN[6]	AIN[2]	Y[4]		SERCOM0/ PAD2		
8	12	16	PA07	VDDANA	EXTINT[7]		AIN[7]	AIN[3]	Y[5]		SERCOM0/ PAD3		
11	13	17	PA08	VDDIO	NMI		AIN[16]		X[0]		SERCOM2/ PAD0	SERCOM2/ PAD0	
12	14	18	PA09	VDDIO	EXTINT[8]		AIN[17]		X[1]		SERCOM2/ PAD1	SERCOM2/ PAD1	
13	15	19	PA10	VDDIO	EXTINT[10]		AIN[18]		X[2]		SERCOM2/ PAD2	SERCOM2/ PAD2	
14	16	20	PA11	VDDIO	EXTINT[11]		AIN[19]		X[3]		SERCOM2/ PAD3	SERCOM2/ PAD3	
			PB10	VDDIO	EXTINT[10]						SERCOM0/ PAD2	SERCOM0/ PAD2	
20	24	PB11	VDDIO	EXTINT[11]							SERCOM0/ PAD3	SERCOM0/ PAD3	
			PB12	VDDIO	EXTINT[12]				X[12]		SERCOM4/ PAD0	SERCOM4/ PAD0	
26	PB13	VDDIO	EXTINT[13]						X[13]		SERCOM4/ PAD1	SERCOM4/ PAD1	
			PB14	VDDIO	EXTINT[14]				X[14]		SERCOM4/ PAD2	SERCOM4/ PAD2	

Figura 20: Tabla de multiplexación para pines del SAMD21 [6].

Pin	Host SPI	Client SPI
MOSI	Output	Input
MISO	Input	Output
SCK	Output	Input
SS	Output (CTRLB.MSSEN=1)	Input

Figura 21: Pines de SPI y como se deben de configurar dependiendo de si se es el maestro o el esclavo [6].

simulando así la comunicación con el módulo NRF24L01. En dicho programa se hace la configuración inicial de los pines y se manda a llamar el protocolo utilizando SERCOM SPI 2. Luego se envía un número que crece en cada ciclo de ejecución hasta que supera su valor de memoria y este regresa a 0.

```
SPU_V2
//Programa para probar de Multiplexado del puerto SPI utilizando el Trinket M0/SAMD21
//Este programa como referencia las instrucciones de SAMD21/ATMEL SAMD21-COM-GUIDE-STEAMDEV-SECONC-TO-ADDITION-M0I-I2C-SERIAL-PORTS/creating-a-new-spi
#include <SPI.h>
#include "private.h" // pinPeripheral() function

SPIClass mySPI; (SERCOM2, 3, 5, 4, SPI_PAD_0_SCK_3, SERCOM_RX_PAD_3);

void setup () {
    Serial.begin(115200);
    mySPI.begin();
}

// Asigna pins 3, 4, 5 a SERCOM & SERCOM_ALT
pinPeripheral(3, PIN_SERCOM_ALT);
pinPeripheral(4, PIN_SERCOM_ALT);
pinPeripheral(5, PIN_SERCOM_ALT);

void loop () {
    Serial.println();
    mySPI.beginTransaction(SPISettings(5000000, MSBFIRST, SPI_MODE0));
    mySPI.transfer((int)i);
    mySPI.endTransaction();
    i++;
}
```

Figura 22: Programa de Multiplexado para utilizar otros pines como SPI y mandar datos [6].

En la Figura 23 al medir el pin de comunicación de maestro a esclavo (MOSI = SCK3 = PA08) y ver la forma de la señal se sabe que se puede operar en el pin seleccionado de la manera deseada, en donde este envía un tren de pulsos de alta frecuencia para mandar el mensaje binario a través del protocolo SPI. Sin embargo, aquí fue donde se tuvo un inconveniente al utilizar el módulo NRF24L01. Este módulo requiere de dos salidas digitales que en la versión de la fase II del módulo estimulador están puestas a pines del microcontrolador que tienen funciones reservadas. Por ende, aunque si existe la activación del protocolo SPI, no se pueden accionar los pines que le dicen al módulo RF que inicie su modo de transmisión y que dan poder a la antena de este. Como alternativa para poder validar la comunicación inalámbrica, se seleccionó en una plataforma de desarrollo con el mismo microcontrolador para poder desarrollar y validar la comunicación inalámbrica requerida.

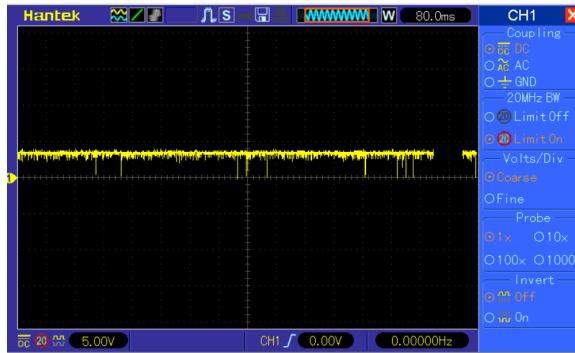


Figura 23: Envio de datos por SPI.

7.1.3. Unificación del código de la varilla programadora con un microprocesador ATSAMD21E18

Como parte inicial del desarrollo y avance para la fase III del estimulador, se necesitaba poder poner a operar en paralelo la comunicación inalámbrica de la varilla programadora con el estimulador de nervio vago. Para este propósito, antes de programar directamente en el estimulador de nervio vago, se utilizó la placa de evaluación para el microcontrolador ATSAMD21E18A. La selección de la placa de evaluación resultó en implementar el *Trinket M0* de Adafruit para lograr la comunicación física entre los módulos NRF24L01 a través del *Trinket M0* y el microcontrolador *ESP8266* a través de la placa de evaluación *Node MCU Ver 1.0*.

Envío y recepción de datos desde ESP8266 a *TrinketM0* a través de NRF24L011

Inicialmente era imperativo conocer la topología de los pines del *Trinket M0*. Para esto se tomó como referencia el Pinout del microcontrolador (ver la Figura 24). Podemos apreciar que, dados los pocos pines del microcontrolador, este cuenta con una sola opción de comunicación SPI. Para poder comunicarse con el módulo inalámbrico, es necesario no solo

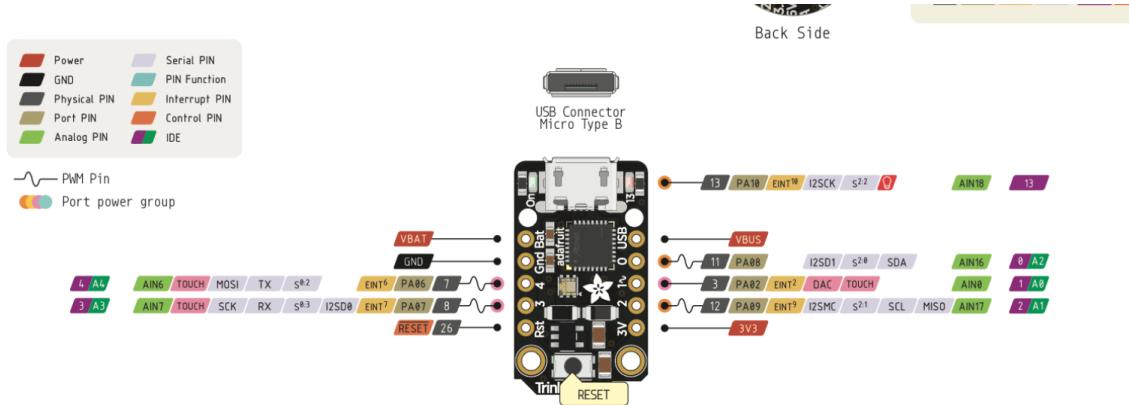


Figura 24: *Pinout* de Trinket M0 de Adafruit.

tener acceso a los tres pines de comunicación SPI (MOSI, MISO, SCK) sino que se necesitan de otros dos pines digitales de configuración que determinan cuando el módulo se encuentra en modo de emisión y recepción. Estos dos pines son: el pin CSN (*Chip Select NOT*) y el pin CE. El pin CSN, es un pin que se encarga de funcionar como el inicializador para la comunicación SPI entre maestro (microcontrolador) y esclavo (módulo RF). Sin embargo la lógica de este pin se encuentra negada, por lo que una entrada activa, desactiva el pin y una entrada de 0 desactiva el pin. Luego el pin CE que está encargado de determinar si el módulo opera en modo de transmisión (TX) o en modo de recepción (RX). El módulo puede enviar y recibir señales, pero no lo puede hacer de manera simultánea. Por último, está un pin que se deja sin conectar, dado que este es un pin que genera una señal para poder operar el módulo a base de interrupciones. Este pin, conocido como IRQ, es un pin que se encuentra en un estado inactivo cuando los demás pines reciben señales. Para la programación de los protocolos de comunicación RF, no fue necesario el utilizar dicho pin, dado que los eventos son registrados en la dirección de *STATUS* del NRF24L01, además de

esto el módulo requiere de otros dos pines, el de poder y el de tierra. Debido a que el Trinket M0 solamente tiene 10 pines, el módulo RF ocupaba casi todos. Afortunadamente, fuera de las limitaciones de hardware, la librería *Radio* de Arduino incluye todos los comandos para poder utilizar el módulo, sin necesidad de redefinir funciones de esta. De la misma librería existen cinco funciones que son las más importantes:

- `radio(a,b)`: función donde se inicializan los pines que van a ser utilizados como CE y CSN de manera respectiva en el dispositivo al que se conecta el módulo.
- `radio.begin()`: función sin argumentos que indica el comienzo de la comunicación continua entre el microcontrolador y el módulo RF.
- `radio.setChannel(Channel)`: Selecciona según el canal que uno escoja, la frecuencia de comunicación del canal. Existen 125 canales, en donde el estándar de comunicación para el módulo RF es de [25]:

$$2.4GHz + 0.(número\ de\ canal)$$

Por ejemplo, para el canal 110 la frecuencia a la que el módulo transmitiría sería de:

$$2.4GHz + 0.110 = 2.510GHz$$

- `radio.openWritingPipe(addresses)`: Este comando determina la dirección a la que se envían los datos que se están mandando. Es decir que para que otro módulo pueda leer los datos que se están enviando, debe de conocer la dirección que se asigna aquí a través de un número que el usuario determina.
- `radio.openReadingPipe(channel number, channel address)`: Debido a que los módulos pueden recibir datos de múltiples módulos, se debe de seleccionar no solo la dirección del canal donde se recibe la información, sino que también el número del canal relativo a cuantos otros canales hay.
- `radio.stopListening()`: Establece el módulo RF como emisor.
- `radio.startListening()`: Establece el módulo RF como receptor.
- `radio.available()`: Una condición que se utiliza para revisar si existe algún otro dispositivo tratando de comunicarse. Si el dispositivo detecta una señal RF que puede leer, levanta una bandera que no se baja hasta el momento de ya no detectar la señal.

Utilizando esta combinación de funciones se logra la comunicación entre dos módulos RF utilizando solamente los tres pines del protocolo SPI y los dos pines para seleccionar la modalidad de operación (sin tomar en cuenta los pines de alimentación). Se hicieron las siguientes conexiones para poder lograr comunicar un *Trinket M0* (ver la Figura número 25) con el ESP8266 (ver la Figura26) por medio de los dos módulos RF:

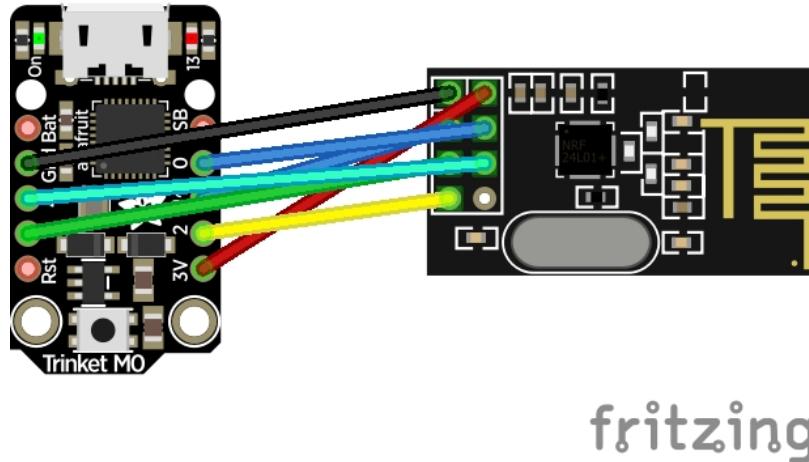


Figura 25: Esquemático de Trinket M0 conectado al módulo NRF24L01.

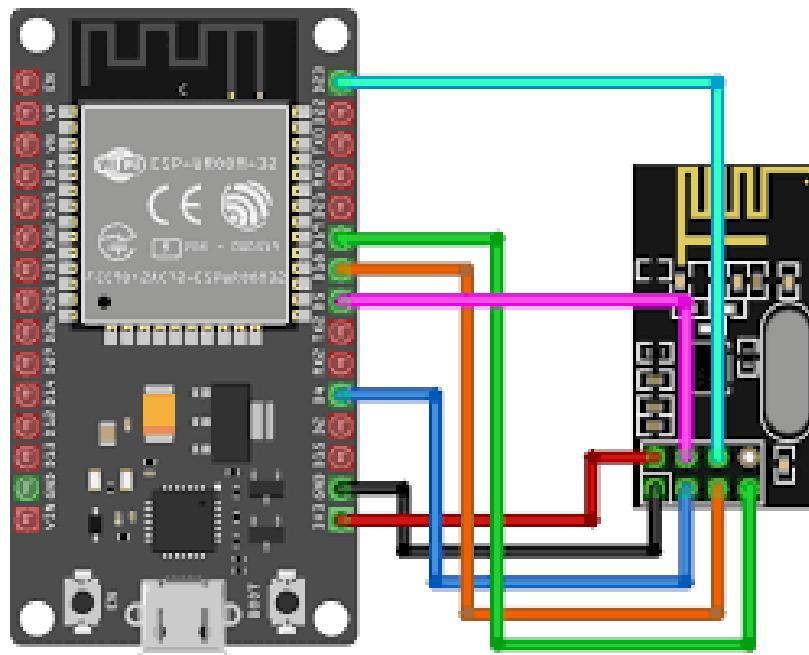


Figura 26: Esquemático de ESP8266 NodeMCU V1 conectado al módulo NRF24L01.

Una vez realizadas las conexiones correspondientes, se creó un programa (2 programas, uno por cada microcontrolador) con diferentes modalidades que permitieran probar lo siguiente:

- Envio de datos del ESP8266 al Trinket M0
- Envio de datos del Trinket M0 al ESP8266
- Envio y recepción mutua de datos del ESP8266 y el Trinket M0
- Envio de datos del ESP8266 al Trinket M0, y respuesta del Trinket M0 dependiendo de los datos recibidos por parte del ESP8266

De las pruebas realizadas se pudo identificar que es muy importante no solo coordinar las direcciones de envío de los módulos, sino también la entrega de poder a los mismos. Cuando los datos se enviaban a frecuencias altas, pero con un consumo de poder mínimo se producen errores en los caracteres que eran enviados. Con esto, se podría decir que a la hora de enviar datos desde el Trinket M0 al ESP8266, el ESP8266 recibe valores diferentes de los que enviaba el Trinket M0. Esto se solucionó haciendo modificaciones al programa en el uso de las siguientes funciones:

- `radio.setChannel(Channel)`: El reducir el canal, cambiar a una radiofrecuencia que no este tan poblada como la que se estaba usando permitía que los datos que llegaran sin corromperse.
- `radio.setDataRate(Rate)`: La taza de envío de datos se redujo para no solo reducir el consumo energético a futuro, sino también para evitar errores de colisión de datos.
- `radio.SetPALevel(Level)`: Anticipando que los dispositivos iban a estar cerca, se estaba utilizando la configuración más eficiente. Sin embargo, al cambiar de un Arduino Mega a un Trinket M0, el utilizar la configuración de envío menos potente tenía como consecuencia el corromper los datos de envío del Trinket M0. Posiblemente porque el Trinket M0 no puede producir/recibir tanto poder como un Arduino Mega.

Haciendo cambios a los parámetros de consumo energético, se logró poder establecer una vía de comunicación estable entre ambos transductores. Se fueron probando diferentes vías de comunicación hasta que se resultó en tener un Código donde el ESP8266 le mandara los parámetros de configuración al Trinket M0 como un arreglo de datos. El *Trinket M0* guardaría dichos datos y le envía una serie de confirmaciones al ESP8266, que este esperaba antes de mandar cualquier otro dato. El Trinket M0 no mandaría las confirmaciones si los parámetros mandados excedían o no existen dentro del rango esperado. De esta manera se aseguraba que los parámetros fueran recibidos de manera correcta y que la información que se usaría para definir el tipo de pulso, fuera la correcta. Para corroborar que la comunicación estuviera sucediendo, además de mandar los datos por RF se mandaban los datos a través del puerto serial. Dadas las limitaciones del *Arduino IDE* para solo mostrar un puerto serial, se utilizó *PuTTY* para poder visualizar el puerto serial del segundo dispositivo. Así en tiempo real se podía ver el envío y recepción de datos por parte de ambos. Los resultados iniciales de el envío de caracteres puede verse en la Figura 27 y en la Figura 28. Una vez que se logró este enviarse tipo de comunicaciones y verificaciones, a manera de integrar todo lo que se logró en la fase II con el desarrollo de la interfaz gráfica para la varilla y los componentes secundarios [7]. Entonces se trabajó en modificar el código de comunicación de la varilla programadora para poderlo implementar utilizando el Trinket M0 en vez de un Arduino Mega.

7.2. Unificación del envío de datos del ESP8266 con interfaz gráfica y LCD

Con la comunicación entre ambos microcontroladores por medio de RF funcionando, solo faltaba unificar el Código del ESP8266 con el código de la interfaz gráfica. Se necesitaba

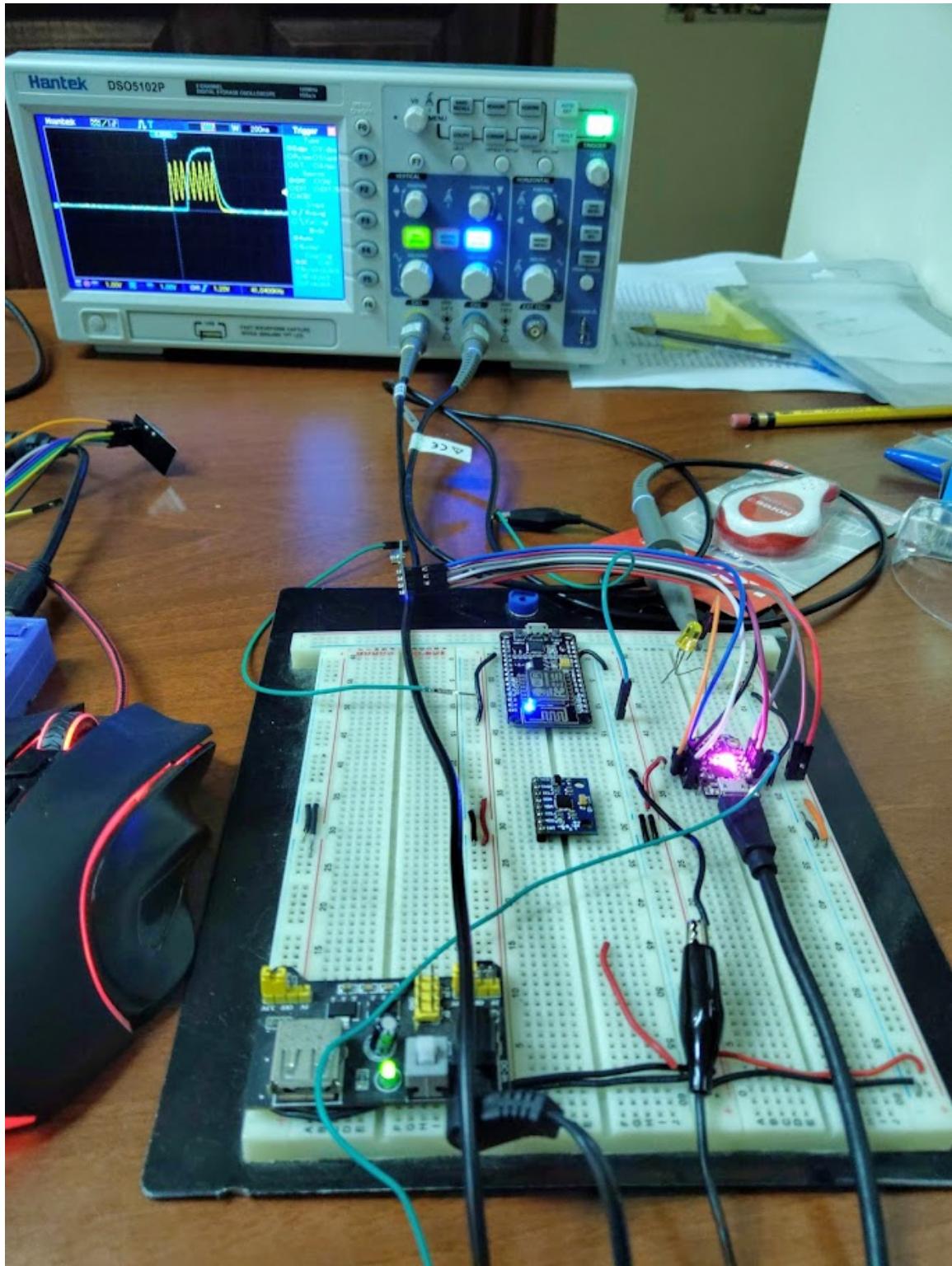


Figura 27: Pruebas de conexión entre Trinket M0 y ESP8266.

que el ESP8266 no solo pudiera enviar los parámetros, sino que este pudiera recibir los parámetros de la interfaz gráfica y desplegar información importante para el usuario de

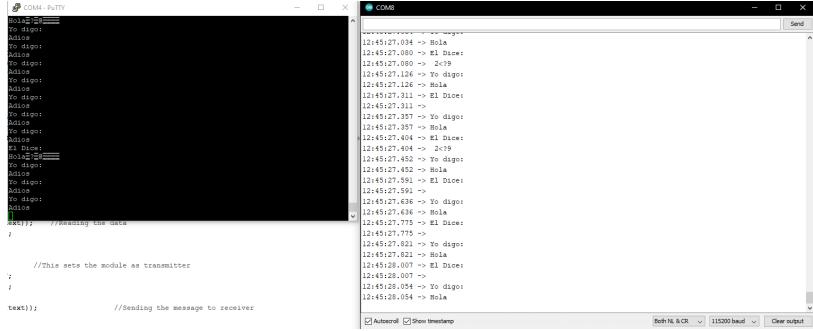


Figura 28: Envio de datos entre Trinket M0 y ESP8266 mediante NRF24L01.

manera física en una pantalla LCD.

7.2.1. Mejoras del protocolo para conexión con WiFi

Inicialmente la implementación la librería *LiquidCrystal* en el Código de la fase anterior provocaba problemas a la hora de utilizar la librería WiFi para el ESP8266. Se estaban dando problemas para que el ESP8266 pudiese conectarse a la red local que se le especificaba en el Código. En algunos tipos de redes, al cabo de varios reinicios se pueda conectar de vez en cuando. En otros tipos de redes (como por ejemplo la red de datos móviles de un teléfono celular), nunca parecía poder conectarse. Esta inconsistencia en la conectividad WiFi suponía problemas a la hora de querer desarrollar la portabilidad de la varilla programadora. Por lo tanto, se realizaron modificaciones a ciertos protocolos para el uso de la pantalla LCD y también se cambió el tipo de puerto y protocolo de conexión que utilizaba el ESP8266 para acceder a la red. El cambio que resultó en la mejora más evidenciable en la consistencia de conexión del ESP8266 al WiFi, fue cambiar la duración de la ventana de intentos de conexión (ver en la Figura 29) y la cantidad de veces que probaba dentro de esa ventana. Haciendo la ventana más larga e incrementando la cantidad de intentos dentro de la misma, el ESP era capaz de conectarse a cualquier red WiFi sin problema

```
for(int k = 0; k < 20; k++) // Se intenta conectar a la red cada 500 ms, 30 veces
{
    // La conexión a la red no es rápida en varios casos, por lo que se deben dar varios intentos
    if(WiFi.status() != WL_CONNECTED) // Si no está conectado a WiFi
    {
        delay(500); // Volver a intentarlo cada 500 ms
    }
}
```

Figura 29: Incremento en la ventana de intentos de conexión a la red WiFi.

7.2.2. Conexión con ESP8266 con pantalla LCD

De la fase anterior, se había decidido reducir la cantidad de pines que utiliza el ESP8266 de 8 a simplemente 2. Aunque existe un protocolo de comunicación con la pantalla por medio de 4 pines, utilizando un módulo I^2C podemos reducir los pines necesarios utilizando

un protocolo de comunicación más eficiente. Para esto se realizaron pruebas utilizando la librería *LiquidCrystalI²C*.

Primero se necesitaba encontrar la dirección *I²C* de nuestro modelo de pantalla, para lo que se utilizó un pequeño programa que era capaz de mandar la dirección *I²C* de la LCD al puerto serial (ver la Figura 30) [26]. De esto se determinó que la dirección de la LCD era la 0x27. Con esta dirección, lo único que hacía falta era poder verificar que se pudieran

```

15:21:06.111 -> Scanning...
15:21:06.111 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:06.158 -> done
15:21:06.158 ->
15:21:08.117 -> Scanning...
15:21:08.117 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:08.164 -> done
15:21:08.164 ->
15:21:10.108 -> Scanning...
15:21:10.142 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:10.179 -> done
15:21:10.179 ->
15:21:12.155 -> Scanning...
15:21:12.155 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:12.202 -> done
15:21:12.202 ->
15:21:14.167 -> Scanning...
15:21:14.167 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:14.213 -> done
15:21:14.213 ->
15:21:16.172 -> Scanning...
15:21:16.219 -> I2C device found at address 0x27 !
15:21:16.219 -> done
15:21:16.266 ->

```

Figura 30: Dirección LCD *I²C*.

enviar caracteres a la LCD a voluntad. Es notable que la librería *LiquidCrystalI²C* siempre da una advertencia que puede no ser compatible con la arquitectura del ESP8266. Esto se da a que ciertas versiones de los microcontroladores ESP32 utilizan protocolos de envío de datos *I²C* que no funcionan con el módulo de comunicación *I²C*. Esto no parece ser un problema con el ESP8266. Para poder probar la funcionalidad de la comunicación *I²C* se armó un simple circuito (ver la Figura 31) donde se probaba mandar mensajes a la pantalla utilizando una definición apropiada del tamaño y formato de esta. Solo se pretende que esta mandara caracteres y que se pudiera encender la luz interna de la pantalla a voluntad. Con la comunicación a la LCD funcionando, se adaptó el código para que en el momento en que se determinara la dirección IP de la varilla programadora, esta fuera desplegada en la pantalla (ver la Figura 32). Con esto se facilitaba el proceso de conectar la varilla a la interfaz mediante WiFi. También se adaptó el código para que la LCD pudiera decirle al usuario si el envío de parámetros fue exitoso, o si hubo un problema de conexión con el estimulador/ dispositivo RF.

7.2.3. Envío de parámetros por medio de la interfaz a Trinket M0

Ya que se tenían tanto los componentes como la comunicación funcionando, había que probar utilizar la interfaz gráfica diseñada en la fase II para poder realizar el envío de los parámetros. La interfaz en *Python* primero se conecta con la varilla programadora por medio de WiFi o utilizando una conexión por cable. Una vez que logra conectarse de manera exitosa, se procede a entrar a la ventana donde están los parámetros preestablecidos para ser enviados al dispositivo estimulador. Cuando se seleccionan los parámetros deseados, se

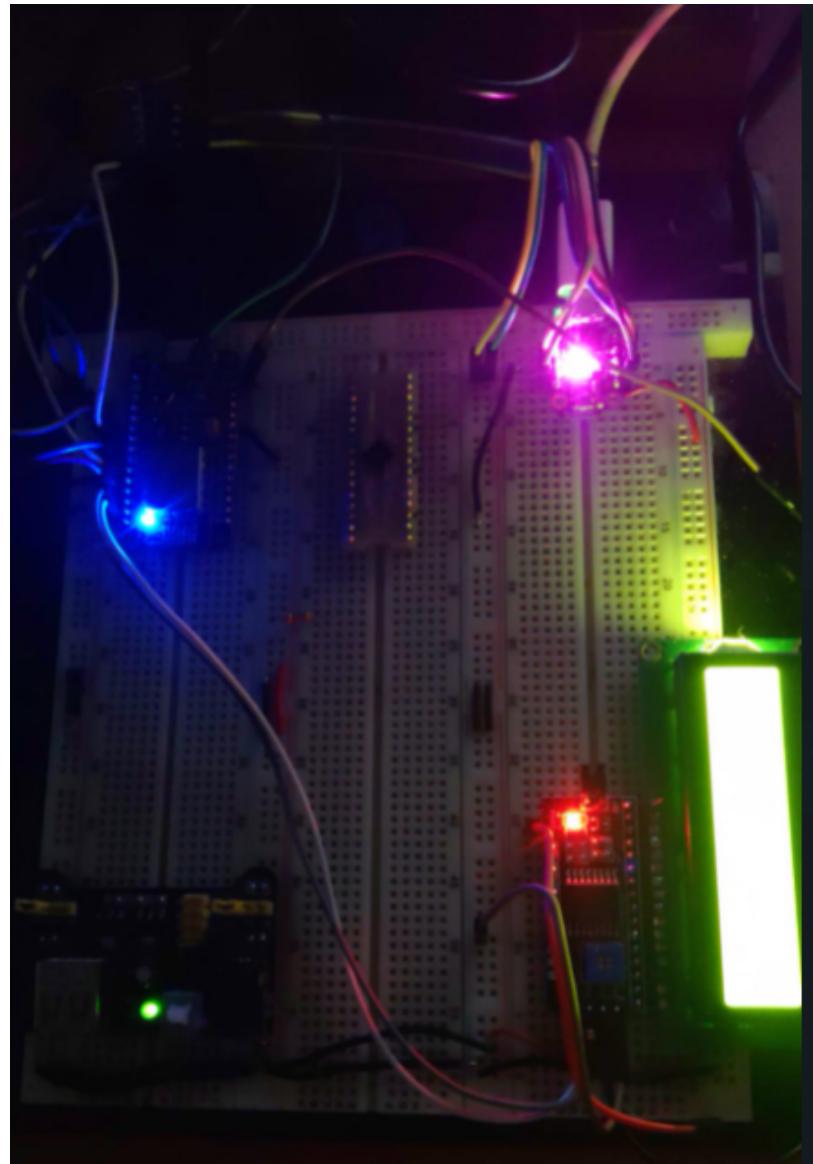


Figura 31: Conección entre ESP8266, módulo I^2C y LCD.



Figura 32: Dirección IP desplegada en la LCD.

mandan como un arreglo de datos que contiene valores de 0-5 que encapsulan el numero de posibles opciones que existen para un parámetro. El otro dispositivo recibe este arreglo de datos y asigna los parámetros de estimulación según los números que recibe. Luego de varios intentos y cambios varios al Código que le dice a la varilla programadora que mandar a partir de lo que se manda a la terminal, se logró mandar los parámetros deseados al Trinket M0 quien los recibe en forma de array como se mencionó anteriormente (ver la Figura 33).

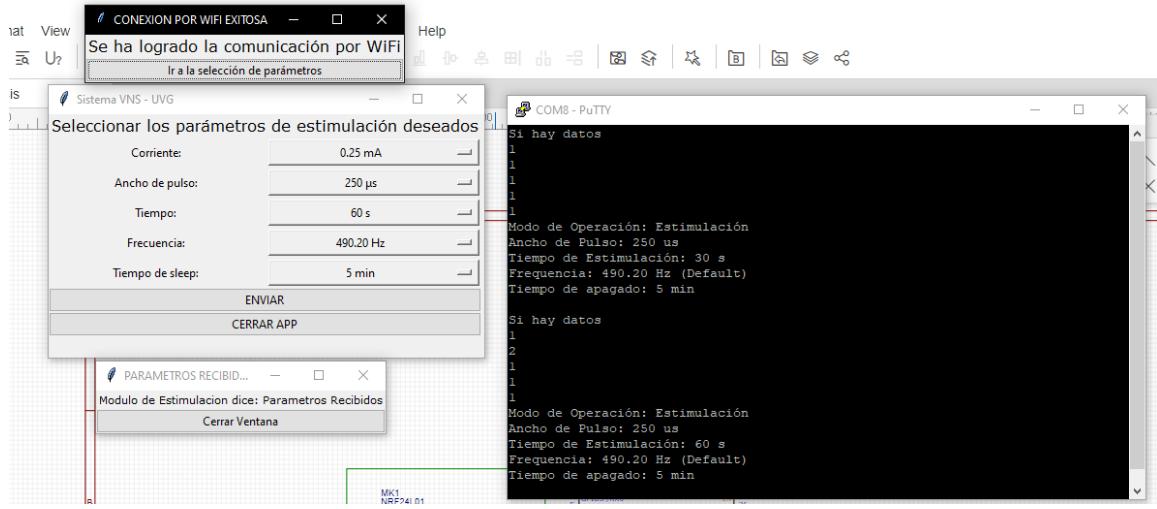


Figura 33: Recepción de Parámetros Exitosa.

CAPÍTULO 8

Prototipo 1

Para el primer prototipo de tanto la varilla como del estimulador se quería poder lograr avances substanciales para poder llegar a la meta de tener un producto que pueda llegar su fase de pruebas in-vitro. Como parte del desarrollo estipulado, se quería poder migrar el circuito de la varilla programadora a una plataforma portátil. Parte de esto implicaba el diseño y construcción de un PCB que incluyera todos los componentes y una salida para poder alimentarlo con poder externo. También se necesitaba una carcasa que pudiera proteger el PCB y permitir al usuario ver la pantalla LCD y ser capaz de conectar la varilla programadora a una computadora en caso no funcionara la conexión por WiFi. El último requisito para la varilla programadora, era poder externalizar el módulo RF (NRF24L01) para evitar interferencia entre la placa de cobre y las señales RF.

Para el estimulador, se necesitaban realizar cambios que permitieran no solo mejorar la distribución de componentes, sino lograr una versión del estimulador que pudiera ser fabricable localmente. Por último, existía la necesidad de hacer cambios a la distribución de los pines donde va conectado el módulo RF, debido a que en la versión de la fase II se estaban utilizando pines que no tienen salidas digitales. También había que rotar el *header* de 4×2 donde iba situado el módulo, para que la antena de este pudiera sobresalir por sobre la placa. De esta manera evitar los mismos problemas de interferencia que fueron estipulados en el caso de la varilla programadora. Para poder lograr esto, se mantuvieron las mismas dimensiones del estimulador, pero se les hicieron cambios a las dimensiones de las pistas, la separación entre los mismos, el tamaño de los agujeros y la orientación de los componentes preexistentes.

8.1. Estimulador VNS

8.1.1. Modificaciones al PCB del estimulador para acomodar NRF24L01

En la fase II, en el estimulador se dejó un espacio para un header de ocho pines (4×2) para poder conectar el NRF24L01 al estimulador. Sin embargo, dado que la conexión con la varilla programadora no formaba parte del alcance de dicha fase, se seleccionaron los pines del ATSAMD21E18 que quedaran ‘abiertos’ para poder conectarse con el módulo RF. Sin embargo, es de notarse que dos de los ocho pines seleccionados son pines reservados para la funcionalidad con un cristal oscilador exterior. El ATSAMD21E18 tiene un reloj interno con diversas opciones para la frecuencia de oscilación. Se da la opción de un cristal externo para permitir una frecuencia de operación más rápida de lo normal. El problema de los pines reservados para el cristal es que estos pines son una entrada y salida digital que no pueden ser cambiadas en la declaración de pines. Para poder utilizar el módulo NRF24L01, es necesario que todos los pines (menos el pin IRQ) sean salidas/entradas digitales. Al tratar de utilizar el módulo con la última versión del estimulador de la fase II se presentan entonces tres problemas fundamentales. El primero, es que no se pueden operar dos pines (CE y CSN) de cómo se seleccionaron los pines en el microcontrolador. Segundo, la orientación en la que quedaría el módulo RF estaría por dentro de la placa. Esto no es ideal, dado que la placa de cobre puede funcionar como un medio que tenía o bloquea la señal exterior. Por último, dentro del diseño no se pudo incluir dentro de la placa un convertidor tipo *Boost* que es necesario para elevar la entrada de 5 V del estimulador a 12 V que se necesitan para poder utilizar de manera efectiva el convertidor de voltaje a corriente. Por ende, existió la necesidad de hacer modificaciones al esquemático y por consecuente a la placa de circuitos impresa del estimulador para corregir dos de estos tres errores (ver la Figura 34 y la Figura 35). Se

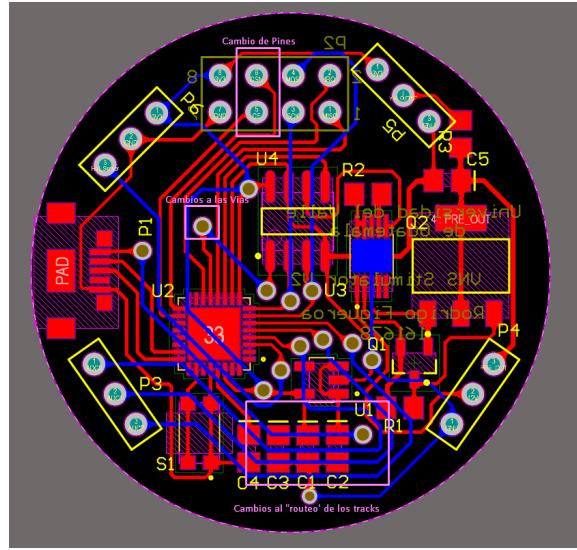


Figura 34: PCB con cambios del Prototipo 1 del Módulo Estimulador.

cambiaron los pines PA15 y PA14 por los pines PA16 y PA17 para usarlos como los pines CSN y CE respectivamente. También se cambió la orientación de dos de los cuatro headers de tres pines para poder tener un diseño más homogéneo de la placa. Otra consideración al hacer esta primera iteración era que se pretende que se pudiera fabricar la placa de

circuitos impresos (PCB) en la Universidad. Por ende, había que hacer modificaciones en los tamaños de las pistas de cobre (*tracks*) y los agujeros del circuito para poder acoplarse a las limitantes de fabricación locales. Por ende, se procuró cambiar el grosor de la gran mayoría de pistas de 0.2 mm a 0.3 mm. También, para acomodar este incremento en grosor y evitar la problemática de una posible capacitancia parasita o corto entre las pistas debido a la limitante de precisión de la CNC. Por ende, se reorganizo la manera en que se conectan las pistas (ruteo) para permitir más distancia entre los mismos y facilitar el trabajo de devastado de la CNC. También se alteraron todos los agujeros de menos de 0.4mm en diámetro, se agrandaron a 0.77mm. También se cambió la distribución de las vías (agujeros que conectan la capa superior con la capa inferior) para acomodar el hecho de que en la universidad no se puede hacer galvanoplastia. Por ende, se tienen que acomodar las vías para que en estas se pudiera soldar un trozo de cable en la capa superior como en la capa inferior para poderlas conectar. El ultimo cambio que se hizo, fue cambiar la orientación de los puertos de entrada y salida del estimulador. Es un cambio menor, pero se denota que se rotaron 45 los puertos P3 (Puerto de las salidas del ADC) y P5 (Puerto de salida del estimulador).

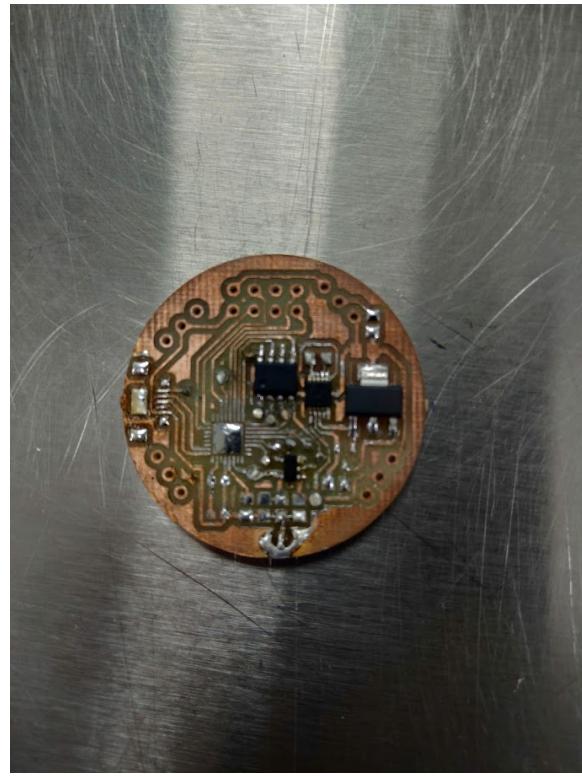


Figura 35: PCB del Prototipo 1 del Modulo Estimulador.

8.2. Varilla programadora

8.2.1. PCB de la varilla programadora

De la fase anterior todo el cableado y pruebas de la varilla programadora se hicieron en un protoboard. Para empezar a mover el desarrollo de la varilla a algo que sea portátil

y permita realizar pruebas con mayor facilidad. Para esta versión del PCB la varilla se contempló que esta incluyera no solo la comunicación entre el microcontrolador (ESP8266) y el módulo NRF24L01, sino que también una pantalla LCD 16 × 2 para poder mostrar la dirección IP y permitirle al usuario conectarse por medio de WiFi y verificar el estado de su conexión. Para reducir el número de pistas necesarias para la interconexión con la LCD y el microcontrolador, se decide implementar un módulo de comunicación I2C para la LCD. Este módulo reduce las conexiones de doce a solo cuatro. Además de que ya trae incluida la versatilidad de un potenciómetro y la opción de habilitar la luz de fondo. Para esto se procedió a diseñar en Altium y se obtuvo la siguiente PCB (ver la Figura 36): Luego se mandó

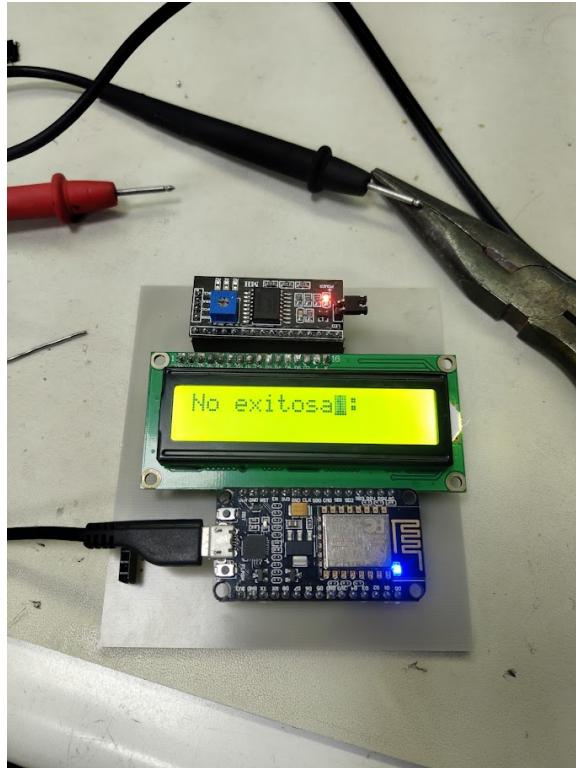


Figura 36: PCB del Prototipo 1 de la varilla programadora.

a fabricar en la CNC de la Universidad y se realizaron las debidas pruebas de continuidad para garantizar su funcionamiento correcto. Por último, se le soldaron conectores hembra a la placa para permitir que se cambiaren los componentes de manera fácil en caso de que algunos presentasen problemas.

Es de notarse que se quería un diseño de una placa de un solo lado, para poder aislar de manera apropiada la parte de cobre y colocar los componentes en la parte superior, donde estos interactuarían con el usuario. La ventaja de tener los componentes en la parte superior, alejados de la superficie conductora, es que permite aislar el PCB de la varilla con un recubrimiento. También elimina el problema de no tener una tierra física al utilizarse PLA para fabricar la carcasa.

Es notable que en la visualización 2-D de la PCB de la Varilla programadora (ref Figura Numero 36, el módulo de la antena aparenta estar contenido dentro de la placa. La realidad es que el módulo debe de colocarse lejos de la placa debido a como el cobre circundante

distorsiona e impide poder recibir de manera adecuada señales RF. Para esto solo se realizan las conexiones con el uso de cableado adecuado, y se extiende la colocación del módulo a una distancia apropiada de la placa. Esta consideración se tomó en cuenta a la hora de hacer el diseño de la carcasa para la varilla programadora.

8.2.2. Diseño 3D de la Varilla Programadora

Para el diseño de una carcasa que permitiera al usuario la funcionalidad estipulada previamente de manera remota, se necesita algo que pueda acomodar tanto el circuito como una fuente de poder externa. Para la primera iteración, se decidió tomar la geometría cuadrada de la placa y diseñar un modelo 3D que cubriera la placa en forma de caja, pero que dejara espacio para poder exponer la pantalla LCD, como los botones del ESP8266, la antena del NRF24L01 y agujeros para hacer llegar una entrada USB al ESP8266. Por último, se consideró en poder dar espacio para poder conectar una fuente de alimentación externa. A manera de poder probar distintos tipos de baterías y ver que pudieran alimentar la PCB adecuadamente.

El diseño consiste en dos piezas; la pieza superior (ver la Figura 37) que tiene distintos agujeros para poder interactuar con el ESP8266 y visualizar la pantalla de LCD, y la pieza inferior (ver la Figura 38) que sirve para proteger y almacenar el circuito ademas de anclar el PCB por medio de los tornillos en la pantalla LCD. En diseño puerto, el módulo se coloca a presión y los cables de salida entran a la varilla por medio de un compartimiento interno. La carcasa exterior es ligeramente más grande que la carcasa inferior para poder lograr un acoplamiento de las tapas por medio de interferencia. Por medio de prueba y error se logró identificar la topografía que permitiera ser impresa (con la condición de letras gruesas con espacios y caracteres bien definidos) y fuera legible para identificar que el producto era parte de la universidad y de la línea de investigación de VNS. La segunda pieza sirve simplemente

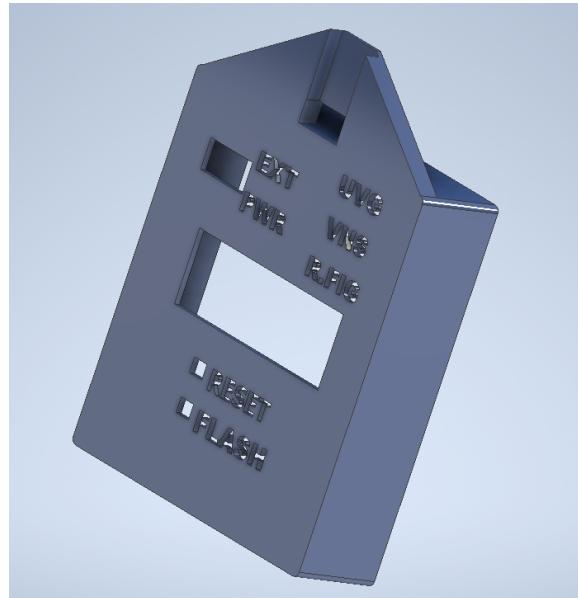


Figura 37: Cubierta superior del prototipo 1 de la varilla programadora.

para proteger y almacenar el PCB de la varilla programadora. Los agujeros con los que cuenta esta sirven para poder fijar el PCB utilizando los agujeros para tornillos que vienen de la pantalla LCD. Esto se diseñó así para poder tomar en cuenta las tolerancias de corte del proceso CNC, que podría dejar el PCB ligeramente más grande o pequeña de lo que se esperaba. Por lo tanto, la parte inferior cuenta con un juego de 1.5 mm para permitir que el PCB descance dentro de la base sin verse forzado. Luego utilizando cuatro tornillos de 1/8 de pulgada (o 3.4 mm) se puede fijar el PCB a la parte de abajo. La parte de abajo cuenta con dos agujeros rectangulares para permitir la entrada del cable USB para programar el ESP8266 o conectarlo con la interfaz gráfica por medio del cable; la otra entrada esta para poder permitir el ingreso de los cables de conexión del PCB con el módulo RF. El desglose del modelo se puede ver en la Figura 40. Se consideró la idea de hacer una especie de manija

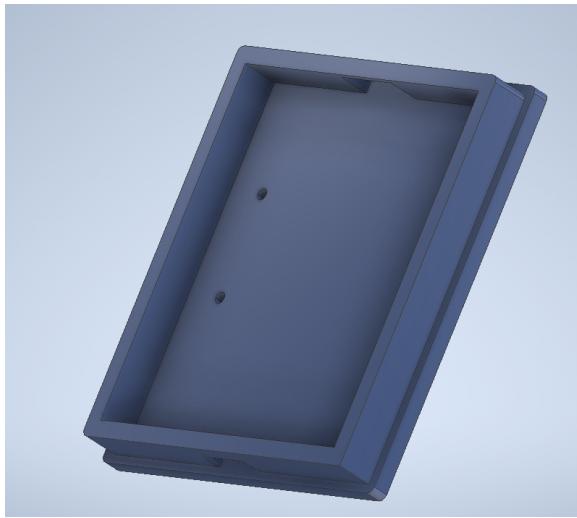


Figura 38: Cubierta inferior del prototipo 1 de la varilla programadora.

para poder permitir al usuario sostener la varilla mientras se mandaban los parámetros, pero se descartó la idea por no tener el acceso a las diferentes pruebas con las baterías a poder cuantificar el consumo energético de la placa en ese momento. Se presenta el modelo a continuación que se utilizó en la siguiente iteración del modelo 3D para poder almacenar las baterías.

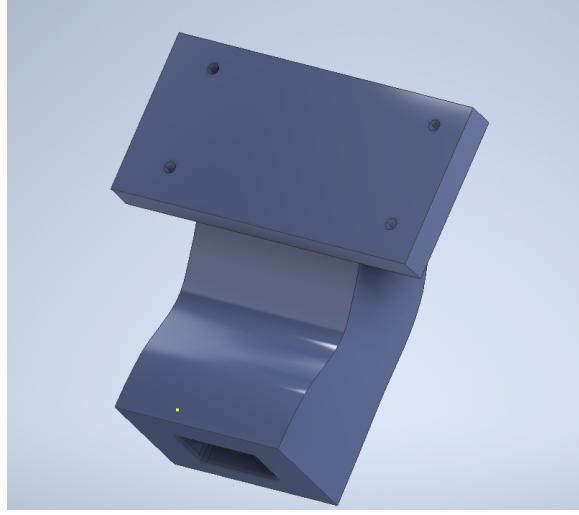


Figura 39: Mango de Conceptual del prototipo 1 de la varilla programadora.

El modelo completo tiene dimensiones de $10.15 \text{ mm} \times 8.50 \text{ mm} \times 30.00 \text{ mm}$ y tiene un volumen total de 2588.25 mm^3 . Se decidió fabricar este modelo a partir de tecnología aditiva por medio de impresión en 3D utilizando PLA+ azul. El '+' en el PLA denota que es un tipo de PLA que se imprime a temperaturas ligeramente más altas, pero que tiene propiedades mecánicas superiores al PLA normal. También otra ventaja de este material es que no sufre de las deformaciones que sufre el PLA dado que su temperatura de transición plástica es de $50\text{--}80^\circ\text{C}$, lo cual podría resultar en que la carcasa se deformara bajo las temperaturas que alcanza un automóvil debajo del sol [27]. Para poder convertir el archivo CAD en un archivo de impresión 3D, o mejor conocido como G-Code, era necesario primero convertir el archivo en un STL. Dicho STL luego era leído por el *Slicer* o programa de impresión 3D, que en este caso resultó ser la última versión de *Ultimaker Cura*. La impresión se adaptó para poderse imprimir con una impresora tipo *bowden* de marco abierto, una *Ender 3 V1* (con modificaciones al *control board* y otros accesorios con propósito decorativo).

Dentro de los parámetros de impresión, se decidió optar por un relleno del 20 %. Esto dado que las cubiertas realmente no tienen secciones que requieran de mucho relleno, ya que las paredes son relativamente delgadas y el incremento en porcentaje de relleno haría una diferencia mínima en las propiedades mecánicas de las partes. También se optó por utilizar una velocidad de impresión estándar de 50 mm/s . Esto junto con los parámetros de impresión específicos del filamento (eSUN PLA+ Azul Oscuro), nos daban un tiempo de impresión de 7 horas por mitad de la carcasa. En total, se utilizan 107 g de plástico que son equivalentes a 112 cm^3 o 35.77 m de filamento. Aproximando el precio de del PLA+ a Q160 por 1 kg, esto resulta en un costo de Q17.12 por cada carcaza impresa (ver la Figura 41). Para la siguiente iteración se buscaba mantener o reducir el consumo de plástico a manera de mantener el precio y consumo de recursos. O por lo menos tratar de mantener el consumo de plástico por debajo de los 500g para mantener el costo de fabricación del equipo al máximo posible. El resultado impreso se puede observar en la Figura 42 y ensamblado en la Figura 43.

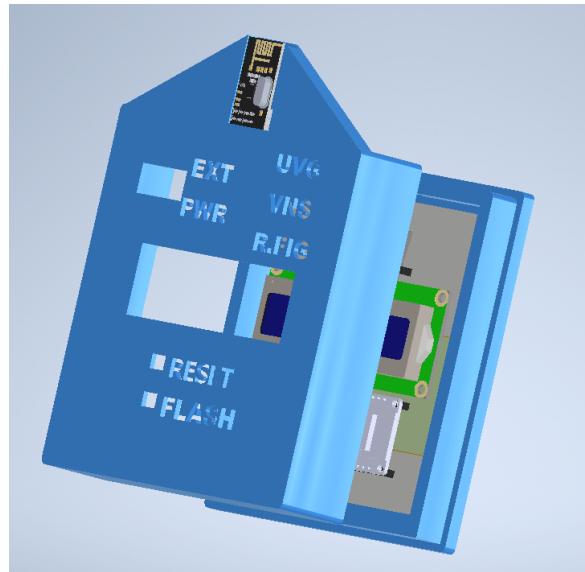


Figura 40: Modelo 3D del prototipo 1 de la carcasa de la varilla programadora.

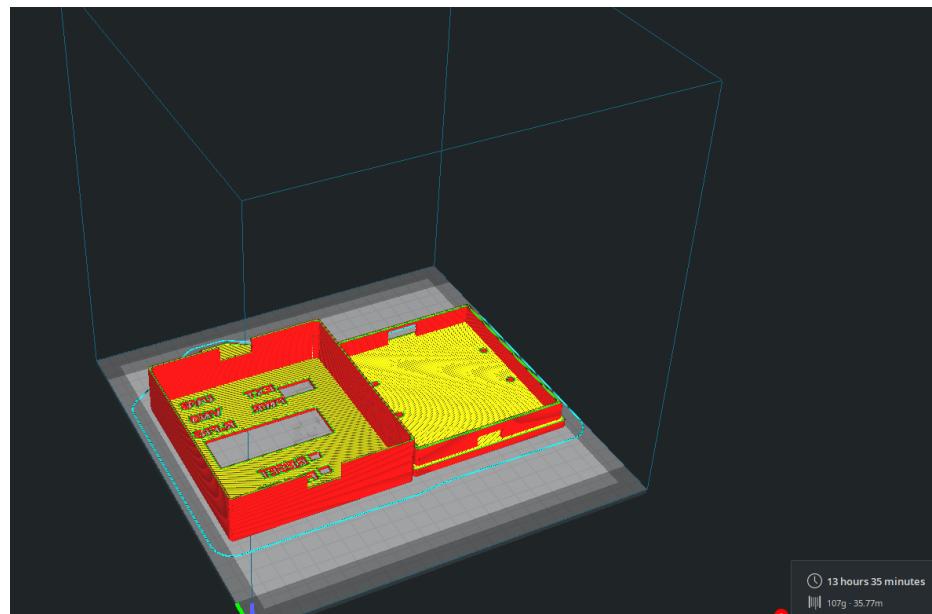


Figura 41: Parametros de impresión en *Ultimaker Cura* para el prototipo 1 de la varilla programadora.



Figura 42: Las dos mitades de la carcasa de la varilla programadora impresas en PLA+ Azul.



Figura 43: Impresión 1 de la carcasa de la varilla programadora ensamblada.

CAPÍTULO 9

Prototipo 2

Para este prototipo se pretendía trabajar en mejorar la funcionalidad del dispositivo estimulador. Uno de los problemas que existan de la fase anterior a la hora de querer migrar a un prototipo verdaderamente implantable, era que se tenía que emplear un elevador de voltaje externo. Se exploró la posibilidad de incorporar un elevador de voltaje interno para poder alimentar la entrada del convertidor de voltaje a corriente con los mismos 3.7 V que da la batería. Para esto se hicieron pruebas con un elevador de voltaje LM2622 de *Texas Instruments* cuyas dimensiones son tan pequeñas que son fáciles de acomodar en la parte posterior de la placa. Otro de los grandes retos que se presentaban a la hora de querer trabajar con el estimulador era la necesidad de trasplantar el microcontrolador de un (Trinket M0) a la placa del estimulador. Sabiendo que una de las principales propuestas de valor del estimulador es su bajo precio relativo a los modelos comerciales, tener que sacrificar los \$10.00 que vale el circuito de evaluación para extraer un microcontrolador que tiene un valor comercial de entre \$2 – \$3 supondría una reducción de costos del 70 % – 80 %. La razón por la que no se utilizaban los microcontroladores por sí mismos, era que la herramienta necesaria para poderles cargar su respectivo (bootloader) es demasiado cara. El *J-Link* de *Segger* tiene un precio comercial de aproximadamente \$1000. Las alternativas educativas que ofrece *Adafruit* todavía tienen un valor de \$60 sin contar los gastos de envío. Se encontró una alternativa para poder cargar un (bootloader) por medio de un archivo tipo .hex a cualquier microcontrolador de arquitectura ARM utilizando una Raspberry Pi por medio de un protocolo de programación y pruebas conocido como SWD [23].

En lo que respecta de la varilla programadora, en términos de programación las mejoras que se logran en esta iteración son menores. El enfoque de este segundo prototipo estaba centrado en mejorar la interacción del usuario con la varilla programadora. Se utiliza una combinación de baterías recargables con un regulador de voltaje y un circuito divisor para poder controlar el voltaje de entrada de estas. También se hicieron cambios a la topología del circuito de la varilla. Esto en particular porque resultaba difícil poder conectar un cable USB al ESP8266 sin que este tuviera un puerto que estuviera perpendicular al cable. Por lo tanto, se realizó una rotación de 90 grados al ESP8266 para acomodar la conexión de un cable de manera perpendicular. También se alargó y se hizo más agusto el PCB para

poder alojar los componentes de una manera más orgánica. Otro problema que presentaba el prototipo anterior era que los tornillos que anclaban la pantalla estaban demasiado cerca a las pistas, creando un riesgo innecesario de inducir un posible corto. Por lo tanto, se alteró la ruta de las pistas para poder reducir su longitud y dejar un mayor espacio entre las pistas y los agujeros de los tornillos. Se trabajó en diseñar un modelo 3D que pudiera acomodar las baterías 18650 dentro de una agarradera y fuera ligeramente más grande para acomodar el incremento en longitud de la nueva PCB.

9.1. Estimulador VNS

Las modificaciones que se pretendían al trabajar el estimulador eran modificaciones que no solo logran reducir la cantidad de componentes externos que utilizaba el estimulador previo, sino que también se buscaba lograr que el proceso de fabricación del estimulador fuera más estandarizado. Con esto se refiere a que se pueda iniciar a construir una metodología clara que permitiese reproducir varios estimuladores sin la necesidad de depender de componentes externos. El mejor ejemplo de esto es la dependencia en chips precargados con el (bootloader) *UF2* que utiliza *Adafruit* para poder programar sus dispositivos por medio de Arduino IDE. Se quería avanzar para poder un dispositivo autocontenido para poderlo incorporar a una carcasa biocompatible. Lo único que no se trabajó para este prototipo fue el incluir las baterías de 3.7 V para el estimulador.

9.1.1. Elevador de voltaje LM2622

Como una de las propuestas que se trabajaron inicialmente, y parte de las recomendaciones de la fase anterior [6], era necesario utilizar un elevador de voltaje exterior para poder alimentar la entrada PRE-OUT del estimulador. Esta entrada era la encargada de alimentar el convertidor de voltaje a corriente XTR111. Se utilizaba una alimentación de 7-12 V debido a que al tratar de alimentar el convertidor con voltajes menores resultaba en distorsiones en la salida de corriente. El circuito del estimulador está alimentado con 3.3 V de la fuente de poder USB o de los 3.7 V de la batería. El ATSAMD21E18 es 3.3 V tolerante, y voltajes superiores a 4.2 V pueden dañar de manera irreversible el integrado. Para la fase inicial de pruebas, se estuvo utilizando el módulo regulable elevador de voltaje XL6009E1. Este módulo sin embargo es hasta más grande que la PCB del estimulador. Por lo tanto, era necesario pasar a utilizar un elevador de voltaje tipo SMD, al cual se le pudieran adaptar tanto inductores como capacitores SMD para entregar el voltaje de salida deseado. En la búsqueda por un elevador de voltaje que pudiera operar con 3.3 V, se encontró el *LM2622 600kHz/1.3MHz Step-up PWM DC/DC Converter* de *Texas Instruments*. Este elevador de voltaje opera con voltajes de entrada de 2.0 V hasta 3.3 V y puede elevar el voltaje hasta 23 V. Dado que este es un elevador tipo PWM, se necesita una frecuencia de conmutación lo suficientemente alta como para que no se vea degradada la salida del estimulador. Por suerte, este elevador opera en un rango de 600 KHz hasta 1.3 MHz [28]. Basándose en las especificaciones del hoja técnica [28], para el modo de operación con un voltaje DC se utiliza el circuito que se muestra en la Figura 45):

Symbol	Parameter	Conditions	Min (t)	Typ (t)	Max (t)	Units
V_{IN}	Input Voltage Range		2	12	12	V
g_m	Error Amp Transconductance	$\Delta I = 5\mu A$	40	135	290	μmho
A_V	Error Amp Voltage Gain			135		V/V
D_{MAX}	Maximum Duty Cycle		78	85	%	
f_S	Switching Frequency	FSLCT = Ground FSLCT = V_{IN}	480	600	720	kHz
I_{SHDN}	Shutdown Pin Current	$V_{GND} = V_{IN}$ $V_{GND} = 0V$	0.01	0.1	-1	μA
I_L	Switch Leakage Current	$V_{SW} = 18V$	0.01	3		μA
R_{DSON}	Switch RDS(on)	$V_{IN} = 2.7V$, $I_{SW} = 1A$	0.2	0.4		Ω
T_{SHDN}	SHDN Threshold	Output High Output Low	0.9	0.6	0.3	V
UV	On Threshold		1.8	1.92	2.0	V
	Off Threshold		1.7	1.82	1.9	V
θ_{JA}	Thermal Resistance	Junction to Ambient ⁽⁶⁾ Junction to Ambient ⁽⁷⁾ Junction to Ambient ⁽⁸⁾ Junction to Ambient ⁽⁹⁾ Junction to Ambient ⁽¹⁰⁾	235			"C/N

Figura 44: Características eléctricas del elevador LM2622

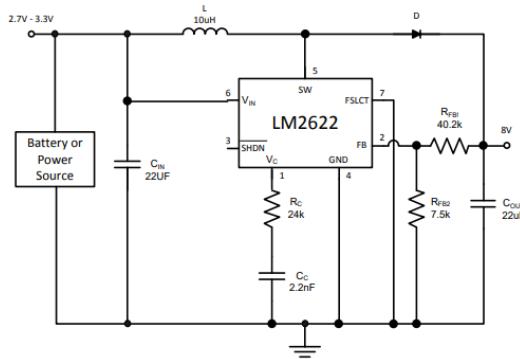


Figure 1. 600 kHz Operation

Figura 45: Circuito Para el elevador de voltaje LM2622 en modo de operación de 600 kHz

Con esa referencia y utilizando los datos que se ven en el hoja técnica podemos derivar que la ecuación que establece es voltaje de salida es la siguiente:

$$V_{out} = \frac{1.26(R_{FB1} + R_{FB2})}{R_{FB2}}$$

Sabiendo que el voltaje de salida deseado es de 12V y utilizando un valor de $330\ \Omega$ para R_{FB2} obtenemos para el valor de R_{FB1} :

$$R_{FB1} = R_{FB2} \times \frac{V_{out} - 1.26}{1.26}\Omega = 330 \times \frac{12 - 1.26}{1.26}\Omega = 2812.86\Omega \approx 2.8k\Omega \quad (1)$$

Utilizando un valor de resistencia común en el mercado de $2.7\ K\Omega$, obtenemos que el valor de salida para el elevador de voltaje de $11.57\ V \approx 12\ V$. Los demás parámetros para los valores del inductor y los capacitores son opcionales y dependen de la aplicación que se le quiera dar al elevador. Según la hoja técnica [28] se recomienda que para la funcionalidad de 600 kHz se utilice un inductor de $10\ \mu H$ y capacitores de $10\ \mu F$ hasta $22\ \mu F$ para mantener la integridad de la señal de la salida y evitar distorsiones. Con los parámetros de los componentes se procedió a fabricar un PCB de pruebas para poder validar los cálculos teóricos y verificar la estabilidad del voltaje de salida. El esquemático de este PCB puede ser visto en la Figura 46 y el producto en una placa de cobre puede ser visto en la Figura 47.

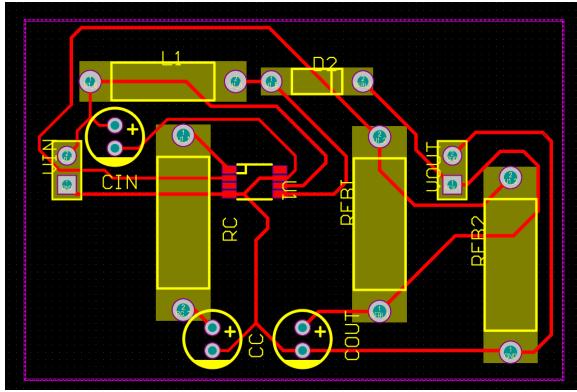


Figura 46: Modelo 2D de PCB para LM2622.

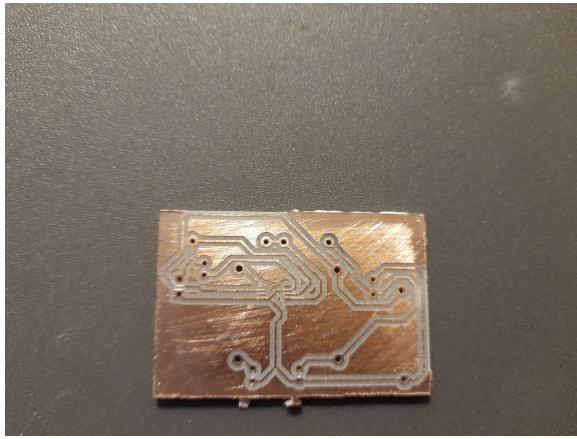


Figura 47: Placa fabricada de LM2622.

9.1.2. Mini NRF24L01

Para reducir el espacio que toma la colocación del módulo RF en tanto el estimulador como la varilla, se optó por encontrar un módulo de comunicación que ofreciera características similares por un precio parecido. El problema con los transductores que se utilizaron en el pasado fue que existen sacrificios al tratar de obtener mejor rendimiento en los diferentes requerimientos. También en el caso de los diferentes módulos que se probaron en el pasado, algunos solo operaban en pares donde uno era exclusivamente el emisor y otro el receptor. Para el protocolo de envío y confirmación de datos iniciado en la fase-II [7] y mejorado y adaptado en la fase actual, se necesitaba que ambos módulos pudieran tanto recibir como enviar datos.

Al seguir buscando alternativas, se encontró que existe una versión del módulo RF NRF24L01 para soldadura SMD. La versión conocida como el NRF24L01-Mini ofrece las mismas características de ancho de banda y facilidad de programación como la versión normal, pero todo en una placa de evaluación mucho más pequeña. Otra ventaja que ofrece el módulo es que no se tiene que adaptar la programación, ya que opera con los mismos pines y librerías que su contraparte. Además, el precio del módulo debido a su tamaño reducido es menor que el de su contraparte (\$2 vs \$7). Al considerar todas las ventajas que ofrece el

módulo en términos de reducción de espacio, comodidad y reducción de consumo energético, se empezó a trabajar para adaptar ambos circuitos para utilizar esta versión del módulo.

Como se puede ver en la Figura 48, se puede deducir que el nuevo módulo ocupa 40 % menos espacio. Además, como se mencionaba anteriormente, el empaquetado SMD elimina la necesidad de tener que utilizar conectores o cables para poder interconectar alguno de los módulos con el transductor.

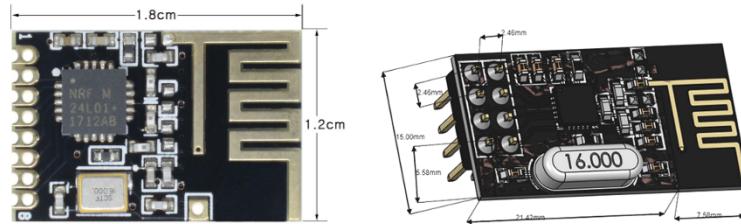


Figura 48: Comparación de las dimensiones entre Mini NRF24L01 vs NRF24L01.

Habiendo ratificado las ventajas del módulo, se decidió diseñar un pequeño PCB que sirviera como una plataforma de pruebas y que permitiera demostrar la funcionalidad del módulo con los mismos protocolos de programación. El esquemático del modulo puede verse en la Figura 49 mientras que el resultado físico puede verse en la Figura 50.

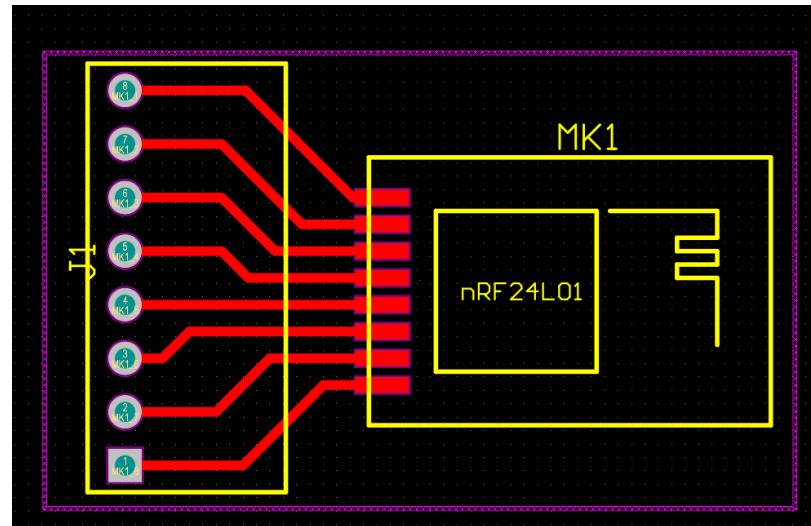


Figura 49: Modelo 2D del PCB de Pruebas para el Mini NRF24L01.

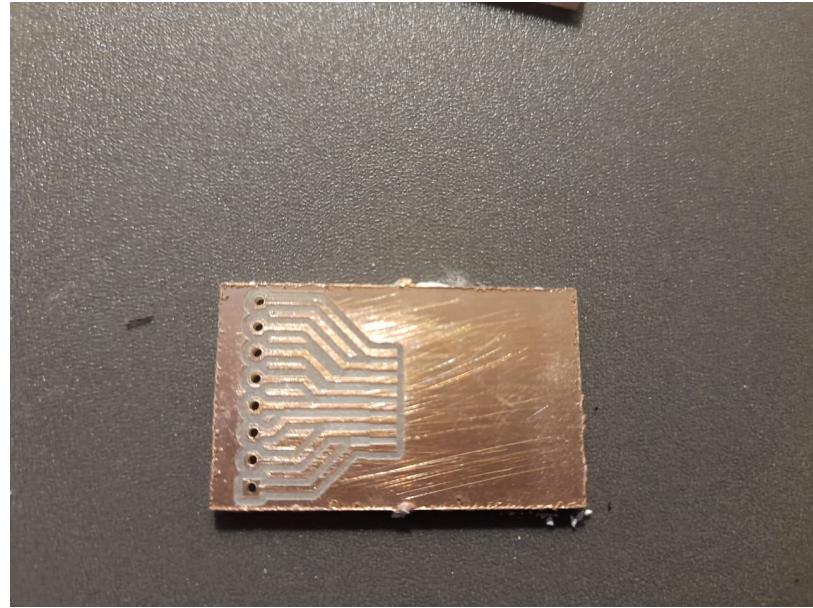
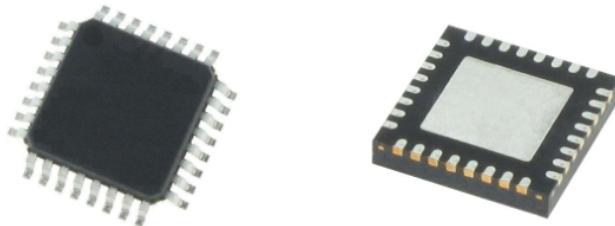


Figura 50: PCB de Pruebas para el Mini NRF24L01.

9.1.3. Programación de un microcontrolador ATSAMD21E18-AF

Uno de los requisitos para poder ensamblar la versión anterior del estimulador era poder tener un microcontrolador que ya contara con un (bootloader). En el caso del ATSAMD21E18-MU, ese se conseguir al extraerlo, por medio de una pistola de calor, de un ('Trinket M0'). El problema de este enfoque es que a largo plazo resulta más caro en termino de los componentes y toma más tiempo de manufactura. Una de las soluciones a largo plazo, seria poder obtener un programador *J-link* para poder cargar el (bootloader) al dispositivo. El problema de estos equipos es que el precio es relativamente elevado para los recursos del proyecto y no se quiere poder producir el estimulador a escala industrial en este fase del proyecto. Otro obstáculo de este enfoque radica también en el tipo de empaquetado del microcontrolador. Debido a que el ATSAMD21E18-MU cuenta con empaquetado tipo QFN (*Quad Flat No Leads*), es la versión más compacta del microcontrolador en la actualidad. Esto genera problemas en poder obtener el microcontrolador en el mercado internacional, ya que hay una escasez de estos. Por otro lado, también dificulta fabricar el estimulador, debido a que el empaquetado QFN necesita obligatoriamente de una pistola de calor para poderse soldar a la placa. Por lo tanto, se consideraba como alternativa utilizar un ATSAMD21E18-AF. Esta versión cuenta con empaquetado TQFP (*Thin Quad Flat Pack*) que permite soldarlo a la placa utilizando un cautín, y debido a la presencia de *leads* o patas se pueden diagnosticar problemas con el mismo microcontrolador con más facilidad. Para poder resolver ambos problemas, se realizaron pruebas donde se le pudo cargar exitosamente a un ATSAMD21E18-AF el (bootloader) del ('Trinket M0') (UF2), utilizando el protocolo de programación SWD/JTAG por medio de una Raspberry Pi 3B+.



ATSAMD21E18-AF

ATSAMD21E18-MU

Figura 51: Comparación entre los dos empaquetados del ATSAMD21E18 [29].

Open On Chip Debugger

El *Open On Chip Debugger* u Open OCD es una alternativa costo eficiente de poder programar microcontroladores sin la necesidad de una herramienta especializada [30]. Esta herramienta permite implementar diferentes protocolos de programación utilizando como intermedio un procesador ordinario que tenga la capacidad de ser conectado al microcontrolador. específicamente, este software esta diseñado para ser corrido utilizando una Raspberry Pi (o RPi) con Raspbian. Lo que hace esta herramienta es cargar los archivos necesarios dentro de la RPi para que esta pueda cargar una serie de códigos a la memoria no volátil de un microcontrolador. El propósito de un *bootloader* es establecer que debe de hacer el dispositivo a la hora de encenderse o reiniciarse. Además de eso, sirve como el interpretador para la pieza de código para que se ejecuten las instrucciones de la manera deseada. Con el uso de una simple guía de instalación [30], se puede instalar el programa y verificar su instalación correcta de manera fácil.

```
pi@raspberrypi: ~/bootloader
^Cpi@raspberrypi ~/bootloader $ sudo openocd
Open On-Chip Debugger 0.10.0-dev-00247-g73b676c (2016-03-16-17:02)
Licensed under GNU GPL v2
For bug reports, read
    http://openocd.org/doc/doxygen/bugs.html
BCM2835 GPIO nums: swclk = 25, swdio = 24
BCM2835 GPIO config: srst = 18
srst_only separate srst_gates_jtag srst_push_pull connect_deassert_srst
srst_only separate srst_gates_jtag srst_push_pull connect_deassert_srst
adapter speed: 400 kHz
cortex_m reset_config sysresetreq
srst_only separate srst_nogate srst_push_pull connect_deassert_srst
adapter_nsrst_delay: 100
adapter_nsrst_assert_width: 100
Info : BCM2835 GPIO JTAG/SWD bitbang driver
Info : SWD only mode enabled (specify tck, tms, tdi and tdo gpios to add JTAG mode)
Info : clock speed 400 kHz
Info : SWD IDCODE 0x019e4838
Error: Could not initialize the debug port
      TargetName      Type      Endian TapName          State
      -----
      0* at91samd21g18.cpu cortex_m little at91samd21g18.cpu unknown
Error: Could not initialize the debug port
Error: Target not examined yet
in procedure 'reset' called at file "openocd.cfg", line 16
in procedure 'ocd_bouncer'
```

Figura 52: Corrida exitosa de programación mediante Open OCD [30].

Creación del archivo .hex a partir de la librería UF2

Con la herramienta para poder cargar el archivo al microcontrolador, solo era necesario poder conseguir el archivo. Los archivos de los bootloaders típicamente vienen en un formato .hex o .bin. Estos archivos se diseñan a partir de un formato estándar (como el que utiliza Arduino, o Adafruit) y luego se modifica por medio de un archivo *board.mk* donde se indica el tipo de microcontrolador y el *pinout* o distribución de los pines de este. Como se mencionó anteriormente, Adafruit utiliza un archivo de arranque o bootloader conocido como UF2 (*USB Flashing Format*) para todos sus microcontroladores de arquitectura ARM como es el caso del (Trinket M0). Para poder generar el archivo .hex necesario para cargar/crear el (bootloader) para el ATSAMD21E18-AF, era necesario procesar la librería UF2 de Microsoft utilizando el comando en el terminal conocido como *make*. Este es un comando que utiliza el compilador GCC para procesar el *Makefile* dentro de la librería y generar el (bootloader). Utilizando esta combinación de procedimientos, se logró generar el archivo .hex para ser cargado en el ATSAMD21E18 por medio de Open OCD en la RPi como puede ser visto en la Figura 53.

C:\Users\ADMINI\Documents\UWGU Ultimo Semestre\Ia Innovacion\2\Bootloader\ArduinoCore-samd\master\ArduinoCore-samd\src\sdm\sdm.h	8/2/2021 1:10 AM	C Source File	8 KB
Makefile	8/2/2021 1:01 AM	File	6 KB
README.md	8/2/2021 1:10 AM	MD File	4 KB
sam_ba_cdc.c	8/2/2021 1:10 AM	C Source File	3 KB
sam_ba_cdc.h	8/2/2021 1:10 AM	C/C++ Header File	3 KB
sam_ba_monitor.c	8/2/2021 1:10 AM	C Source File	22 KB
sam_ba_monitor.h	8/2/2021 1:10 AM	C/C++ Header File	2 KB
sam_ba_serial.c	8/2/2021 1:10 AM	C Source File	14 KB
sam_ba_serial.h	8/2/2021 1:10 AM	C/C++ Header File	4 KB
sam_ba_usb.c	8/2/2021 1:10 AM	C Source File	14 KB
sam_ba_usb.h	8/2/2021 1:10 AM	C/C++ Header File	4 KB
samd21_lsam_batsin	8/2/2021 1:10 AM	ATMEL Studio 7.0... BIN File	1 KB
samd21_sam_babin	8/2/2021 1:10 AM	ATMEL Studio 7.0... BIN File	7 KB
samd21_sam_bcori	8/2/2021 1:10 AM	ATMEL Studio 7.0... BIN File	9 KB
samd21_sam_bhex	8/2/2021 1:10 AM	HEX File	18 KB

Creando el .hex apartir del Makefile

Archivo .hex resultante

Figura 53: Creación del Archivo .hex del *bootloader* utilizando el comando *make*.

Conexión entre ATSAMD21E18-AF y Raspberry Pi

Para poder cargar el programa al microcontrolador, se utiliza un protocolo conocido como SWD (*Serial Wire Debug*). Esta es una versión modificada del protocolo JTAG que utiliza 2 pines (uno de reloj y otro como entrada/salida) para poder cargar el (bootloader). Para poder realizar la conexión entre la RPi y el ATSAMD21E18 se utilizó como referencia una guía que detallaba como utilizar un microcontrolador para poder hacer modificaciones al protocolo de inicio de un Nintendo *Switch* (Ver la Figura 54) [31]. Utilizando esa guía, se procedió a montar el ATSAMD21E18-AF en una placa de circuito para poder realizar conexiones a los diferentes pines. Luego, iniciando Open OCD en la RPi se interconectaron ambos dispositivos para hacer las pruebas de programación del (bootloader) (ver la Figura 55). Sin embargo, al tratar de conectarse por este método la RPi no era capaz de reconocer el microcontrolador. Por ende, se decidió hacer una versión más completa del PCB para el ATSAMD21E18-AF donde ya se incluyeran los espacios para que este se conectara a la RPi y se tuvieran incluidos los capacitores. Además de eso, se quería descartar la posibilidad de que el prototipo anterior del PCB tuviera alguna especie de daño. Por ende, se procedió a crear una placa de evaluación y pruebas para cargar un (bootloader) al microcontrolador.

Con los resultados de dicha placa ratificados, se podría incluir las conexiones necesarias dentro del módulo estimulador para poder programar el microcontrolador con todos los demás componentes ya instalados (Ver las Figuras Numero 56 y 57).

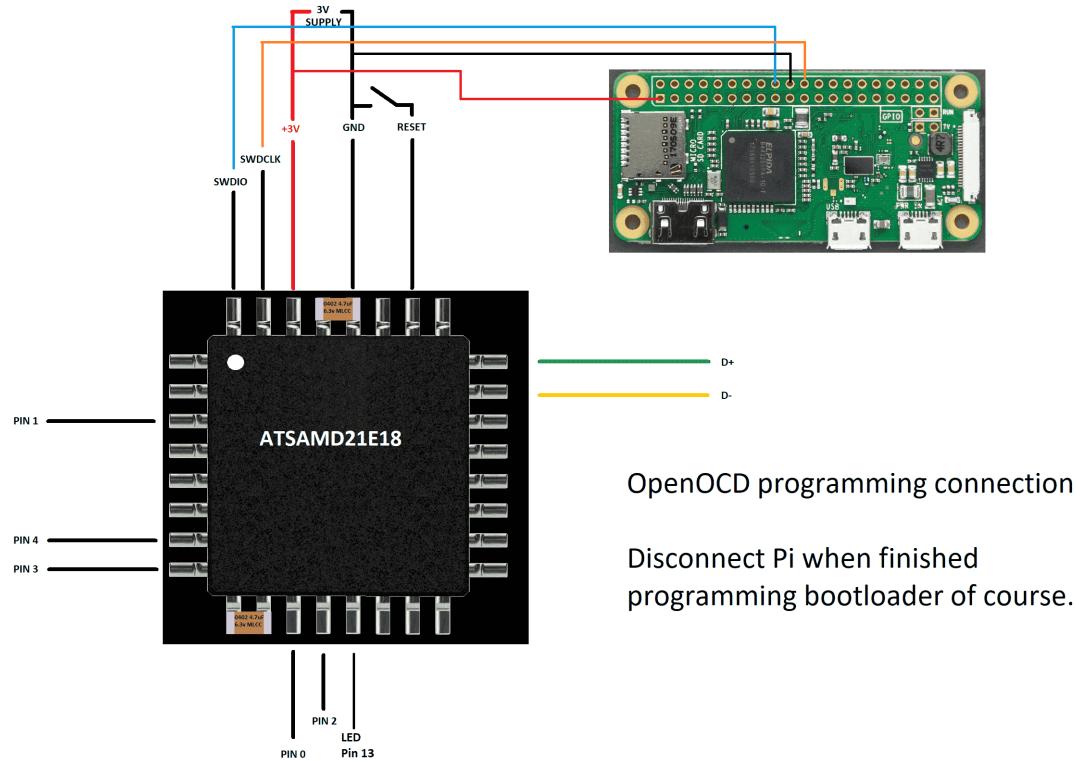


Figura 54: Esquemático de conexión entre la Raspberry Pi y el ATSAMD21E18 por medio del protocolo SWD [31].

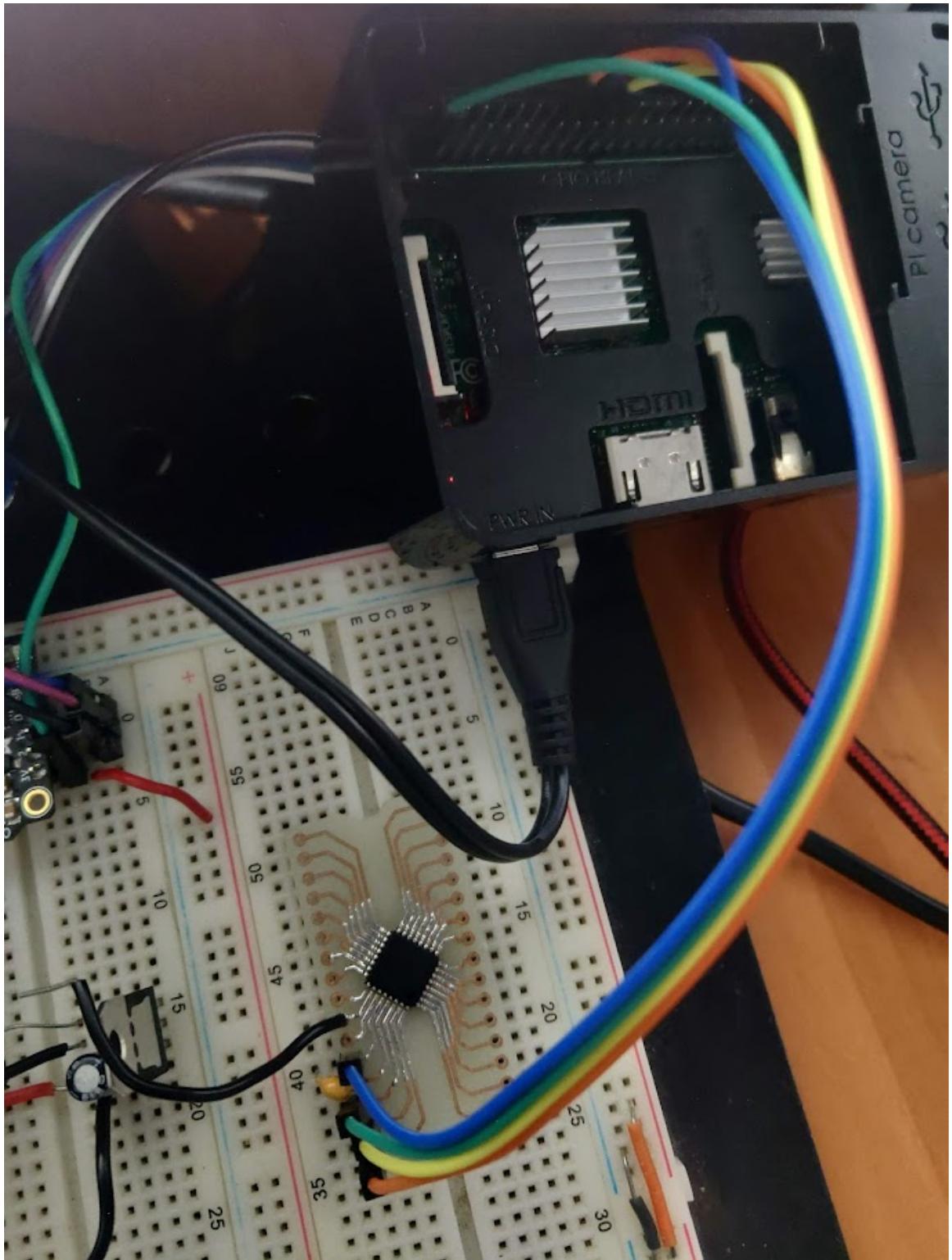


Figura 55: Prueba de conexión entre la Raspberry Pi y el ATSAMD21E18 por medio del protocolo SWD.

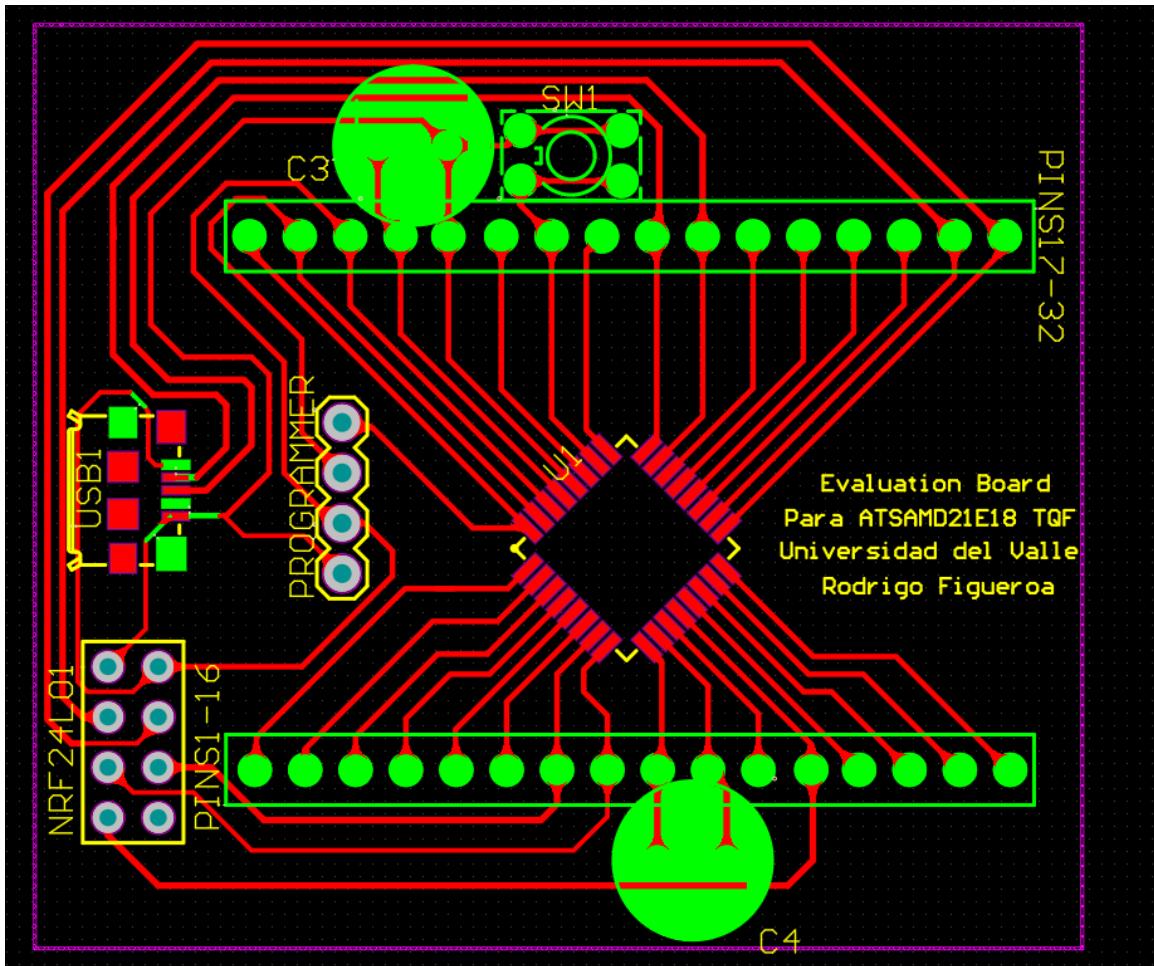


Figura 56: Diseño 2D de placa de evaluación para el ATSAMD21E18 con Open OCD.

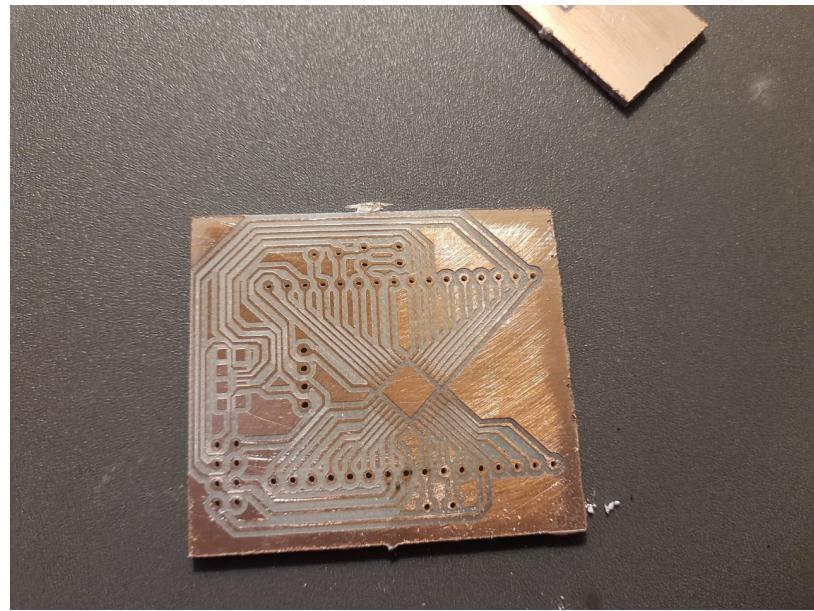


Figura 57: Placa de evaluación fabricada para pruebas del ATSAMD21E18 con Open OCD en la Raspberry Pi.

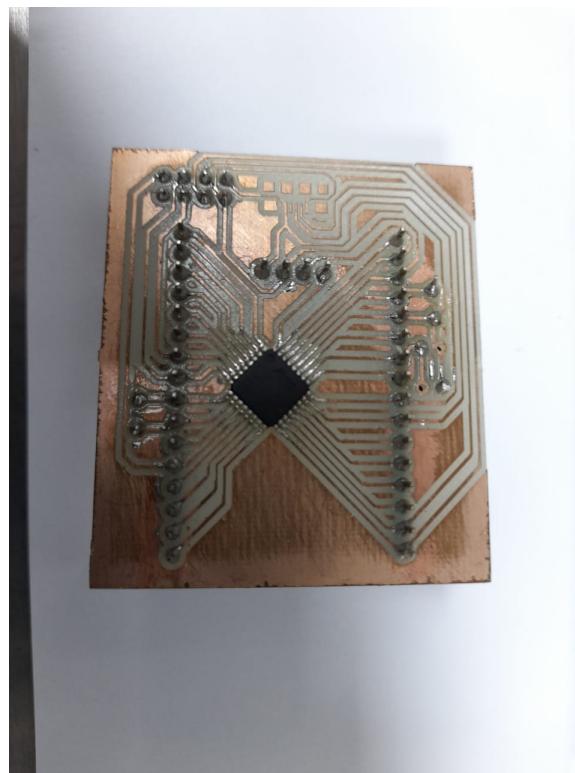


Figura 58: PCB de Pruebas para programación de ATSAMD21E18-AF con Open OCD (frente).



Figura 59: PCB de Pruebas para programación de ATSAMD21E18-AF con Open OCD (atras).

9.2. Varilla programadora

Para la nueva iteración de la varilla programadora, el enfoque era mejorar la portabilidad de esta. Para poder lograr esto se trabajó en poder incluir una fuente de poder portátil de alta duración, que permitiera operar tanto el ESP8266 como su pantalla LCD y el módulo I2C. También, de la mano con esta fuente de poder, se trabajó en poder almacenar dicha fuente de poder dentro del dispositivo en un lugar donde estuviera fuera de peligro el usuario, pero que fuera fácil de remover en caso de necesitar un cambio o por si se necesitara recargar. También se buscaba darle mayor funcionalidad a la varilla programadora incluyendo indicadores de poder y de mensajes de error. Para lograr todo esto se le hicieron cambios significativos a tanto el PCB como el modelo 3D de la carcasa.

9.2.1. PCB de la varilla programadora

En el PCB previo se identificaron varios problemas a la hora de querer operar la varilla programadora. Primero, era demasiado difícil poder conectar un cable al puerto del ESP8266 para poder programarlo o conectarlo a la interfaz gráfica. Esto era porque la orientación del ESP8266 siendo horizontal solo daba la oportunidad (entre el limitado espacio entre el ESP8266 y los conectores hembra para el NRF24L01) de conectarse con el uso de un cable micro-USB cuyo conector estuviera perpendicular al cable. Otro problema que se tenía con el diseño era que había muy poco espacio para poder adaptar el cableado del NRF24L01.

Por último, pero no menos importante, existía la necesidad de poder adaptar un puerto de alimentación adecuado con un conector tipo XT para poder acoplar las baterías de manera correcta y segura. Tomando en consideración todos estos cambios, se movió la posición del ESP8266 para poder coincidir con el centro del PCB y que este estuviera vertical con relación al PCB. También se cambió la distribución de los componentes para que la PCB fuera tan ancha como la pantalla LCD. Se le agregaron dos LEDs que están conectadas a ambos lados del PCB para que el usuario pueda ver si hay poder en el dispositivo y si hubo problemas en el envío de datos fuera de la interfaz gráfica.

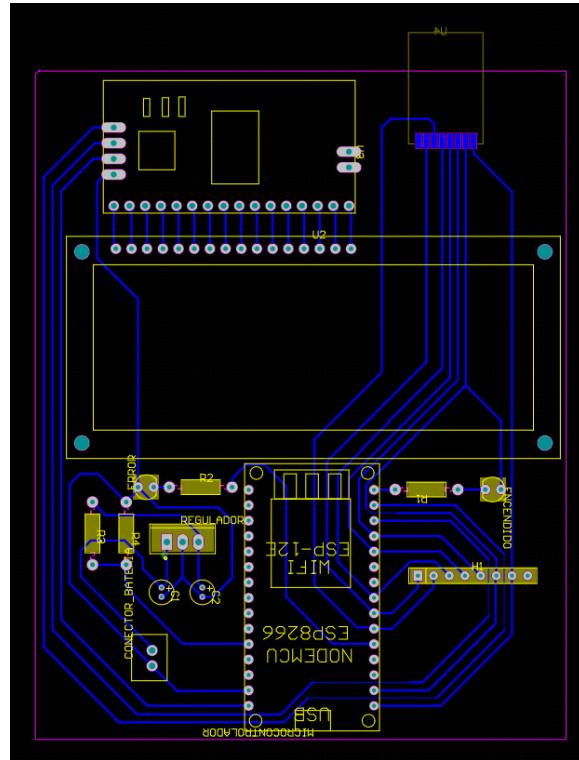


Figura 60: Diseño 2D de la Varilla Programadora V2

Baterías 18650

Como fuente de alimentación se escogieron 2 baterías 18650 de 3.7 V con una capacidad de 2200 mAh. En el escenario donde la varilla programadora y todos sus diferentes componentes estuvieran consumiendo la mayor cantidad de corriente posible (sin tomar en cuenta el poder disipado por el regulador de 5 V) se obtendrían los datos de consumo del Cuadro 1).

Dispositivo	Consumo en mA	Cantidad	Total
ESP8266	70.5	1	70.5
LCD 1602 con la luz encendida	110	1	110
Resistencias	25	4	100
LED	5	2	10
		Total	290.5 mA

Cuadro 1: Consumo máximo de poder para varilla programadora

Considerando que se tienen dos baterías de 2200 mAh, esto nos da una capacidad máxima de consumo de 4400 mAh. Utilizando simples cálculos y verificando con una herramienta de *Digikey* podemos validar que el tiempo de uso continuo máximo para el dispositivo en condiciones de envío de datos es de 15 Hrs con 8 minutos (ver la Figura 61). Estos cálculos son basados en expectativas irrealistas donde el ESP8266 está conectado indefinidamente al Wifi y operando todos los puertos. Además de eso, se incrementa el consumo al considerar que la pantalla se mantuviera prendida siempre. Para un cálculo más realista, se puede predecir que entre conectar la varilla programadora al Wifi y enviar los parámetros de estimulación el periodo máximo que tomaría para un usuario sería de alrededor de 5-7 minutos. Con esa ventana de tiempo, podemos estimar que el número de usos necesarios antes de tener que recargar la batería es de:

$$\text{Número de usos : } \frac{15\text{hrs} \times 60\frac{\text{min}}{\text{hr}} + 8\text{min}}{5\text{min}} = 181.6 \approx 182 \text{ usos}$$

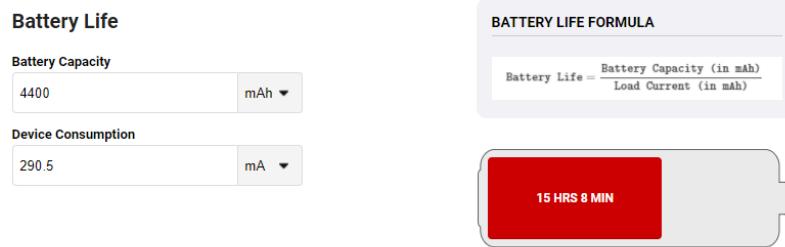


Figura 61: Tiempo de duración máxima para las baterías basado en el consumo máximo continuo

Dada la cantidad de usos y lo fácil que es recargar las baterías 18650, se puede justificar su uso.

Regulador de voltaje L7805

Las baterías en serie tienen un voltaje combinado de $3.7V + 3.7V = 7.4V$. Esto es un problema dado que el ESP8266 es 5 V tolerante, pero su voltaje de entrada y los pines están diseñados para recibir 3.3 V. La pantalla LCD por el otro lado, esta diseñada para recibir 5 V para poder prender la luz interna. Esto requiere que se diseñe un sistema de distribución de poder para poder alimentar ambos elementos con el nivel de voltaje correcto. La respuesta consiste en utilizar un regulador de voltaje L7805. Este regulador puede recibir hasta 15

V y reducir el voltaje a mantenerse de manera constante en 5 V. A partir de este circuito de alimentación se puede implementar un divisor de voltaje para bajar el voltaje a 3.3 V. Para este propósito era necesario primero revisar dos cosas, el esquemático de operación para el regulador de voltaje L7805 y también la cantidad de poder disipado por medio de este regulador para cuantificar su impacto en la vida de las baterías. El esquemático de conexión para el regulador L7805 es bastante sencillo. Este utiliza 2 capacitores para regular la estabilidad de la señal de entrada y salida. Fuera de esto solo se deben de conectar la entrada, la salida y una referencia a tierra (Ver la Figura número ??).

Para poder cuantificar la cantidad de poder disipado por el regulador, es necesario aplicar la siguiente formula [32]:

$$P_{disipado} = (V_{alimentacion} - V_{salida}) \times I_{consumida}$$

basándose en los cálculos previos, sabemos que las baterías alimentan el circuito con 7.4 V y que el voltaje de salida deseado es de 5 V. También en los cálculos de consumo (Ver Cuadro número ??) obtuvimos que la varilla utiliza como máximo 290.5 mA o 0.2905 A. Aplicando los valores a la formula obtenemos que el poder disipado es:

$$P_{disipado} = (V_{alimentacion} - V_{salida}) \times I_{consumida} = (7.4V - 5V) * 0.2905A = 0.6972W$$

Haciendo la conversión de Watts/Volt a mA obtenemos:

$$\frac{0.6972W}{5V} \times \frac{1000mA}{1W/V} = 139.44mA$$

Si volvemos a calcular la cantidad de usos que tiene la varilla con las perdidas por disipación de poder por parte del regulador, obtenemos que la cantidad de usos se reduce a (ver la Figura 62 para referencia de tiempo):

$$\text{Número de usos : } \frac{10\text{hrs} \times 60\frac{\text{min}}{\text{hr}} + 14\text{min}}{5\text{min}} = 122.8 \approx 122 \text{ usos}$$

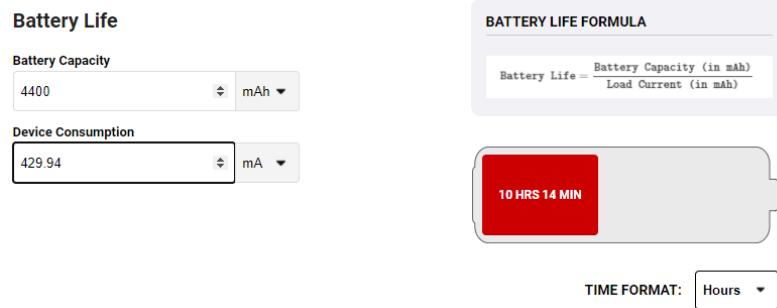


Figura 62: Tiempo de vida de las baterías incluyendo el poder disipado por el L7805 [33].

Esto representa un delta de reducción del 32 % con respecto a alimentar los componentes directamente. Vale la pena aclarar que este cálculo sigue estando basado en el consumo del dispositivo bajo las condiciones más demandantes en términos de poder. Este se conectó al circuito principal utilizando como referencia la Figura 63

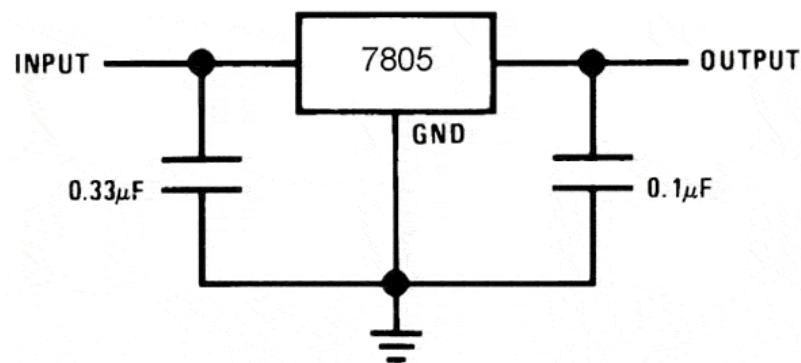


Figura 63: Esquemático de conexión para el Regulador de 5 V L7805 [32].

CAPÍTULO 10

Investigación de costo-efectividad en base a precio y bio-compatibilidad de materiales

10.1. Necesidad

Para poder empezar a hacer camino a la siguiente meta de proyecto, que son las pruebas in-vitro, era necesario poder contemplar el hecho de que el estimulador debe de poder ser implantado en un cuerpo con tejido vivo. Está claro que el solo tratar de colocar el circuito en el cuerpo sin ningún tipo de recubrimiento resultaría inadecuado y peligroso. El proceso de implantar un dispositivo neuro-estimulador cuenta con dos partes; la primera siendo el dispositivo y la segunda siendo los electrodos que suministran la descarga.

Los electrodos son típicamente de platino, y están conformados por anillos que se colocan alrededor del tejido nervioso que se desea estimular. Casi siempre existe la necesidad de emplear 3 electrodos para poder suministrar la descarga correcta.

El elemento que si puede variar en diseño, constitución y construcción es la carcasa que protege el circuito eléctrico y la batería que alimenta todo el sistema. Este elemento tiende a ser de los componentes más caros de todo el producto, ya que la composición química y las propiedades físicas del mismo deben de ser especiales. Se requiere tener un dispositivo que sea inerte o bio-activo (haga crecer tejido/inhiba el crecimiento del tejido alrededor del mismo) para garantizar que no exista ningún tipo de rechazo por parte del cuerpo. Las reacciones de rechazo a substancias que el cuerpo percibe como nocivas son altamente peligrosas y ponen en riesgo la vida del paciente. No solo esta que el material sea inerte, sino que este pueda durar lo mismo/exceder la expectativa de vida de los componentes internos del dispositivo. Todo esto para proteger al paciente de la composición de los componentes internos, que la mayoría de veces si son nocivos para el paciente. Para poder cumplir con la meta de longevidad, se necesita que el dispositivo no sea perecedero y que cuente con las propiedades mecánicas adecuadas para poder soportar las actividades diarias del paciente. No solo está la condición de longevidad, sino que también el peso de esta misma carcaza debe de ser mínimo para permitirle al paciente disfrutar la vida con normalidad sin tener

una conciencia del mismo dispositivo implantable.

Tomando en cuenta todas las restricciones y condiciones que debe de cumplir el recubrimiento del dispositivo para poder encontrar el balance correcto entre costo y funcionalidad; se decide realizar un estudio comprensivo de distintos materiales que cumplen con los requerimientos del proyecto. A través de un estudio de mercado se logró definir empíricamente una propuesta para el material a ser utilizado en la fabricación y desarrollo de la carcasa para el estimulador de nervio vago.

10.2. Estudios previos

Antes de poder definir con claridad las alternativas de materiales que se iban a seleccionar, era necesario poder definir el punto inicial de investigación. Con esto lo que se deseaba hacer era indagar en porque se utilizan aleaciones de titanio para recubrir los estimuladores del mercado como el *VNS Pulse 102*. También era importante definir con claridad el tipo de bio-compatibilidad que era necesaria. Dependiendo de qué tan especializado sea el material y el recubrimiento que este necesita los costos de este pueden ser sumamente elevados.

Existen varios materiales que son sumamente densos y requieren que se pueda desarrollar tejido alrededor de los mismos, como es el caso de las prótesis. También se deseaba poder entender que requiere el recubrimiento y el desarrollo e implementación de un dispositivo neuro estimulador fuera de los componentes electrónicos para que este pueda generar descargas. Esta clase de productos se diseñan con un balance de factores y consideraciones para lograr optimizar costos y recibir la mayor ganancia posible con su introducción al mercado.

Para que la recepción de un dispositivo medico clase 3 (según las clasificaciones para productos con propósitos biomédicos de la FDA ??) al mercado, es necesario que todas las pruebas preliminares sean aprobadas de manera exitosa. Desde las pruebas in-vitro, a las pruebas in-vivo en animales y finalmente la selección y aprobación para pruebas en humanos, puede pasar un periodo de tiempo muy largo. Durante este periodo de tiempo se crea una especulación de la utilidad y seguridad del dispositivo basados en los resultados que deben de ser publicados obligatoriamente.

En el caso de los dispositivos implantables, uno de los parámetros de éxito a lo largo de los tres tipos de pruebas es el porcentaje de rechazo. Este porcentaje es un indicador de adherencia y estabilidad del producto dentro del cuerpo. Cualquier nivel de rechazo puede resultar fatal, y aunque el producto pueda estimular el área de manera exitosa, el rechazo a los agentes foráneos que entran al cuerpo compromete de manera significativa el funcionamiento del dispositivo. Con la finalidad de entender este proceso de mercado y ver las alternativas no solo populares, sino que emergentes que existen, se indago sobre otro nicho de mercado que está compuesto por otra clase de dispositivos de electro estimulación... los marcapasos

10.2.1. El diseño de un marcapasos y otras tecnologías con el propósito de estimulación neuronal

En términos del propósito general de un marcapasos, se podría decir que este es muy parecido al de un estimulador VNS solo que con un enfoque en el corazón y no el cerebro. Cuando el corazón padece de arritmias, estas son semejantes a las convulsiones ya que impiden el funcionamiento correcto del órgano y pueden resultar en la muerte del paciente. En la misma línea de pensamiento, las descargas correctivas que administra el dispositivo tienden a seguir el patrón de descargas directas de alta amplitud para reiniciar la actividad cardíaca.

La manera en la que estos dispositivos pueden entregar las descargas de manera eficiente es con el uso de electrodos de platino. Si se pone a analizar de manera cuidadosa el platino no es el material con el mayor índice de conductividad, entonces parecería extraño crear electrodos que son eléctricamente ineficientes. Sin embargo, el platino es un material inerte, que puede ser introducido de manera seguro en el cuerpo. Esto es porque se colocar al platino en un baño ácido a manera de formar una platina que protege al componente de la corrosión y al usuario de cualquier desprendimiento que este podría tener con el tiempo. También es importante notar que los electrodos están recubiertos por una substancia bioactiva que reduce la respuesta de rechazo por parte del cuerpo [34]. El problema y las consideraciones con los electrodos de platino, es el costo del material. Actualmente (2021) el precio de la onza troy del platino es de \$1012.00. Haciendo la conversión de onza troy a gramos obtenemos:

$$1 \text{ onza troy} = 31.10g$$

$$\frac{\$1012}{31.10g} = \$32.50 \text{ por gramo} = Q251.40 \text{ por gramo}$$

Lo cual es indiscutiblemente muy caro. Aunque se utilizan realmente miligramos de platino, el mercado actual y la creciente escasez del mismo material elevan los precios año con año. Este también es el caso con muchos metales utilizados en dispositivos médicos como es el caso del titanio.

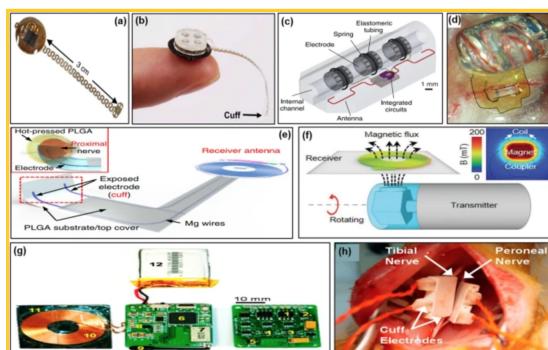
La carcasa de un marcapasos está compuesta típicamente de una aleación de titanio con cobalto o una aleación de titanio con vanadio y aluminio. Estas aleaciones de titanio presentan tres características importantes. Primero son completamente inertes, segundo tienen propiedades mecánicas excelente y por último son inmunes a la corrosión [35]. Esto logra una carcasa que protege de manera ideal al circuito del marcapasos y asegura acoplamiento con el tejido adyacente para evitar que el marcapasos se mueva demasiado. además de esto, en el caso de una caída o movimiento repentino del paciente es virtualmente imposible que este pueda lograr abrir la carcasa a la hora de un impacto. La combinación de ambos componentes resulta en un dispositivo cuyo precio de mercado promedio es de \$1043 – \$3558, incluir el costo elevado de la operación para introducir el dispositivo. Esto refleja y reitera la necesidad de poder diseñar alternativas más costo eficientes para permitir que no solo las personas que puedan costear seguros de alta gama puedan tener el acceso a tecnología que podría cambiarles la vida. En el mercado actual se están trabajando alternativas para todos los sistemas bioeléctricos logrando utilizar la evolución de los bio-polímeros y los bio-cerámicos. Utilizando como referencia una serie de pruebas in-vivo con ratas y conejos especialmente criados, se desarrollaron alternativas materiales para tanto los electrodos como para la carcasa para tecnología de estimulación de nervio vago, corazón y vejiga [36].

Entre los hallazgos más importantes del estudio, se encontró que se pueden suplantar los electrodos de platino por electrodos de silicona. Más aun, utilizando variaciones de polímeros con memoria de forma (*Shape memory Polymers* o SMPs) se pudo lograr no solo una reducción en costo de los materiales, sino una reducción significativa en el espacio requerido por los electrodos y su facilidad de colocación. Como se puede observar en la Figura 65, también se están diseñando una serie de tecnologías que permiten almacenar dispositivos de descarga eléctrica entre dos placas de bio-polímeros. además, se está reduciendo los requisitos de materiales mediante tecnología que puede ser implantada en lugares menos invasivos y solo pueda transmitir poder de manera inalámbrica. De los estudios de dispositivos se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- Es necesario encontrar materiales que cuenten con la compatibilidad necesaria para evitar una reacción de rechazo o que no se degraden con el tiempo
- Es necesario considerar alternativas al titanio y al platino para determinar si la reducción en precio no limita la utilidad de los componentes demasiado.



Figura 64: Ejemplo de un Marcapasos y su similitud con el *VNS Pulse* [34].



Wireless neural interfaces **a** Wireless, battery-free, fully implantable multimodal and multisite pacemaker for small animal model. **b** Wireless neural interface for wireless optogenetic and pharmacological neuromodulation of peripheral nerves. **c** Mid-field range wireless neural interface for vagus nerve. **d** Wireless neural clip interface for bladder modulation. **e** Wireless bioreversible neural interface. **f** Bioreversible magnetically coupled system. **g, h** Implantable wireless neural interface system for stimulation and recording

Figura 65: Alternativas de materiales y tecnologías para sistemas de estimulación eléctrica implantable [36].

10.2.2. Regulaciones para dispositivos de neuroestimulación estipuladas por la administración de comida y fármacos (FDA) de los Estados Unidos

Parte importante de cualquier estudio que busca desarrollar un dispositivo con propósitos médicos, es tomar en consideración las regulaciones que instancian las diferentes autoridades a nivel nacional y global. Por muy útil que sea el producto y la tecnología innovadora que lo respalda, sin aprobación de mercado el producto es una idea que no se puede vender o utilizar. Esto es más crítico en el área médica donde el precio de no tener el nivel de regulación adecuado es la vida de una persona. Existen diferentes autoridades a nivel global que evalúan los diferentes productos que desean entrar al mercado. El volumen de productos que entra el mercado ha crecido de manera exponencial con el auge de nuevas tecnologías que son descubiertas cada día. Si cada autoridad nacional difiriera demasiado en los requisitos para poder permitir la entrada de un producto al mercado, habría incentivos injustos para darle prioridad a un grupo de personas por sobre otras. El rol de la FDA y otras instituciones como la EMA (*European Medicines Agency*) es servir como los reguladores del mercado mayor a nivel mundial. Si un producto es aprobado para su uso y distribución por la FDA, es muy probable que pase los requisitos nacionales de cualquier otro mercado. Habiendo establecido el ethos y el logos detrás de la FDA, se entiende porque son una referencia tan valiosa. Como parte de la investigación inicial, se localizó un documento que pretende categorizar y establecer los requisitos mínimos para productos de neuro-estimulación (ya sea externa o interna). Este documento ([21]) pretende definir los criterios con los que deben de cumplir los materiales para poder ser utilizados con propósitos de estimulación eléctrica. El documento regulador (visto en la Figura 66) explica que las características más importantes de los materiales de fabricación son las propiedades mecánicas y la capacidad del material en contacto con el tejido de ser inocuo. La FDA establece estrictamente que deben de ser declarados todos los materiales y su composición, así como otros aditivos que contengan. Existen variedades de bio-cerámicos que son inertes, pero estos pueden tener aditivos que en condiciones de alta alcalinidad (como las que se encuentran en el torrente sanguíneo) desprendan o se degraden. También se promueve el uso de materiales con baja fragilidad, dado que cualquier tipo de esquirlas que se muevan por el torrente sanguíneo pueden resultar en daño a las paredes de las venas/arterias y promover infecciones internas. También hay una variedad de bio-polímeros que son inertes o bio-activos. Desgraciadamente, el problema más grande de los bio-polímeros en general es que estos tienden a degradarse con el tiempo. Con esto se quiere decir que están hechos para ser desechables. Por ende, para aplicaciones de larga duración no son la materia prima óptima. Los únicos polímeros de larga duración son polímeros especializados como el UHMWPE [21]. Por ende, se llega a la conclusión de que, en base a una referencia de un ente regulador, los materiales por excelencia para dispositivos implantables son los metales inertes y sus diferentes aleaciones.

Metals:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from CoCr alloy	CoCr alloy (ASTM F1537 Alloy 3), which contains*: Cobalt Chromium Molybdenum Aluminum Lanthanum

*Other materials may be present at trace levels.

Polymers:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from acrylic	[Polymer Trade Name] TM , Acrylate which contains*: polymethyl methacrylate

*Other materials may be present at trace levels.

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from UHMWPE	[Polymer Trade Name] TM Ultra-high Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE), which contains*: Polyethylene Vitamin E (amt in ug)

*Other materials may be present at trace levels.

Ceramics:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from zirconia	Contains the following ceramics*: Zirconium oxide Yttrium oxide

*Other materials may be present at trace levels.

Figura 66: Tabla de Alternativas de Materiales para dispositivos de electro estimulación implantables aceptados por la FDA [21].

10.3. Enfoque y alcance del estudio

Para poder hacer un estudio de mercado que pudiera dar resultados significativos y que no estuviera basado en parámetros aleatorios, se implementó el modelo para estudios de mercado de la NASA [37]. Este modelo de estudio de mercado desarrollado por el equipo de ingeniería de sistemas espaciales busca condensar los requerimientos de un proyecto a un listado conciso que utiliza porcentajes para valorar la importancia de cada uno de los requerimientos. Comparando diferentes productos, materiales y métodos con esta metodología se puede asegurar que se está encontrando la mejor alternativa basada en los requerimientos del usuario.

Utilizando esta metodología se necesitaban definir los requerimientos más importantes del material que se deseaba encontrar. Dichos requerimientos reflejaron el rendimiento teórico de los materiales ante las condiciones que se esperan para que estos no solo puedan ser implantados dentro del cuerpo, sino que pudieran ser fabricados localmente para poder seguir reduciendo costos. El estudio contempló una selección de 8 materiales, de los cuales

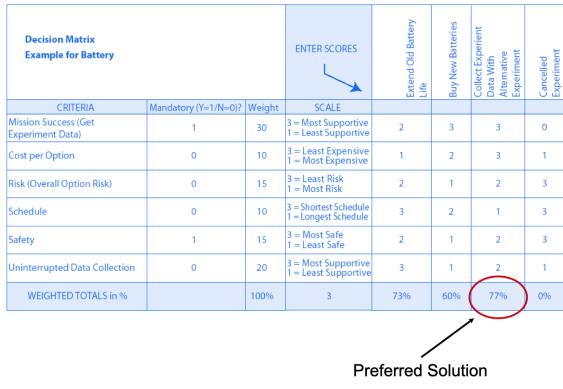


Figura 67: Ejemplo de un estudio de mercado realizado por NASA.

se tienen 6 metales, un material cerámico, y un polímero; los cuales son:

- Ti-6AL-4V: aleación de titanio, aluminio y vanadio comúnmente utilizada en los implantes con propósitos de neuroestimulación.
- ZrO₂: dióxido de Zirconio, o mejor conocido como *Zirconia*. Material de precio elevado, pero con propiedades mecánicas muy buenas.
- SS316L: Acero inoxidable 316, típicamente utilizado en aplicaciones médicas como implantes o tornillos de fijación. La principal diferencia entre este acero y el acero inoxidable 304 es el incremento en precio debido a la presencia de molibdeno.
- SS304: La aleación de acero inoxidable más común. Es una aleación inerte que se utiliza en las industrias alimenticias para poder almacenar comida o sustancias reactivas que tienen contacto con personas. Es una aleación que contiene cromo y níquel para mejorar sus propiedades mecánicas, tal como su ductilidad y evitar la corrosión. También es ampliamente utilizado para hacer utensilios de cocina y otros electrodomésticos.
- Ni90Ti10: aleación de Nickel-Titanio conocida como Nitinol. Esta aleación tiene la propiedad especial de tener "memoria de forma". Con esto se quiere decir que, si el metal es calentado y luego deformado, cuando el metal se enfriá este regresa a su forma original. Esta propiedad lo hace bastante atractiva para usos médicos donde las condiciones del cuerpo a las que se someten los implantes son extremadamente variables.
- Cr-Co: aleación de cromo cobalto que tiene una tenacidad muy alto. Por esto se refiere a que la aleación es altamente resistente a impactos y otro tipo de perturbaciones. La aleación tiene uso en prótesis dentales y otros implantes que son sometidos a altas fuerzas de impacto.
- Cr-Co-Mo: aleación de cromo, cobalto y molibdeno que cuenta con una menor resistencia a los impactos que la aleación de Cr-Co, pero tiene mayor flexibilidad y elasticidad. Este incremento en elasticidad hace que maquinar dicha aleación sea ligeramente más complicado, pero da lugar a hacer implantes que se utilizan para remplazar huesos dentro del cuerpo. Una de sus aplicaciones más populares es como un implante de cadera.

- PTFE: Politetrafluoroetileno, es uno de los pocos polímeros que son inertes y no se ven afectados al estar sumergidos en un líquido. Famoso por ser extremadamente antiadherente, su uso principal es como un tejido artificial para prótesis.



Figura 68: Los 8 Materiales considerados en el estudio de mercado.

Se consideró de manera teórica y basados en propiedades objetivas de cada material como sería el proceso de diseñar una carcasa hueca de dos partes para poder colocar el circuito del módulo estimulador. Esta carcasa debe de ser impermeable, biocompatible y ligera. La parte principal de este estudio era verificar cual era el material más costo efectivo del cual se pudiese fabricar esta carcasa. Todo esto con la motivación de reducir los costos de la parte más cara de todo el proyecto hasta el momento. Este estudio no pretende ser una respuesta definitiva a la selección del biomaterial del cual se va a fabricar la carcasa. Este estudio actúa como una guía preliminar que se puede referenciar en las siguientes fases para reducir los requerimientos de investigación y tomar una decisión mejor informada a partir de la información acumulada. Con esto dicho, se procedió a seleccionar los criterios adecuados para cumplir con los requerimientos y valorar los materiales de manera objetiva.

10.3.1. Costo de los materiales

Uno de los dos pilares fundamentales sobre el que basa el proyecto además de su funcionalidad, es el costo de este. Los insumos necesarios para poder abrir los circuitos y ensamblar los otros componentes en insignificante comparado en el coste de la materia prima necesaria para poder hacer un encapsulado bio compatible. No solo está el precio de la materia prima, sino que hay que tomar en consideración que la gran mayoría de estos materiales se deben de pedir al exterior del país. El importar los materiales podría suponer un incremento significativo en el precio de estos. Las presentaciones en las que se venden los materiales también incrementan los costos a la hora de tener trabajar dicho material. Muchos metales vienen en lingotes delgados que deben de ser trabajados por una fresadora/torno. Si estos materiales no se encuentran en las presentaciones correctas, implicaría la necesidad de tener que derretir el material para darle una forma que pueda ser trabajado por las maquinas-herramientas (que muchas veces no es posible con los medios que se tienen en la universidad). Con todos estos parámetros en consideración, se realizó un estudio donde se buscaba el material en la presentación que se haría más fácil de fabricar de 3 distintos proveedores. Inicialmente se quería poder localizar 3 proveedores locales, pero para la gran mayoría de aleaciones no fue posible esto. Luego de localizar la presentación se hacía un cálculo del precio por gramo del

material en dólares. También se le adicionaba al precio del material la tarifas de envío (de manera especulativa utilizando información de los proveedores y de empresas de envíos). Con esto se obtiene un cuadro comparativo de 3 fuentes para cada material y de donde se sacaba el precio promedio (Ver la Figura Número 69). De dicha selección se pudo determinar que

Ti-6Al-4V			
	Vendedor 1	Vendedor 2	Vendedor 3
Nombre	Baoji Hanz Material Technology	Tekna	Goodfellow
Precio /g	\$0.055	\$5.23	\$0.175
País	China	Canda	Alemania
Tarifas?	Importacion	Importacion	\$750
Referencias	https://spanish.alibaba.com/product-detail/astm-b265-grade-5-ti6al4v-.html	http://www.tekna.com/sp/herical-powders/ti64-titanium-alloy	http://www.goodfellow.com/E/Titanium-Aluminum-Vanadium-Alloy.html
Como viene el material?	Barras	Polvo	Barra 10 cm & 1cm de diámetro
Tiempo estimado de Arribo	20 días min	12 días min	27 días min

Figura 69: Ejemplo de un cuadro comparativo de precio para Ti-6Al-4Va.

el material más barato basado en los parámetros anteriores era el PTFE. Esto se da porque no solo está disponible localmente, sino que se puede conseguir en cantidades grandes por una fracción del precio que el de los metales. también, el que sea un polímero le resta costos en la producción de este ya que este no necesita de un proceso de refinamiento.

10.4. Tipo de compatibilidad requerida

Existen diversos tipos de bio-compatibilidad basándose en el propósito y colocación del componente/equipo en el cuerpo. Hay diferencias marcadas en un equipo que se adhiere al cuerpo por medio de tejido superficial, que los componentes implantables. De los orígenes, rol biológico, uso y composición se puede reducir la clasificación de los materiales de la siguiente manera [20]:

- Bio-Inerte: Que no reaccione ante el tejido o fluidos adyacentes.
- Bio-Activo: Que promueva el crecimiento de tejido alrededor del mismo material.
- Bio-degradable: Que pueda ser absorbido/desechado por el huésped luego de un periodo de tiempo.

Bajo su definición, y basándose en que se requiere un bio-material que pueda ser implantable, no se degrade con el tiempo y trabaja directamente con el sistema nervioso, se puede deducir que se necesita alguna aleación de metal que sea bio-inerte. El requerimiento de compatibilidad es entonces que el metal escogido no reaccione frente a la presencia de líquido intravenoso (plasma y los compuestos que habitan dentro de la misma) ni provoque una

reacción alérgica al tejido donde este se fija. De todos los materiales seleccionados, resulta que el que está especialmente diseñado para cumplir dicho propósito es la aleación de titanio 64 (o Ti6Al4Va). La aleación forma una capa de óxido por medio del vanadio que hace al titanio impermeable a degradarse por condiciones del ambiente. El aluminio ayuda al titanio a tener una respuesta positiva por medio del tejido y los agentes que viajan por medio del plasma, al este emular la composición y estructura del hierro en la sangre [35].

10.5. Requerimientos secundarios

Aunque el estudio está basado principalmente en el precio y el nivel de biocompatibilidad del material, es importante también considerar los aspectos mecánicos de cada una de las opciones. Existen aspectos de los materiales que resultan irrelevantes a la hora considerar el uso y aplicación que se le quiere dar. Por ejemplo, no hace sentido tomar en cuenta la resistencia a la fatiga del aparato debido a que este debería de soportar fuerzas que están muy por debajo de su límite elástico. Los aspectos que se querían considerar eran aspectos que impactaran de manera directa la vida del dispositivo y la ergonomía de este para el usuario. También no solo se quería examinar las propiedades del dispositivo a la hora de ser implantado, sino que también se deseaba conocer cuáles eran los procesos necesarios para poder convertir la materia prima en la forma de la carcasa deseada.

10.5.1. Propiedades mecánicas

Dentro de las propiedades más relevantes para cualquier dispositivo implantable, es necesario considerar el peso del dispositivo y la resistencia a fuerzas de compresión de este [36]. Esto se debe a que el dispositivo implantable debería de ser imperceptible para el usuario. El paciente debería ser capaz de realizar sus actividades diarias sin necesidad de considerar el dispositivo. El tener un dispositivo con un nivel de peso demasiado grande no solo lo hace incómodo para el usuario, sino reduce su eficacia a la hora de implantarlo debido a todas las consideraciones extras que se deben de hacer para poder colocarlo de manera fija dentro del cuerpo. Se toman en cuenta los esfuerzos de tensión y compresión en el dispositivo por encima de los esfuerzos de flexión y fatiga debido a la naturaleza de los movimientos del cuerpo y la colocación del dispositivo. Debido a que el dispositivo se coloca en la parte superior del tórax, el dispositivo bien asegurado solo debería de poder soportar posibles colisiones que tenga el usuario contra objetos y caídas. En la posición donde es colocado, es muy extraño que el dispositivo sea sometido a movimientos y fuerzas como las que se encuentran en las extremidades. Dentro del pecho, no se producen demasiados movimientos debido a que es necesario mantener el centro de masa equilibrado para permanecer de pie o sentado.

Con estas consideraciones, se realizó una investigación sobre la densidad por gramo de cada uno de los materiales y su esfuerzo último de tensión para determinar la Ergonomía y fragilidad de cada uno. De todos los materiales el menos pesado resultó ser el PTFE debido a que este es un polímero y no un metal. Con una densidad de $2.2 \frac{g}{cm^3}$, es un material bastante ligero, lo cual explica su utilidad en aplicaciones donde se desea simular tejidos. Esto debido a que este tiene una densidad muy parecida a la de la piel **Biopolímeros**. De los metales, se puede apreciar que la aleación de titanio, vanadio y aluminio (O titanio

64) es la más ligera con una densidad de $4.51 \frac{g}{cm^3}$. Esto contribuye a recalcar su utilidad como el material de preferencia para dispositivos implantables.

Para determinar la fortaleza de los materiales se utilizó como parámetro la resistencia ultima a la tensión. La gran mayoría de los metales son isotrópicos. Esto quiere decir que su límite de esfuerzos en tensión es el mismo que el límite del material en compresión. Esto se debe a que el tamaño del grano y la porosidad del material es homogéneo. También se consideró el esfuerzo ultimo y no el esfuerzo que transiciona el material a la región plástica debido a que se espera que este sea capaz de soportar impactos con fuerzas elevadas. Además, muchas de estas aleaciones metálicas presentan zonas de transición entre la región plástica y la región de ruptura muy angostas.

Con el parámetro del esfuerzo ultimo de tensión, y observando los resultados por cada uno de los materiales, es fácil observar que los materiales que presentan el mayor esfuerzo ultimo de tensión son las aleaciones de Cromo-Cobalto. Esto es porque ambos materiales tienen muy alta durabilidad. Su utilidad a nivel industrial como un compuesto anticorrosivo y en el uso de piezas que son altamente resistente a impactos, lo hace un candidato ideal para la fabricación de un dispositivo inerte que sea capaz de soportar las agitaciones cotidianas de un paciente.

10.5.2. Fabricabilidad

Otro aspecto importante a considerar, es como se podría hacer la forma de la carcasa para el estimulador. Al querer fabricar el encapsulado del mismo, se considera un diseño compuesto de dos mitades huecas que son unidas a presión por una cantidad mínima de juego o de interferencia. Dependiendo del método de fabricación para estas dos mitades, cambia también la necesidad de cómo se pueda adquirir el material. De los compuestos estudiados, las presentaciones más comunes son:

- Barras circulares de un diámetro y largo estándar
- En polvo granular
- Como hilo/filamento de diámetro estándar
- Como planchas rectangulares

Típicamente en la industria, se trabaja de manera subtractiva. De esta manera se toma un trozo de materia prima que se recorta a la medida y forma especificada. A nivel institucional, se cuentan con las herramientas para poder elaborar las piezas de alta precisión por medio de la fresadora *Haas BF1*. También existen métodos aditivos para poder trabajar con los metales o con el PTFE. Estos son muy similares a la impresión 3D, solo que se sustituye la boquilla por un sistema de laser de plasma para poder depositar partículas finas en forma de capas para formar una figura. Tomando en cuenta que los métodos aditivos son un poco más difíciles de adquirir y que el método sustractivo es más fácil de implementar con las herramientas que se tienen, el material más fácil de fabricar serían las aleaciones de acero 316 y 304. La maleabilidad de los metales y la versatilidad de sus distintas presentaciones los hacen muy buenos candidatos para implementar diferentes procesos de manufactura. El

problema con el resto de los materiales es que las fresas y otros insumos necesarios para poder modelarlos son especiales y de precios elevados. Muchos de estos materiales que se consideraron son utilizados en herramientas para cortar otros metales. El zirconio es uno de los compuestos más duros que existen, y es muy difícil de modelar. El PTFE es demasiado endeble para darle una forma rígida por medios convencionales. El estimulador no puede solo contar con una funda, debido a que este tiene que poder resistir impactos.

Numero	Material	Nombre	Esfuerzo ultimo de Tension	Procesos de Manufactura disponibles	Tipo de Biocompatibilidad	Densidad g/cm^3
1	Ti-6Al-4V	90% Titanio, 6% Aluminio 4% Vanadio	860 Mpa	Substractiva	Ideal, completamente inerte	4.512
2	ZrO ₂	Dioxido de Zirconio/ Zirconia	750 Mpa	Additiva/Substractiva	Decente, parcialmente inerte	6.501
3	SS316L	Acero inoxidable 316 grado 4	515 Mpa	Substractiva	Ideal, completamente inerte	7.85
4	SS304	Acero inoxidable con cromo y níquel	720 Mpa	Substractiva	Ideal, completamente inerte	8
5	Nickel-Titanio	60NiTi	895 Mpa	Substractiva	Ideal, completamente inerte	6.7
6	Cromo-Cobalto	ASTM F75	960 Mpa	Substractiva	Ideal, completamente inerte	8.3
7	Cobalto-Cromo-Mol	ASTM F562	569 Mpa	Substractiva	Decente, parcialmente inerte	8.43
8	PTFE	Polytetrafluoroethylene	20.68 Mpa	Additiva/Substractiva	Decente, parcialmente inerte	2.2

Figura 70: Cuadro Comparativo de los 8 Materiales basado en sus propiedades mecánicas y su fabricabilidad.

10.6. Resultados

Reiterando las propiedades y criterios de selección, evaluando cada uno de los materiales como puede ser visto en la Figura 71, el material que cumple mejor con los parámetros de costo-efectividad entre los 8 considerados es la aleación de Ti-6Al-4V. Este material es completamente inerte, y el tipo de aleación lo hace químicamente muy estable. también, al considerar que el precio de este no es tan elevado como el de otros materiales en la lista, es fácil ver porque este material es un estándar en la industria.

Inicialmente se quería buscar la manera de descartar el uso del titanio como principal alternativa debido a el valor percibido del mismo. Se tenía un concepto de que este al ser un 'material precioso' incrementará de manera significativa el costo del dispositivo. Luego del proceso de investigación y al tomar en cuenta factores que van más allá del precio como sus características mecánicas y su facilidad de fabricación, dicha aleación no solo resulta ser una muy buena alternativa en todas las áreas, sino que también reduce costos en otras áreas.

históricamente, los procesos de manufactura de titanio y otros metales han resultado en costos elevados para la fabricación de piezas de precisión. Los métodos tradicionales, que se les conoce como sustractivos, buscan eliminar material de una pieza preexistente a manera de darle la forma deseada. Todas las esquirlas y material que se convierte en polvo en el proceso son perdido, y las técnicas sustractivas tienen limitantes de calidad dependiendo del equipo con el que se trabajen. Hoy en día, muchas de estas técnicas están siendo remplazadas por técnicas aditivas. En estos procesos de manufactura se construye una pieza capa por capa,

dando así una mayor flexibilidad a la hora de diseñar y también asegurándose de solo usar la cantidad de material deseado. específicamente para esta aleación de titanio, tradicionalmente se utiliza una técnica conocida como *Electron Beam Melting* o EBM [35]. Con esta técnica se puede derretir el titanio en polvo para formar líneas que se solidifican con rapidez. Opera bajo el mismo concepto que una impresora 3D, solo que este aparato utiliza como fuente de calor un rayo concentrado de plasma. también existen técnicas un poco más avanzadas como *Selective Laser Melting* o SLM. Con estas técnicas se puede repetir el mismo proceso de manifactura a partir del polvo de titanio, pero con piezas que tienen un grosor por capa de hasta $20\mu\text{m}$. Con esto se pueden hacer hasta réplicas exactas de huesos y otros cuerpos rígidos para implantes.

Conociendo los precios, y asumiendo que se pueden utilizar técnicas de fabricación aditivas para poder utilizar la cantidad de material precisa para fabricar el encapsulado del estimulador, se puede hacer el cálculo del precio final necesario para poder fabricar la carcasa. Se asume basado en la forma típica de construcción del dispositivo de *LivaNova* y de los marcapasos, que el encapsulado debería de ser un cilindro hueco con un espesor de pared mínimo. Se sabe que el precio del titanio en polvo es de \$0.52 por gramo. Sabiendo que el módulo estimulador es una placa redonda con un diámetro de 3 cm y con un grosor aproximado de 1.5 cm, se puede fabricar una carcasa con un nivel de juego adecuado entre las piezas utilizando una tolerancia del 10 %. Con esto se obtiene que las dimensiones finales de la carcasa son de 3.3cm de diámetro \times 1.65 cm de altura. Si procedemos a hacer el cálculo de la cantidad de gramos de polvo necesarios para fabricar las dos mitades de un cilindro hueco obtenemos:

$$V_{cilindro} = h \times \pi \times r^2 = 3.3\text{cm} \times \pi \times 1.65\text{cm} = 17.11\text{cm}^3 \quad (2)$$

Si sabemos que la densidad del titanio-64 es de $4.51 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ obtenemos que la cantidad de gramos necesaria para fabricar el encapsulado es de:

$$m = v \times \rho = 17.11\text{cm}^3 \times 4.51 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3} = 77.15\text{g} \quad (3)$$

Con el precio por gramo anteriormente mencionado, obtenemos que un estimado conservador para el precio de la carcasa solamente basándose en la cantidad de material utilizado sería de:

$$\text{Precio} = \text{Peso}_g \times \frac{\text{Precio}}{\text{Gramo}} = \frac{77.15\text{g} \times \$0.52}{\text{g}} = \$40.11 = Q310.40 \quad (4)$$

Recalcando todas las propiedades del titanio en cuanto a resistencia mecánica, peso reducido y capacidad de ser completamente inerte en el organismo, suena como un precio final razonable. Un precio que todavía cumple con el objetivo de brindarle a las personas el nivel de accesibilidad requerido para poder optar al tratamiento sin necesidad de poner en riesgo su estabilidad financiera.

Matriz de Decision			Ti-6Al-4V	ZrO2	SS316L	SS304	Nickel-Titanio	Cromo-Cobalto	Cobalto-Cromo-Mol	PTFE
Criterio	Peso %	Escala								
Precio	30	8= El mas barato 1= El mas caro	5	4	6	7	1	3	2	8
Acesibilidad	15	8= El mas facil de conseguir 1= El mas dificil de conseguir	4	1	6	8	1	2	3	7
Facilidad de Manufactura	15	8= El mas facil de manufacturar 1= El mas dificil de trabajar	6	1	8	7	3	5	4	2
Propiedades Mecanicas	10	8= El mas resistente a esfuerzos de impacto 1= El mas endeble	6	5	2	4	7	8	3	1
Peso/Ergonomia	5	8= El menos denso 1= El mas denso	7	6	4	3	5	2	1	8
Biocompatibilidad/Bioseguridad	25	8= Completamente Inerte 1= Posible toxicidad para el usuario	8	7	4	2	3	6	5	1
Totales en %	100%	8	74	51	66	68	33	54	41	56

Figura 71: Resultados del Estudio de Mercado para la cubierta Biocompatible del Estimulador de Nervio Vago.

CAPÍTULO 11

Conclusiones

- Se logró comunicar de manera exitosa el estimulador y la varilla programadora por el uso de un modulo RF.
- La opción que presenta la mayor costo-efectividad para la carcasa hecha de un material bio-compatible del estimulador, es la aleación de Titanio 64 o Titanio-Aluminio-Vanadio.
- Se cuenta con una plataforma portátil para la varilla programadora. Una plataforma que cuenta con el PCB, una carcasa y una fuente de alimentación en la forma de baterías 18650
- El integrar el elevador de voltaje LM2622 al PCB del estimulador representa una reducción en el espacio necesario de almacenamiento de un 50%

CAPÍTULO 12

Recomendaciones

Para finalizar con el desarrollo del estimulador de nervio vago, se recomendaría trabajar en adaptar una versión que utilice componentes que puedan reducir el costo del estimulador y de la varilla sin sacrificar la funcionalidad de los mismos.

También se recomendaría que la fabricación de la carcasa para la varilla programadora fuera una combinación de TPU/TPE con PETG y no de PLA para garantizar su durabilidad

Se recomendaría que se le pudieran hacer pruebas al módulo estimulador para poder verificar las descargas con un modelo apropiado que represente de manera adecuada la resistencia eléctrica del tejido donde va a ser colocado.

Se recomienda trabajar en la interfaz de la varilla para que esta presente una mejor estética y sea más claro cómo moverse dentro de la misma sin tener que navegar a través de varios menús. También arreglar el problema de envío que existe al tratar de utilizar la varilla por medio de cable.

Se recomendaría adaptar el código de la varilla para que este pueda encontrar por si solo una red WiFi sin necesidad de definirla dentro del programa.

Por último, se recomienda cuantificar el consumo de ambos componentes y buscar reducir la cantidad de poder que consumen los módulos de comunicación inalámbrica al encontrarse en modo *standby*.

CAPÍTULO 13

Bibliografía

- [1] LivaNova, “VNS Therapy System Epilepsy Physician’s Manual,” *Bioinspiration & biomimetics*, vol. 1, n.º 1, pág. 164, 2020.
- [2] G. Chicago, *VAGUS NERVE STIMULATION*. dirección: <https://epilepsychicago.org/what-is-epilepsy/treatment/vagus-nerve-stimulation/>.
- [3] LivaNova, *AspireSR All the benefits of previous generations of VNS Therapy*. dirección: <https://epilepsyswo.ca/wp-content/uploads/2019/05/AspireSRFAQ.pdf>.
- [4] C. 2007, *Welcome to VNS Therapy*. dirección: <http://dynamic.cyberonics.com/depression/hcp/ForSurgeons/implanted.aspx>.
- [5] F. 2019, *Patente de Cybertronics Pulse 102*. dirección: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s207b.pdf.
- [6] G. A. O. Agustin, “Diseño e Implementación de un Prototipo de Estimulador del Nervio Vago para el Tratamiento de Epilepsia- Fase II,” Tesis de licenciatura, UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA, 2020.
- [7] M. A. Alvarez, “Desarrollo y Validación de una Plataforma de Hardware y Software para el Programador Inalámbrico de un Neuroestimulador del Nervio Vago - Fase II,” Tesis de licenciatura, UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA, 2020.
- [8] O. M. Luis Alexander Mora Cristian Hardamanb, “Epilepsia farmacorresistente. Estudio observacional retrospectivo,” *neuarg*, vol. 10, n.º 1016, 2019.
- [9] V. con Epilepsia, *Guía Epilepsia y Adultos*. dirección: <https://vivirconePILEPSIA.es/guia-epilepsia-y-adultos>.
- [10] HUMANA, *Refractory Epilepsy*. dirección: <https://humanagt.org/epilepsia/>.
- [11] *CDC Tipos de convulsiones*, <https://www.cdc.gov/epilepsy/spanish/basicos/convulsiones.html>, Accessed: 2021-04-03.
- [12] JHM, *Refractory Epilepsy*. dirección: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/epilepsy/refractory-epilepsy>.
- [13] D. Wells, *Simple Partial Seizure*. dirección: <https://www.healthline.com/health/simple-partial-seizure>.

- [14] J. V. M. Virginia Meca Lallana, "Fármacos antiepilepticos," *GH CONTINUADA*, vol. 8, n.º 6, págs. 332-335, 2009.
- [15] W. C. O. JAIME CARRIZOSA MOOG, "¿Qué es la epilepsia refractaria?" *IATREIA*, vol. 16, n.º 2, págs. 163-167, 2003.
- [16] G. L. A. David M Labiner, "Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings," *National Library of Medicine*, vol. 10, n.º 1111, 2007.
- [17] E. C. Society, *Métodos in vitro*. dirección: <https://echa.europa.eu/es/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/in-vitro-methods>.
- [18] K. Culliney, *Non-animal testing: ECHA report shows 'significant uptick' of in vitro chemical tests*. dirección: <https://www.cosmeticsdesign-europe.com/Article/2020/06/08/ECHA-animal-testing-alternatives-report-for-REACH-regulation-2020>.
- [19] S. S. Chuan Silvia Li Christopher Vannabouathong, *The Use of Carbon-Fiber-Reinforced (CFR) PEEK Material in Orthopedic Implants: A Systematic Review*. dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344123/>.
- [20] S. R. Laleh Ghasemi-Mobarakeh Davood Kolahreez, *Key terminology in biomaterials and biocompatibility*. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468451118300746>.
- [21] FDA, *Conveying Materials Information about Medical Devices to Patients and Health-care Providers: Considerations for a Framework*. dirección: <https://www.fda.gov/media/148860/download>.
- [22] ARMDv, *ARM DS-5 ARM DSTREAM System and Interface Design Reference Guide*. dirección: <https://developer.arm.com/documentation/dui0499/k/arm-dstream-target-interface-connections/signal-descriptions/serial-wire-debug>.
- [23] E. C. M-SHORT, *ARM Programming: JTAG and SWD*. dirección: <https://learn.sparkfun.com/tutorials/arm-programming/jtag-and-swd>.
- [24] C. EBUN-AMU, *What Is a Bootloader? How Does a Bootloader Work?* Dirección: <https://www.makeuseof.com/what-is-a-bootloader/>.
- [25] *NRF24l01 Channel switching*. dirección: <https://arduino.stackexchange.com/questions/79452/nrf24l01-channel-switching>.
- [26] LastMinuteEngineers.com, *Interface an I2C LCD with Arduino*. dirección: <https://lastminuteengineers.com/i2c-lcd-arduino-tutorial/>.
- [27] B. S. T. Lee Tin Sin, *Poly (Lactic Acid)*. dirección: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/poly-lactic-acid>.
- [28] T. Instruments, *LM2622 600kHz/1.3MHz Step-up PWM DC/DC Converter Datasheet*. dirección: <https://www.ti.com/lit/ds/snvs068e/snvs068e.pdf>.
- [29] Mouser, *Microchip Technology / Atmel ATSAMD21E18A-AFt*. dirección: <https://www.mouser.com/ProductDetail/Microchip-Technology-Atmel/ATSAMD21E1>.
- [30] lady ada, *Programming Microcontrollers using OpenOCD on a Raspberry Pi*. dirección: <https://learn.adafruit.com/programming-microcontrollers-using-openocd-on-raspberry-pi/compiling-openocd>.

- [31] mattytrog, *Internal modchip - SAMD21 (Trinket M0, Gemma M0, ItsyBitsy M0 Express) Guide, Files and Support*. dirección: https://gbatemp.net/threads/internal-modchip-samd21-trinket-m0-gemma-m0-itsybitsy-m0-express-guide-files-support.508068/?__cf_chl_jschl_tk_=pmd_1f959b6d96de98a85b74c62157407435f56ba16a-1628827761-0-gqNtZGzNAk2jcnBszQi0.
- [32] ElectricalEngineering, *Why doesn't the LM7805 circuit short circuit?* Dirección: <https://electronics.stackexchange.com/questions/293287/why-doesnt-the-lm7805-circuit-short-circuit>.
- [33] QOITECH, *Battery Life Calculator*. dirección: <https://www.digikey.com/en/resources/conversion-calculators/conversion-calculator-battery-life>.
- [34] T. Rey, *¿De qué materiales están hechos los marcapasos y qué tipos hay?* Dirección: https://www.65ymas.com/salud/preguntas/quiero-saber-materiales-hechos-marcapasos_12360_102.html.
- [35] A. T. Sidambe, *Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants—A Review*. dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456424/>.
- [36] C. L. Youngjun Cho Jaeu Park, *Recent progress on peripheral neural interface technology towards bioelectronic medicine*. dirección: <https://bioelecmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42234-020-00059-z>.
- [37] S. S. E. Team, *Trade Studies Modules*. dirección: <https://spacese.spacegrant.org/trade-studies/>.

CAPÍTULO 14

Glosario

Advanced RISC Machines Tipos de procesadores que realizan una serie de instrucciones computacionales mucho mas cortas, lo que les eprmite operar a velocidades mas altas y a tener empaquetados mas pequenos. 28

bio-activo Que promueve/inhibe el crecimiento de celulas o tejido alrededor del material . 27

Biomaterial Es cualquier sustancia que ha sido diseñada para interactuar con los sistemas biológicos con un propósito médico.. 27

Bootloader Programa que recibe la informacion a ser programada y se la transfiere al microcontrolador en un formato predeterminado. 28

ESP8266 Microcontrolador con capacidad de comunicacion atravez de WiFi, y con acceso a comunicacion I2C, UART y SPI . 40

inerte Inactivo, incapaz de reacción. 27

Joint Test Action Group Unos de los principales protocolos para poder cargar un *bootloader* a un microcontrolador. Es un Protocolo de 5 pines. 28

Serial Wire Debug Una modificacion del protocolo JTAG para dispositivos de Arquitectura ARM. Es un protocolo de 2 pines. 28

toxico Que produce una respuesta indeseada por parte del cuerpo, y puede resultar en daño o muerte para el paciente . 27

WiFi Una señal de radiofrecuencia, en lugar de cables, para conectar los equipos, tales como computadoras, impresoras y smartphones, tanto a Internet como entre sí.. 39