

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



**Diseño e Implementación de un Prototipo de Estimulador del
Nervio Vago para el Tratamiento de Epilepsia
Fármaco-Resistente**

Protocolo de trabajo de graduación presentado por Rodrigo Figueroa,
estudiante de Ingeniería Mecatronica

Guatemala,

2021

Resumen

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Cras vitae eleifend ipsum, ut mattis nunc. Pellentesque ac hendrerit lacus. Cras sollicitudin eget sem nec luctus. Vivamus aliquet lorem id elit venenatis pellentesque. Nam id orci iaculis, rutrum ipsum vel, porttitor magna. Etiam molestie vel elit sed suscipit. Proin dui risus, scelerisque porttitor cursus ac, tempor eget turpis. Aliquam ultricies congue ligula ac ornare. Duis id purus eu ex pharetra feugiat. Vivamus ac orci arcu. Nulla id diam quis erat rhoncus hendrerit. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos himenaeos. Sed vulputate, metus vel efficitur fringilla, orci ex ultricies augue, sit amet rhoncus ex purus ut massa. Nam pharetra ipsum consequat est blandit, sed commodo nunc scelerisque. Maecenas ut suscipit libero. Sed vel euismod tellus.

Proin elit tellus, finibus et metus et, vestibulum ullamcorper est. Nulla viverra nisl id libero sodales, a porttitor est congue. Maecenas semper, felis ut rhoncus cursus, leo magna convallis ligula, at vehicula neque quam at ipsum. Integer commodo mattis eros sit amet tristique. Cras eu maximus arcu. Morbi condimentum dignissim enim non hendrerit. Sed molestie erat sit amet porttitor sagittis. Maecenas porttitor tincidunt erat, ac lacinia lacus sodales faucibus. Integer nec laoreet massa. Proin a arcu lorem. Donec at tincidunt arcu, et sodales neque. Morbi rhoncus, ligula porta lobortis faucibus, magna diam aliquet felis, nec ultrices metus turpis et libero. Integer efficitur erat dolor, quis iaculis metus dignissim eu.

Antecedentes

0.0.1. Tratamiento VNS de *LivaNova*

En el contexto de la epilepsia, la epilepsia refractaria/farmacoresistente es una condición que, aunque rara, representaba un reto en el contexto de la medicina moderna. El mundo de la medicina actual está 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 económicas 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 anti-epilépticos. 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 anti-epilépticos 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 periodos de tiempo ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de ataques epilépticos en pacientes con epilepsia refractaria del

81 %. Tambien 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.



Figura 1: Tratamiento VNS

0.0.2. LivaNova: VNS Pulse 102

El trabajo previo en esta linea de investigacion esta 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 medico puede fijar los parametros de estimulacion para el tratamiento individualizado de cada paciente. Se escogio este prototipo debido al tamano y disponibilidad del mismo. El desarrollo que se llevo acabo en la fase 1 y la fase 2 de esta linea de investigacion utiliza el *VNS Pulse 102* como la linea basal de indicadores de exito para la funcionalidad del mismo dispositivo. El modelo 102 cuenta con funcionalidad mas limitada que los modelos posteriores, pero ofrece la versatilidad de que la construccion del mismo y la electronica que hace que el mismo funcione, se encuentran disponibles y cuentan con componentes que se podrian considerar como 'basicos' bajo el criterio de precio en el mundo de la electronica para aplicaciones medicas. Sin embargo, el precio actual de el tratamiento por estimulaicon de nervio vago What es de \$20,000. Esto presenta un reto para los pacientes con epilepsia refractaria que no tienen otros medios para lidiar con su condicion, que resulta en un impedimento serio en la vida cotidiana, profesional y personal.

0.0.3. Liva Nova: AspireSR 106

De la linea de productos de LivaNova, se tiene una serie de estimuladores para el tratamiento por estimulacion de nervio vago (VNS). Estos estimuladores cuentan con una aleacion de titanio bio compatible. Estos estimuladores operan segun una serie de parametros que son programados por el medico encargado utilizando una varilla programadora inalambrica. Los parametros determinan la frecuencia, amplitud y ciclo de trabajo de el PWM que se utiliza para la estimulacion del nervio vago. En el caso de el nuevo modelo, *AspireSR 106*, segun livanova se tiene que este modelo cuenta con 3 modos de operacion que se adaptan a las necesidades del paciente. En el modo *Standard* se administran descargas ciclicas como parte del tratamiento. Estas descargas son independientes del contexto en el que se encuentre el paciente y actuan a metaforicamente como una medicina que se tiene que ingerir cada cierto



Figura 2: AspireSR modelo 106 de LivaNova **livanova**

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 operacion, el paciente tiene mayor cotrol sobre las descargas y puede actuar proactivamente para detener o frenar un ataque de epilepsia antes de que suceda. Las características de dicho modelo, que se encuentran detallado en el manual para el medico indican que las características de este modelo de dispositivo son las siguientes:

Cuenta con deimensiones de 2in x 2in x 0.2in, un peso de 0.88 oz. Tiene una cubierta de titanio hermeticamente sellada, bloques de coneccion de acero inoxidable, un asiento de conector de silicona y unos cabezales de Poliuretano. Dichos materiales, a nivel subcutaneo, son todos biocompatibles y seguros a la hora de insertar en un ser vivo. Para la electornica. este modelo cuenta con una bateria de 3.3 Volts, con una capacidad de 1.7 Ah de Litio al carbono. Cuenta con reguladores de voltaje, un crystal oscilador, modulos de logica y de control (microcontrolador), una antena para recibir la senal del programador, un sensor magnetico y una terminal de entradas y salidas donde genera la descarga para detener/prevenir el ataque de epilepsia.

Como se mencionaba previamente cuenta con 3 modulos de operacion que funcionan dependiendo de las condiciones de operacion. El punto de venta de este modelo en particular es el modo de detecccion automatica que se activa en respuesta a un incremento a el ritmo cardiaco $>21\%$, que tipicamente indica el inicio de un ataque de epilepsia. Una vez que se cumple el parametro de el incremento subbito de el ritmo cardiaco, este modo de operacion envia pulsos electricos con mayor amplitud para prevenir el inicio del ataque. Este modo de operacion es diferente al modo de operacion por defecto, que genera descargas programadas en intervalos especificos del dia para entregar el tratamiento.

El trabajo de la Fase 2 del proyecto refleja la transicion del modelo *VNS Pulse 102* ,que se trabajo en la Fase 1, a este modelo, que cuenta con mayor funcionalidad, conveniencia y modernidad para el paciente.

0.0.4. Fase Previa

Este protocolo detalla el trabajo a realizar en la tercera fase de desarrollo del proyecto del estimulador de nervio vago. En las fases previas se trabajo en la elaboraci3n de un sistema de neuromodulacion utilizando PWMs de Amplitud variable en forma de un tren de pulsos. Tambi3n se trabajo en el prototipo de una varilla programadora que permite cambiar los par3metros de estimulacion de manera inal3mbrica. Todo esto con el proposito de la fabricacion de un protipo que pudiera ofrecer la funcionalidad de el *VNS Pulse 102* de *LivaNova*, a un precio menor que el tratamiento que ellos ofrecen comercialmente. Se discutir3n los hallazgos, desarrollo y limitaciones encontradas en la fase 2 del proyecto.

0.0.5. Estimulador de Nervio Vago-Fase Previa

La primera de las dos partes en las que se repartio el proyecto de el estimulador del nervio vago, consiste en el modulo de estimulacion que se pretende insertar en el paciente. Dicho modulo tiene como objetivos, ser de bajo costo y cumplir con los parametros de descarga y modos de operacion para poder tratar la epilepsia farmaco-resistente. Dicho modulo esta inspirado en

Desarrollo y Resultados

En la Fase 2 del Estimulador de Nervio Vago trabajada por Gustavo Orde3es, se logro mejorar la funcionalidad del prototipo del estimulador de nervio vago desarrollado inicialmente en la fase 1. Las mejoras desarrolladas en la segunda fase incluyen una descarga mas controlada con la implementacion de un *modo rampa*, la seleccion de microcontrolador mas eficiente en su consumo de potencia para el prototipo del estimulador, ademas de varias mejores a la propuesta del circuito previo y el PCB. Se logro una reduccion de area del PCB de un 20 %, con caracteristicas fisicas que se asemejan mas al *VNS Pulse 102* . Esto se logro con la creacion e implementacion de un PCB de dos capas para una distrubucion mas eficiente de los componentes. Tambien se transiciono de componentes THT a SMD, reduciendo el grosor del prototipo. Se logro determinar que la capacidad minima para la bateria del estimulador tiene que ser de 700mAh para cumplir con los requerimientos de funcionalidad del dispositivo. Por ultimo, pero no menos importante, se logro la creacion de un dispositivo estimulador cuyo precio por componentes (sin considerar costos de fabricacion) se encuentra alrededor de \$ 25.6 (o Q200).

Alcance y Limitaciones

En esta fase se logro que el dispositivo cumpliera con 2 de los tres modos de operacion encontrados en el *AspireSR 106* livanova. Como parte de las limitaciones de el prototipo actual del estimulador, es que no se tiene una fase de operacion de 'auto deteccion' que se active con un parametro de agitamiento, tal como el incremento del ritmo cardiaco en el *AspireSR 106*. Este modo de operacion es conveniente y muchas veces vital para el tratamiento preventivo y la seguridad de los pacientes con epilepsia refractaria. Otra de las areas

de oportunidad existe 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 aun mas, desactivando ciertas funciones del SAMD21E18A que permanecen activas en el modo de operacion normal, pero que no son utilizadas en la programacion del estimulador. Por ultimo, hace falta el desarrollo de un encapsulado y sistema de potencia bio-compatible para el estimulador.

0.0.6. Varilla Programadora para Estimulador de Nervio Vago-Fase Previa

Desarrollo y Resultados

En la Fase 2 de la Varilla programadora para el Estimulador de Nervio Vago trabajada por Miguel Alvarez se logro una mejora significativa en el envio y recepcion de datos por parte de la varilla programadora, la interfaz de programacion y el estimulador. Se desarrollaron dos protocolos de comunicacion por medio de USART y WiFi. Se creo una interfaz grafica en *Python* que luego se exporto como un .exe (archivo ejecutable) para su facil distribucion y uso en computadoras. Se redujo el tiempo de envio de mensajes por comunicacion inalambrica a 11.35 ms. También se realizo un cambio de componentes, donde se utilizaron modulos RF mas pequenos. Se demostro que se puede programar el dispositivo atravez de una pared de tejido carnoso, simulando las condiciones del estimulador en tejido subcutaneo. Todas las mejoras al codigo previo y la implemenntacion de una interfaz de programacion le dan al prototipo una utilidad agregada que se encuentra en el modelo comercial. También acerca el desarrollo del proyecto mas a las posibles pruebas en humanos, donde se podria verificar la utilidad de lo planteado en el mismo.

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 fisica y falta de soporte independiente a la hora de funcionar. Con esto se indica que la varilla programadora no cuenta con una fuente de energia 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 diseno 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 modulo inalambrico independiente, a un microcontrolador que cuente con funcionalidad inalambrica integrada (tal como el ESP8266). Esto, debido a que reduce la huella del circuito y reduce la complejidad del codigo, al simplificar la coneccion a una red directamente del mismo microcontrolador. También esto significa una reduccion de costos para los prototipos siguientes. Se advierte que, de usarse un modulo independiente de coneccion inalambrica, se considere en usarse un modulo que pueda soportar hasta 5V en sus terminales, para así tambien eliminar la necesidad de utilizar un regulador de voltaje. Se advierte que la frecuencia en la que se realize la coneccion 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 hacen más al tejido humano/animal. De esta manera se pueden simular de manera más realista las condiciones de operación del dispositivo.

Justificación

hgjhjjhvjvhgvjhgvjhg

12	3.2	3.43	23	13
aasdassdd	asd	ssdsas	ssdas	asdasda

Cuadro 1: Pruebas preliminares. Este cuadro corresponde a las pruebas realizadas durante la

Objetivos

Objetivo General

Integración de el módulo de estimulación de nervio vago y la varilla programadora (desarrolladas en la fase 2) para pruebas en animales y posteriormente en humanos.

Objetivos Específicos

- Desarrollo físico de la placa para el estimulador de nervio vago y el circuito de la varilla programadora
- Desarrollo de una interfaz física portátil para la varilla programadora
- Evaluación y Diseño de un encapsulado bio-compatibles para el estimulador de nervio vago
- Implementación de código y componentes para ampliar la funcionalidad del estimulador de nervio vago, mientras se reduce el consumo energético y el costo del mismo

Marco teórico

Como puede verse en la Figura 3,

0.0.7. Epilepsia

Epilepsia Refractaria

0.0.8. Nervio Vago (Nervio Craneal X)

0.0.9. Tratamiento de Estimulacion de Nervio Vago (VNS)

Estimulador de Nervio Vago

Varilla Programadora

VNS Pulse modelo 102 de *LivaNova*

0.0.10. Modos de Operacion

Operacion Normal

Modo Iman

Modo de Deteccion y Respuesta

0.0.11. Control de una senal digital utilizando PWMs de Amplitud variable

0.0.12. Biocompatibilidad

0.0.13. Comunicacion Serial

0.0.14.

Según la investigación realizada en [lee2001biomedical](#),

item	característica 1	característica 2	característica 3
1	3234	12323	4343
2	1332	123123	12
3	1232	4334	12312

Cuadro 2: Tabla generada automáticamente.



Figura 3: Una imagen de una galaxia.

Metodología

Cronograma de actividades

Índice preliminar

Referencias