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

Integration and Improvement of a Vagus Nerve Stimulator Prototype and its Wireless Programming Rod for the Treatment of Drug Resistant Epilepsy - Phase III

Rodrigo Figueroa (Fig161678@uvg.edu.gt)

Departamento de Ingeniería Electrónica, Mecatrónica y Biomédica, Facultad de Ingeniería, Universidad Del Valle de Guatemala

Resumen

El desarrollo y avance conjunto de los dos módulos que conforman el sistema estimulador de nervio vago se estructura en tres partes principales. La primera siendo las mejoras físicas que se realizaron en ambos módulos, como la fabricación de los circuitos impresos y el diseño de una carcasa en impresa en 3D utilizando PLA. La segunda involucra la implementación de un protocolo de comunicación conjunto de ambos módulos utilizando un módulo de comunicación por radiofrecuencia de alta velocidad. Por último, está el desarrollo de herramientas e investigaciones complementarias que detallan el comportamiento esperado del estimulador en pruebas in-vitro, el desarrollo de una herramienta de programación para reducir costos en la compra de microcontroladores, y la selección de materiales por medio de un estudio de mercado para una carcasa protectora necesaria para colocar el estimulador dentro del paciente. En este trabajo se demuestra que el material idóneo para la construcción de una carcasa bio-inerte es la aleación de titanio, aluminio y vanadio conocida como Ti6Al4V. La plataforma para la carga de un cargador de arranque, OpenOCD reduce por más de la mitad el costo de adquisición de microcontroladores para hacer funcionar el estimulador. Se demuestra que a lo largo de diferentes parámetros de estimulación, las descargas del estimulador superan el diferencial de potencial mínimo para lograr la estimulación nerviosa.

Palabras clave: Radiofrecuencia, OpenOCD, Bio-inerte, Ti6Al4V, Cargador de Arranque

Abstract

The development and joint progress of the two modules that make up the vagus nerve stimulator system is structured in three main parts. The first being the physical improvements that were made in

both modules, such as the manufacture of the printed circuits and the design of a 3D printed housing using PLA. The second involves the implementation of a joint communication protocol of both modules using a high speed radio frequency communication module. Finally, there is the development of complementary tools and research that detail the expected behavior of the stimulator in in vitro tests, the development of a programming tool to reduce costs in the purchase of microcontrollers, and the selection of materials through a study of market for a protective shell necessary to place the stimulator inside the patient. In this work it is shown that the ideal material for the construction of a bio-inert shell is the titanium, aluminum and vanadium alloy known as Ti6Al4V. The platform for loading a bootloader, OpenOCD, cuts the cost of purchasing microcontrollers to run the stimulator by more than half. It is shown that across different stimulation parameters, the stimulator shocks exceed the minimum potential differential to achieve nerve stimulation.

Keywords: Radiofrequency, OpenOCD,Bio-inert,Ti6Al4V, Bootloader

Introducción

La epilepsia es una condición neurológica que afecta las vidas de millones de personas alrededor del mundo. Las personas que padecen de esta enfermedad sufren de una sobreexcitación neuronal (derivada de diversas causas) que ocasionan movimientos involuntarios y en ciertos casos, la pérdida de la conciencia por periodos cortos hasta que subsista el ataque. Dichos periodos de sobreexcitación se conocen como convulsiones, y estas son categorizadas dependiendo de si su origen es un punto específico en el cerebro (parcial) o si se tienen diversas áreas con picos de actividad eléctrica neuronal anormal (focal). Dependiendo de la reacción física de la persona, las convulsiones se pueden categorizar por el tipo de movimiento/condición involuntaria que en que estas fuerzan al paciente. Es una condición que dependiendo de la severidad y recurrencia de las convulsiones, puede impedir que una persona pueda vivir su vida con normalidad. La manera más común de tratar esta condición es por medio de fármacos antiepilépticos, los cuales utilizan una gama de diferentes estrategias bioquímicas para regular el funcionamiento nervioso del cerebro. Sin embargo, en casos puntuales, hay personas para las cuales el efecto de los fármacos es indeseado o impredecible. A estos casos se les conoce como epilepsia fármaco-resistente. Se calcula que alrededor del 20% de las personas que padecen de algún tipo de epilepsia, desarrollan resistencia a los fármacos. Esto presenta un problema relativamente grave, dado que el no poder consumir FAEs limita el tratamiento y regulación de los episodios convulsivos para el paciente. Sin embargo, desde inicios del año 2000[1], se han explorado diversos tratamientos que buscan maneras alternativas para regular la actividad bioquímica del cerebro. Una de las alternativas que ha ganado más popularidad en los últimos años ha sido un tratamiento que se conoce como VNS (Vagus Nerve Stimulation). Esta alternativa de tratamiento

[1] Primer modelo de dispositivo VNS funcional por *Cybertronics en 1996*

propone que el uso de descargas reguladas y puntuales a lo largo del nervio craneal X (o nervio vago) pueden restablecer los patrones eléctricos en el cerebro. Esta alternativa se ha utilizado no solo para el tratamiento de la epilepsia fármaco resistente, sino que se ha comenzado a utilizar de manera exploratoria en el tratamiento de otras condiciones neurológicas como la depresión. El proponente del tratamiento *Cybertronics* desarrolló un dispositivo que emula la funcionalidad de un marcapasos, pero se coloca directamente en el tejido del nervio vago izquierdo adyacente a una de las arterias vertebrales. Este dispositivo emite una serie de pulsos cuadrados por medio de una técnica conocida como PWM (Pulse Width Modulation). Estos pulsos varían en amplitud, frecuencia y duración para cada paciente y se ajustan con regularidad. La emisión de estas descargas es prácticamente imperceptible para el paciente, y con el tiempo ha demostrado mejoras importantes en el 80% de los casos según *LivaNova* (2019)[2]. El mecanismo por el cual los pulsos logran restablecer la actividad eléctrica del cerebro no se conoce al 100%, pero se especula que la estimulación del tejido central del cerebro puede contribuir a generar cierta resistencia inherente a los picos de actividad eléctrica del cerebro. Es muy importante establecer que el tratamiento VNS por el momento existe como un tratamiento complementario a los tratamientos con el uso de fármacos. La alternativa no busca eliminar la ingesta total de medicina, sino regular los episodios convulsivos y mejorar la efectividad de los tratamientos por fármacos. El tratamiento no es capaz de eliminar la epilepsia por completo, pero dependiendo de la funcionalidad del dispositivo instalado puede no solo ofrecer la posibilidad de ayudar a controlar los episodios convulsivos, sino eliminar ciertos episodios por medio de estimulación eléctrica en respuesta a un delta en la actividad cardiaca lo suficientemente grande. El potencial de este tratamiento es increíble, y la evolución de mejores dispositivos que ofrezcan mejor funcionalidad de manera más accesible.

La segunda parte de la problemática que afrontan muchas personas que padecen de epilepsia, en especial las personas con epilepsia farmacorresistente, es que los tratamientos para la epilepsia no son accesibles para muchas personas. De acuerdo con Perez (2017) a nivel latinoamericano, el precio promedio de las medicinas para epilepsia es de $154 (para la epilepsia refractaria se calcula que el costo del tratamiento se triplica)[3], lo cual deja a muchas familias y personas que no tienen acceso a un seguro médico sin muchas alternativas. En el caso del tratamiento VNS como un complemento (aunque dependiendo del caso puede resultar ser una necesidad), la operación y el costo de los dispositivos tiene un costo promedio de alrededor de $20,000. Esto si en el país de residencia hay clínicas que tengan los medios y la experiencia para implementar el tratamiento. Esto agrega otra barrera económica para las personas con epilepsia fármaco resistente, las cuales necesitan de una alternativa costo-eficiente para el susodicho tratamiento. Por ende a lo largo de varias fases de desarrollo, se ha ido formando un prototipo de estimulador basado en el estimulador de *LivaNova*.

---

[2] *Manual del Medico de Liva Nova pág 164*
[3] *Costo médico directo de la epilepsia en la población hospitalaria, SciElo v 27 n 1*

Este prototipo consta de dos módulos que se encargan de programar y producir las descargas. La varilla programadora es la parte del dispositivo que puede utilizar el médico para mandar una serie de parámetros pre-programados al estimulador de manera inalámbrica. El estimulador es el dispositivo que cuenta con los componentes digitales y analógicos responsables de generar un tren de pulsos a una determinada frecuencia y amplitud para generar el tratamiento que el médico crea el más ideal para el tipo de epilepsia y los síntomas que presenta el paciente. Se trabaja en conjunto con la fundación HUMANA[4] para el desarrollo de un dispositivo que pueda simular la funcionalidad del dispositivo desarrollado por LivaNova a una fracción del costo. Todo esto a manera de tener un producto doméstico que pueda apoyar a cientos de guatemaltecos que tenían una epilepsia descontrolada y necesitaban del apoyo de la medicina y tecnología para poder retomar la normalidad y cotidianidad de sus vidas sin entrar en una profunda deuda.

Materiales y métodos

Seguir las directrices de la guía para autores de la Revista UVG. Notar que puede haber algunas diferencias respecto al formato usado para las tesis. Por ejemplo, no usar mayúscula para referirse a figuras, gráficas, cuadros y tablas ("…la gráfica 1…").

Comunicación Inalámbrica por medio de módulos de Radiofrecuencia NRF24L01

Comunicación por medio de radio frecuencia

Una de las alternativas para la comunicación inalámbrica es el envío de datos utilizando un protocolo de radiofrecuencia. Este protocolo utiliza un dispositivo que es capaz de enviar una serie de datos discretos por medio de pulsos diferenciales por medio de una frecuencia específica. Por medio de una señal digital, el dispositivo RF es capaz de emitir por medio de su antena los pulsos en una banda de frecuencia específica. Para poder diferenciar entre otras señales que ocupen la misma radiofrecuencia, el dispositivo utiliza un protocolo de 'dirección' asignado por el usuario para que el receptor pueda determinar qué mensajes debe de leer. Este proceso es análogo al concepto de *Start Bit* y *Stop Bit* de la comunicación por medio de UART. El protocolo requiere de dos dispositivos o módulos que actúan como emisor y receptor respectivamente. En muchos casos, los módulos utilizados para este tipo de comunicación pueden hacer ambas funciones (recibir y mandar datos), y son conocidos como transductores. Las ventajas claves de este protocolo de comunicación, es que se puede modular el consumo de potencia por medio de variaciones en la amplitud de la señal y la frecuencias a las que esta se emite. Esto es particularmente beneficioso a la hora de interactuar con dos dispositivos que

[4] https://humanagt.org/

cuentan con alta proximidad uno del otro y donde solo se requiere penetrar la barrera biológica por medio de tejido que existe entre ellos.

Modulo NRF24L01

El módulo utilizado para la comunicación de los dos dispositivos que conforman el sistema estimulador de nervio vago, es el módulo de comunicación por radiofrecuencia (RF) conocido como NRF24L01. Este pequeño pero poderoso dispositivo es un módulo que permite transmitir información desde una plataforma a otra en una banda de frecuencia de 2.4 GHz[5]. Utilizando protocolos de modulación, este módulo puede tener una velocidad de envío desde 250 Kbps hasta 2 Mbps. La banda de frecuencia de 2.4 GHz lo hace una opción muy atractiva, debido a que mucho del tráfico que podría resultar en la interferencia de las señales sucede a frecuencias mucho más bajas (100 kHz para dispositivos de transmisión de radio comunes). Además de esto, la velocidad a la que este módulo entrega los datos lo hace de los más rápidos en el mercado, donde el estándar de transmisión es de alrededor de 800 kbps. Todo esto combinado con su pequeño tamaño y la posibilidad de adquirir variantes del módulo en versión miniatura (Mini NRF24L01) lo hacen el intermedio perfecto para aplicaciones implantables donde se tienen restricciones en las dimensiones de implementación de los componentes. Otra de las ventajas más importantes que ofrece el módulo es la reducción en el consumo de potencia, pudiendo variar los parámetros de comunicación RF para incrementar la esperanza de vida de un dispositivo que opera con baterías que no son recargables. El consumo de potencia máximo del dispositivo es de 13.5mA, pero reduciendo la velocidad de transmisión de datos y limitando la potencia para transmitir a cortas distancias, se puede reducir el consumo de potencia a menos de 0.5 mA. La parte más importante, sin embargo, es que el consumo de potencia cuando no se está haciendo funcionar el módulo es insignificante, de 0.0026mA. La implementación de protocolos que limitan la frecuencia de encendido de los transductores puede incrementar la vida útil de las baterías de pequeñas dimensiones por meses o hasta años.

Frequency Range	2.4 GHz ISM Band
Maximum Air Data Rate	2 Mb/s
Modulation Format	GFSK
Max. Output Power	0 dBm
Operating Supply Voltage	1.9 V to 3.6 V
Max. Operating Current	13.5mA
Min. Current(Standby Mode)	26μA
Logic Inputs	5V Tolerant
Communication Range	800+ m (line of sight)

[5] Datos tomados de la guia *How nRF24L01+ Wireless Module Works & Interface with Arduino* de *Last Minute Engineers*

Figura 1. Características de operación del módulo NRF24L01

Los módulos operan por medio del protocolo de comunicación SPI (*Serial Peripheral Interface)*. Por medio del uso de tres líneas de comunicación y un pin de encendido y apagado (CS o SS), se puede operar el módulo como un esclavo del microcontrolador principal. El módulo operando como esclavo, recibe los datos para ser enviados del microcontrolador y los emite en un rango de potencia de 0 hasta -18dBm. Haciendo la conversión para obtener la potencia máxima en miliwatts obtenemos una potencia de salida máxima de 0.016mW. Además de las líneas utilizadas para la comunicación SPI, el módulo utiliza un pin más para poder determinar si el transductor está operando como emisor o receptor (el pin CE). Existe un último pin que configura la operación del módulo por medio de interrupciones (IRQ) pero no se implementa este pin en esta iteración del estimulador. En resumidas cuentas, por medio de un total de 7 pines, se puede convertir casi cualquier microcontrolador (siempre y cuando este cuente con pines que tengan funcionalidad SPI) en una herramienta que puede emitir o recibir información a largas distancias de manera confiable y con muy poca distorsión. Todas estas consideraciones además de la accesibilidad en términos de calidad y precio del módulo lo hacían una excelente herramienta para no solo desarrollar la comunicación entre ambos módulos, sino que cumplir con la directriz de desarrollar un producto que sea costo efectivo en todas las iteraciones de su desarrollo.

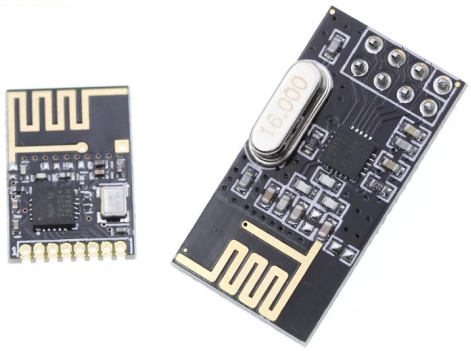


Figura 2. Módulos de comunicación por RF NRF24l01. (Derecha) Mini NRF24L01,(Izquierda) NRF24L01.[6]

Protocolo de comunicación para establecer los parámetros de estimulación

Para la programación de los módulos, se utilizó la plataforma *Arduino IDE* para generar programas en el lenguaje de programación *C + + que* fueran compatibles con los microcontroladores que implementan ambos módulos. El módulo estimulador tiene como base un microcontrolador de

[6] Tomado de la página del proveedor *HWAYEH.* https://hwayehtech.aliexpress.com/store/1735233

arquitectura ARM, siendo este un SAMD21E18. Este es el microcontrolador más barato y con la menor cantidad de pines que fabrica *Atmel* para su línea de microcontroladores SAMD21. También de manera conveniente, es el microcontrolador que utiliza *Adafruit* para su breakout board *Trinket M0*. Para la varilla programadora, se utiliza un microcontrolador de la línea ESP, siendo este el *ESP8266* en el *breakout board* de *NodeMCU V1.0*. También vale la pena mencionar que para diversas pruebas y para esta aplicación se utilizó también el microcontrolador *ESP32* en su breakout board versión *Wroom-32D.*

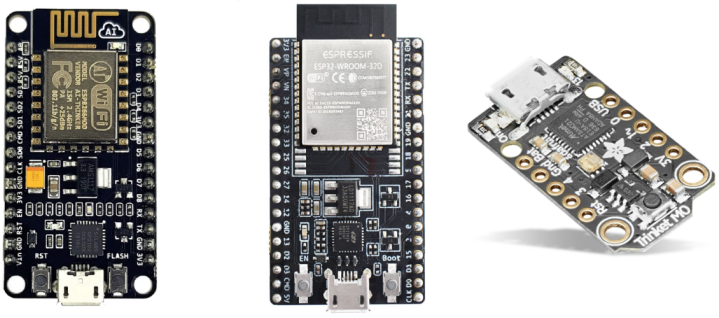


Figura 3.Microcontroladores y sus breakout boards utilizados en el proyecto. ESP8266 NodeMCU V1.0 (Izquierda), ESP32 Wroom-32D (Centro), Trinket M0 (Derecha)

Los programas que se desarrollaron cumplen 3 pasos importantes. El primero es poder enviar al ESP8266 los parámetros desde la interfaz gráfica del usuario por medio de WiFi. La varilla programadora tiene una dirección IP predeterminada que utiliza el usuario para seleccionar a qué dispositivo conectarse por medio de la interfaz gráfica. Esta dirección es desplegada en la pantalla LCD que la proyecta hasta que se quieren mandar los parámetros. La segunda parte del parámetro consta en recibir los datos de la varilla programadora por medio de WiFi y enviarlos al módulo estimulador. El usuario selecciona los parámetros en la interfaz gráfica y estos son enviados por medio de un arreglo de enteros a la varilla programadora. La varilla programadora determina los parámetros recibidos por medio de una *look-up table* y luego inmediatamente trata de enviarlos por medio de un protocolo RF al módulo estimulador. El estimulador recibe los parámetros y envía de regreso un arreglo de enteros que le confirman a la varilla programadora que se recibieron los datos. Por último, la varilla programadora envía una confirmación por medio de un protocolo WiFi a la interfaz de usuario donde se despliega si los parámetros fueron recibidos de manera correcta.

Para la parte de la comunicación por RF, se utilizaron las siguientes librerías del *Arduino IDE*:

- nRF24L01

- RF24[7]
- SPI

Estas librerías tienen las funciones necesarias para poder generar los protocolos de comunicación y establecer los pines digitales que va a utilizar el dispositivo como el CE y CSN. De estas librerías las funciones más importantes son las siguientes:

- radio.openWritingPipe(\textit{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 determine.
- radio.openReadingPipe(\textit{channel number}, \textit{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 serie de funciones, se generaron los algoritmos de comunicación que permiten un envío de datos paralelo entre la varilla programadora y el estimulador. Además de estas se utilizaron funciones que permiten modificar la velocidad del envío de datos y el consumo de poder por medio de la amplitud de señal que generan los módulos. Es notable establecer que el consumo de potencia de los módulos es sumamente sensible. Si la potencia suministrada para alimentar los módulos es inferior a la requerida para el modo de operación seleccionado, los datos enviados o recibidos pueden resultar corrompidos o pueden simplemente no recibirse.

Importación de un *bootloader* por medio de OpenOCD

Debido a unos problemas con la disponibilidad local de módulos *Trinket M0* y para asegurarse en un futuro de seguir reduciendo los costos de producción del módulo estimulador, se desarrolló una metodología por medio de un software gratuito conocido como OpenOCD. Este software está diseñado para operar en una plataforma que utiliza como base el sistema operativo *Linux*. Debido a la naturaleza del protocolo SWD (Serial Wire Debug) desarrollado para procesadores tipo ARM, la

[7] Las tres librerías fueron desarrolladas por Matthias Hertel para el *Radio Library* para Arduino. Se puede leer más del funcionamiento de cada una en: http://www.mathertel.de/Arduino/RadioLibrary.aspx y en https://github.com/mathertel/Radio

mejor plataforma para implementar este software es a través de una Raspberry Pi que esté utilizando la versión de *Linux* portatil conocida como *Raspbian*. Cualquiera de las versiones de la Raspberry Pi es compatible con Open OCD, pero para este caso se utilizó una *Raspberry Pi 3B+* siguiendo los pasos de instalación de la guia de Openocd de *Adafruit*[8].

Software OpenOCD

Este software se postula como una alternativa de fuente abierta para el *debugging* y *on-system programing*. La implementación utilizando la R-Pi requiere de solo de 2 pines (4 si se toman en cuenta los pines de tierra y poder) para poder cargar un *bootloader* o cargador de arranque a un microcontrolador. Este cargador de arranque determina como el microcontrolador interactúa con otros dispositivos y es especialmente importante para poder programar un microcontrolador por medio de la plataforma *Arduino IDE*. El protocolo SWD utilizado para cargar el *bootloader* es una modificación del protocolo JTAG para dispositivos tipo ARM. La gran mayoría de dispositivos ARM cuentan con dos pines, SWDIO (Serial Wire Debug Input/Output) y SWDCLK (Serial Wire Debug Clock). Conectando estos dos pines a los pines GPIO 24 (SWDIO) y GPIO 25 (SWDCLK) de la R-Pi se puede correr un script de *Python* creado en *Nano* que carga los contenidos de un archivo .hex al microcontrolador.

Generación de un archivo .hex

El archivo .hex que se carga al microcontrolador por medio de Openocd es el archivo que contiene el bootloader. Por lo general, este archivo se construye por medio de un comando *make file* a partir de un repositorio que contiene los bootloader de diferentes microcontroladores. Antes de ejecutar el comando *make* en la terminal de comando (en el caso de Windows se determinó que funciona mejor utilizando *Cygwin* para simular una terminal de *Linux*), se necesita describir en el *makefile* que microcontrolador es para el que se está creando el .hex y los parámetros adicionales para determinar la compatibilidad del archivo con el medio de programación. En el caso de los cargadores de arranque para dispositivos tipo *Arduino* el proceso resultó ser bastante simple. En el caso de los dispositivos de adafruit que utilizan una variación del bootloader conocido como UF2 (*USB Flashing Format*), dependiendo del tipo de dispositivo, existen una serie de pasos adicionales para ejecutar compatibilidad con el repositorio de *GitHub* de donde se obtengan. Para esta fase de desarrollo, se trabajó en poder generar el archivo .hex de un cargador de arranque para un *Arduino Zero* y el . hex que contiene el cargador de arranque de un *Trinket M0*, ambos para ser cargados por Openocd a un microcontrolador SAMD21E18-AU que viene en un empaquetado TQFP (*Thin Quad Flat Package*). El procedimiento es el mismo para el SAMD21E18-MU que viene en un empaquetado QFP (*Quad*

[8] Pasos tomados de la guia de *Lady Ada* de *Adafruit* en: https://learn.adafruit.com/programming-microcontrollers-using-openocd-on-raspberry-pi/

Flat No-Leads) solo que el montaje a la placa para el empaquetado QFN requiere de una pistola de calor.

Alimentación por medio de un elevador de voltaje LM 2622 por medio de un circuito de potencia

Una de las problemáticas más importantes a resolver para poder reducir la necesidad de componentes externos que tiene el módulo estimulador es la necesidad de un sistema interno para suplir un voltaje mayor que el voltaje de entrada. La gran mayoría de los componentes dentro del estimulador operan en un rango de voltajes de 3.3-5 V. Sin embargo el convertidor de voltaje a corriente XTR 111, requiere un voltaje de alimentación de 7-44 V. Las alternativas para poder alcanzar este voltaje estaban entre utilizar diferentes fuentes de voltaje, utilizar un proceso donde se regulará el voltataje de una fuente de pudiera sumplir nominalmente 12 V, o utilizar un elevador de voltaje para conservar la fuente de voltaje que ya se tiene. Las primeras dos alternativas no son prácticas a la hora de buscar reducir o conservar el tamaño del dispositivo. Esto interfiere con la directriz de la costo-eficiencia del dispositivo, ya que incrementar el tamaño significa un incremento de gastos exponencial debido al costo del material para poder fabricar el encapsulado bio-inerte. Por ende, se tomó la iniciativa de implementar y posteriormente diseñar un circuito elevador de potencia por medio del elevador LM 2622. A manera de reducir el espacio que se está utilizando y permitir la alimentación del circuito utilizando una fuente de poder compacta y económica.

Características del elevador de voltaje

El LM2622 es un elevador de voltaje compacto que opera desde 2V, ofreciendo un voltaje de salida máximo de hasta 23 V o -8V dependiendo de la configuración que se esté utilizando. Este elevador de voltaje funciona por medio de un circuito intermitente, que cambia de estado en dos frecuencias de corte/apertura diferentes. Las frecuencias de corte/apertura son de 600 KHz y 1.2MHz respectivamente. Pudiendo producir hasta 1.6 A de corriente en un empaquetado tan pequeño, es una gran alternativa cuando se desea lograr un voltaje superior con un voltaje de alimentación limitado. Además de eso, las frecuencias de corte/apertura relativamente altas aseguran estabilidad en la salida de voltaje.

Electrical Characteristics (continued)

Specifications in standard type face are for T_J = 25°C and those with **boldface type** apply over the full **Operating Temperature Range** (T_J = −40°C to +125°C)Unless otherwise specified. V_{IN} =2.0V and I_L = 0A, unless otherwise specified.

Symbol	Parameter	Conditions	Min (1)	Typ (2)	Max (1)	Units
V_{IN}	Input Voltage Range		**2**		**12**	V
g_m	Error Amp Transconductance	ΔI = 5μA	**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	**480**	600	**720**	kHz
		FSLCT = V_{IN}	**1**	1.25	**1.5**	MHz
I_{SHDN}	Shutdown Pin Current	V_{SHDN} = V_{IN}		0.01	**0.1**	μA
		V_{SHDN} = 0V		−0.5	**-1**	
I_L	Switch Leakage Current	V_{SW} = 18V		0.01	**3**	μA
R_{DSON}	Switch R_{DSON}	V_{IN} = 2.7V, I_{SW} = 1A		0.2	**0.4**	Ω
Th_{SHDN}	SHDN Threshold	Output High	**0.9**	0.6		V
		Output Low		0.6	**0.3**	V
UVP	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)		235		°C/W
		Junction to Ambient(7)		225		
		Junction to Ambient(8)		220		
		Junction to Ambient(9)		200		
		Junction to Ambient(10)		195		

Figura 4. Tabla de características eléctricas del LM2622

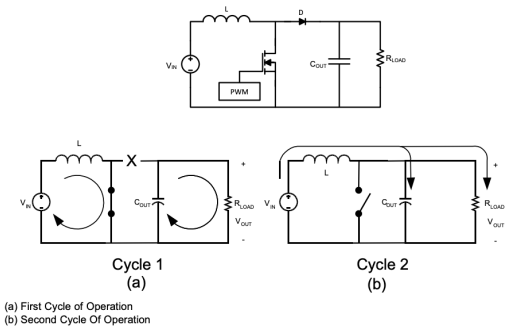


Figura 5. Ciclos de operación del elevador de voltaje LM 2622

Utilizando esta relación para las resistencias del divisor de voltaje podemos determinar que el valor teórico de los componentes de dicho circuito está descrito en la tabla 1. Los valores de los componentes siguen los requerimientos y recomendaciones tomadas a partir de la hoja de datos de *Texas Instruments* para el LM2622

Tabla 1. Valores de los componentes utilizados en el circuito elevador de voltaje utilizando el LM 2622.

Componente	Valor	Designación
C_{in}	22	uF
C_c	10	nF

C_{out}	22	uF
L_{in}	10	uH
R_{FB1}	70	kΩ
R_{FB2}	10	kΩ
D	N/A	Preferiblemente tipo Schottky

Estudio de mercado sobre materiales biocompatibles para el módulo estimulador

Parte importante de poder evolucionar el estado del prototipo de estimulador a una versión que pudiera representar funcionalidad comercial era el diseño de un encapsulado en base a componentes biocompatibles para permitir que el dispositivo pudiera ser implantado en el paciente. Existen diversos criterios para poder determinar en base a qué materiales deberá de fabricarse dicha carcasa y sus componentes complementarios. Sin embargo, había que fijar una metodología clara para evaluar distintos tipos de materiales más allá de sus características mecánicas. Uno de los objetivos del diseño del estimulador es mantener el costo del mismo lo suficientemente bajo como para justificar su uso y fabricación por sobre alternativas del mercado. Por lo tanto, otro de los pilares por sobre los que se tendría que evaluar la eficiencia del material sería su precio. Esto en conjunto con una serie de criterios se emplearon para generar un estudio de mercado que sigue la metodología diseñada por el módulo de *Space Systems Engineering* diseñado por la NASA. Esta metodología busca establecer la mejor opción entre un grupo de alternativas mediante el uso de pesos relativos. Estos pesos relativos determinan que tan importante es la característica relativa al problema que se está tratando de solucionar. Luego, asignando un valor cuantitativo a cada alternativa basando en su desempeño en una dada categoría en comparación con los demás alternativas, y promediando el puntaje que obtiene la alternativa entre todas las categorías se puede determinar de manera cuantitativa cual es la mejor opción. Para poder determinar las características que se deberían evaluar de acuerdo con esta metodología, había que contestar la pregunta de cuál era el problema que se estaba tratando de resolver y cuales son las vertientes que se oponen directamente a la resolución del problema.

Parámetros y modelo utilizado para el estudio de mercado

El problema se resuelve entonces: Cuál es el material con las mejores propiedades mecánicas, que sea biocompatible y sea el más barato? La pregunta que encapsula el problema tiene diversas vertientes, por lo que era necesario separar el problema en 3 partes fundamentales. El primero sería el precio del material. Para determinar un precio de mercado objetivo, era necesario considerar las presentaciones en las que viene un material. El material podría tener un precio más bajo que los demás, pero podría que la presentación en la que típicamente viene requiera de una serie de procesos y pasos intermedios para poder optar a trabajar y moldear al material. También hay que considerar el precio por la importación del mismo, además de cualquier tarifa de aduana que este pueda conllevar en su pedido. Todas estas características se tomaron en consideración para determinar el precio 'real' de obtener la materia prima.Por lo que se buscaron diversas alternativas de presentación para el material a elegir y se determinó el precio por gramo de las alternativas que por el menor precio posible ofrecieran la presentación del material más fácil de trabajar. La segunda parte involucra la capacidad del material de permanecer dentro del cuerpo. A lo largo del estudio se consideraron diferentes tipos de bio-compatibilidad, y se determinó que para un dispositivo implantable que tiene como propósito generar estimulación eléctrica, a manera de reducir el ruido y problemas por el exceso de tejido era necesario que el materialmente fuera puramente bio-inerte. Esta propiedad garantiza que no haya una respuesta de rechazo de parte del cuerpo, pero también evita el desarrollo de tejido alrededor del dispositivo. Este criterio se utilizó para limitar el listado de materiales que se evaluaron en el estudio, dado que para algo que va conectado directamente a la red de tejido nervioso más larga del cuerpo, los materiales que pueden estar en contacto con las condiciones internas del cuerpo durante un largo periodo de tiempo sin desarrollar alguna sintomatología eran limitados. La última vertiente del problema, eran las propiedades mecánicas que ofrecía el material a la hora de querer ser utilizado como un encapsulado. Estas propiedades no se limitaban a qué tan duradero era el material, sino que también tomaban en cuenta la ergonomía del paciente. La razón por la que los implantes que se hacen hoy en día son de titanio y no de acero inoxidable es por las diferencias en densidad de los materiales. Es parte vital de un producto que se asemeja al comportamiento de un marcapasos, que este sea inocuo y prácticamente invisible para el paciente. Este dispositivo debe de ser capaz de ofrecer tratamiento sin necesidad de interferir en el día a día del paciente. Además de esto, era importante que el material pudiera soportar las fuerzas de impacto que suceden como parte de los movimientos bruscos y repentinos del ser humano. Toda esta combinación de factores se desarrollaron como diversos criterios que variando en su peso relativo de acuerdo con su importancia para el problema a resolver, otorgaron la mejor alternativa para el material biocompatible más barato y fácil de fabricar.

Desarrollo y demostración del funcionamiento del módulo estimulador por medio de simulaciones en un circuito RC equivalente al tejido del nervio vago.

Parte importante del desarrollo del estimulador es poder demostrar su efectividad en pruebas con seres humanos. El problema está en que cualquier producto que tenga una identidad médica, requiere del cumplimiento de un gran número de reglas nacionales e internacionales. Antes de poder realizar pruebas en con seres vivos, lo que se le conoce como pruebas in-vivo, existe la necesidad de demostrar la efectividad del dispositivo en una serie de pruebas in-vitro. Las pruebas in-vitro son aquellas que se realizan directamente en tejido animal o humano, extraído específicamente para probar y validar la funcionalidad de un producto. El proceso de selección para dichos tejidos requiere de un estudio representativo y requiere determinar el candidato que sea más compatible con los seres humanos para la aplicación del producto. En la fase actual, el proyecto todavía no está listo para poder ser probado ni en tejido ni menos en seres vivos. En la fase actual existe la necesidad de hacer un desarrollo teórico y experimental para tener una serie de resultados que sirvan como la línea basal para determinar el nivel de efectividad del estimulador en diversos modos de estimulación. Por lo tanto se buscaba recrear de manera teórica un modelo equivalente al nervio vago que otorgara resultados experimentales coherentes y demostrara la eficacia del estimulador para poder provocar la diferencia de potencial mínima para lograr la activación/estimulación nerviosa. Y no solo la activación nerviosa localizada en el punto de descarga, sino que se tenía que demostrar que las descargas podían viajar desde el punto de anclaje de los electrodos en el tejido muscular debajo del cuello, hasta el tronco encefálico.

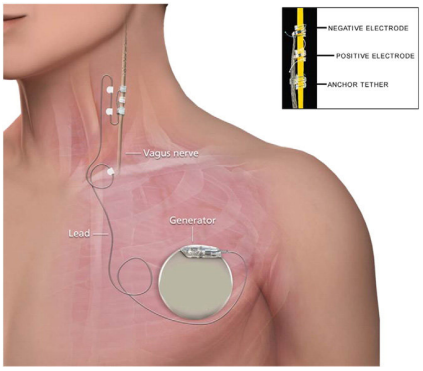


Figura 6. Ubicación típica para la colocación del dispositivo de estimulación VNS y sus respectivos electrodos[9]

Modelado del tejido nervioso por medio de un circuito RC

[9] Tomado del artículo de *ReserchGate:* *Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial*

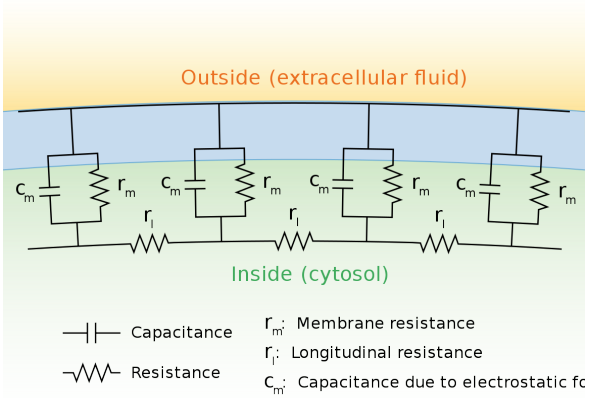


Figura 7. La teoría del cable para el modelado de las neuronas.[10]

La teoría prevalente en la neurociencia para el modelado de sistemas nerviosos se conoce como la teoría del cable. Esta teoría establece que se puede representar un nervio, o mejor dicho las fibras nerviosas (dendritas) como una cadena de circuitos RC de primer orden. Esto se debe a que existen 3 medios prevalentes a lo largo de una dendrita. Primero esta el fluido extracelular, que es un conductor relativamente bueno. Luego está la pared celular, que actúa como un separador y tiende a tener una resistencia eléctrica más elevada que el fluido extracelular. Sobre la pared celular existe una sustancia que se conoce como mielina. La mielina actúa como un dieléctrico que separa el axón del fluido extracelular para evitar la degradación del pulso eléctrico que viaja a través de él. Estos tres componentes actúan como un divisor de voltaje que tiene un capacitor en paralelo con la resistencia de la membrana celular. Para poder inducir un potencial de acción en una neurona, se dan una serie de procesos químicos que a través de la liberación de glutamato y otras substancias que ionizan una sinapsis para poder generar un diferencial de potencial lo suficientemente grande para forzar una corriente de un punto de la neurona a la siguiente. La diferencia entre el proceso natural para generar un potencial de acción y la estimulación externa, es que uno es un proceso que sucede de manera química, mientras que el otro sucede por medio de impulsos eléctricos. Es entonces necesario considerar la interacción y la resistencia eléctrica generada por las distintas membranas y fluidos que interactúan directamente con el nervio.

Desarrollo Matemático de los modelos utilizados para el análisis

[10] Tomado del artículo de *Scholarpedia*: *Neuronal cable theory*

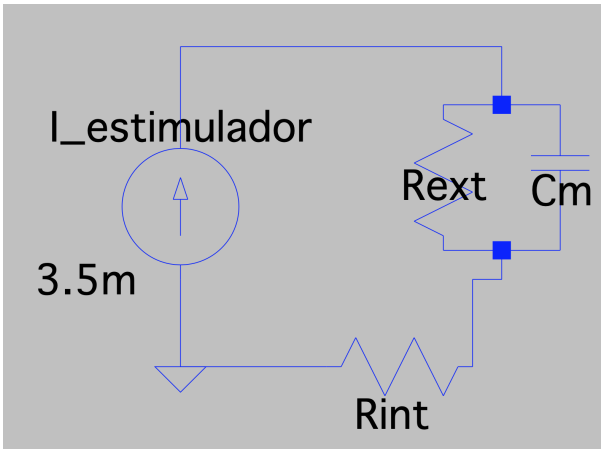


Figura 8. Circuito que modela el estimulador operando dentro del tejido nervioso .

Desarrollando el concepto del nervio como un divisor de voltaje en paralelo con un capacitor, se pueden deducir una serie de ecuaciones por medio de la ley de voltajes de Kirchhoff que explican teóricamente el funcionamiento del estimulador en el contexto de una neurona viva. Utilizando las aproximaciones matemáticas pertinentes para hacer el análisis de circuito, se puede deducir que la función de transferencia del circuito es (donde la salida es el nodo intermedio en el divisor de voltaje) es la siguiente:

$$\frac{V_{out}}{V_{in}} = \frac{R_{int}}{\left(\frac{R_{ext}}{C_m * s * 2 * \pi * f}\right) + R_{int}}$$

Si procedemos a despejar la ecuación en términos del voltaje de salida, nos damos cuenta que el voltaje de salida es un valor que depende del paralelo y la fuente de corriente. Si tomamos en consideración que :

$$V = I * R$$

Podemos despejar rápidamente que el voltaje a la salida del divisor es:

$$V_{out} = \frac{R_{int} * R_{ext} * I_{estimulador}}{\frac{1}{R_{ext}} + \frac{1}{R_{int}} + C_m * 2\pi * f}$$

Utilizando estas ecuaciones como una referencia teórica, se generaron simulaciones utilizando *LTspice* para hacer simulaciones de entradas y salidas variando los valores de los componentes y el tipo de onda a la entrada para obtener una serie de resultados demostrativos que validan la efectividad del módulo estimulador actual.

Resultados y discusión

Envío de datos mediante NRF24L01

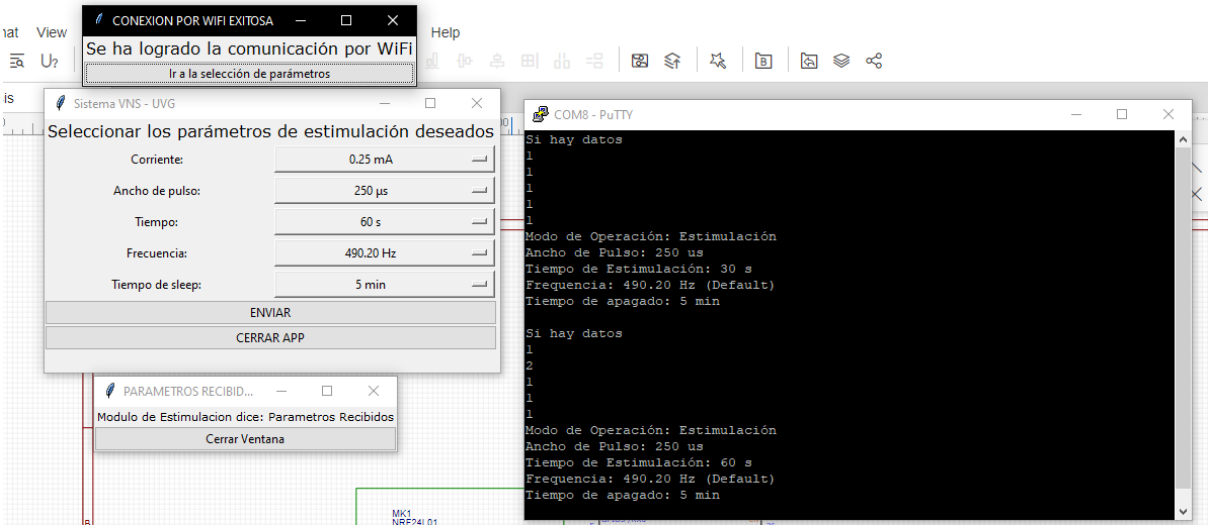


Figura 9. Corrida exitosa de envío de parámetros mediante la interfaz de usuario y la varilla programadora (izquierda) al módulo estimulador (derecha) .

En la figura, se puede observar de manera clara todo el proceso de comunicación y envío de parámetros mediante RF. La varilla programadora se conecta a la interfaz por medio de la dirección IP que esta genera en la pantalla LCD. Con la dirección de la pantalla, se pasa a la segunda pestaña de la interfaz donde el usuario es capaz de especificar los parámetros. Al dar la instrucción de enviar los parámetros, la varilla programadora empieza a emitir una señal por medio de RF donde el módulo envía los datos y espera recibir los datos de confirmación por parte del otro módulo. Si los datos de confirmación del estimulador son recibidos con éxito, esto se despliega en pantalla en la interfaz. Para validar la recepción adecuada de los parámetros se utilizó la comunicación con el puerto serial del estimulador para que este hiciera hecho los parámetros recibidos. En la configuración actual, ambos módulos permanecen activos buscando enviar y recibir la información necesaria para garantizar la programación correcta de los parámetros. El proceso se puede visualizar en acción en la figura 9.

Desarrollo de una carcasa y una placa de circuitos para la varilla programadora

Figura 10. Varilla programadora sin la carcasa superior en funcionamiento.

Para poder generar un producto más tangible que permitiera tener mayor movilidad a la hora de operarlo, era necesario transferir el nuevo prototipo de una varilla programadora con capacidad de comunicación por Wi Fi y RF a una plataforma móvil fuera de un protoboard. Para esto se realizaron 3 versiones del prototipo de la varilla programadora, que buscaban lograr el desarrollo de una placa de circuitos para poder tener todos los componentes contenidos en un espacio manejable sin la necesidad de cables. También en paralelo se trabajó en el desarrollo de una carcasa moldeada e impresa en 3D que fuera capaz de sustentar a la varilla junto con conjunto de baterías tipo 18650 que alimentarán los diferentes módulos y el microcontrolador que interactúa con la interfaz gráfica y el módulo estimulador. El producto final en funcionamiento se puede observar en la figura 10.

Modelado 3D por medio de Inventor

Las tres iteraciones de los diseños 3D se hicieron en un software CAD conocido como *Autodesk Inventor* (2021). Estos modelos buscaban inicialmente sólo contener la placa de la varilla programadora, pero fueron evolucionando para poder acoplar nuevos componentes y también trabajar en conjunto con la programación para darle indicadores claros al usuario del estado de conexión y de los diferentes botones que tiene la interfaz. El modelo 3D consiste de un ensamble de 3 piezas. La primera es la parte inferior de la carcasa en donde se atornilla la placa de circuitos de la varilla programadora. La segunda es la parte superior de la carcasa donde se logra un cierre por interferencia con la parte inferior de la carcasa. Por último se tiene un agarrador en donde se contienen 2 baterías 18650 de 2100 mAh de capacidad. Como un detalle ergonómico, en la última versión se agregó un agarrador destinado para el cable USB que viene con la unidad. Todo esto se puede ver en la figura 11

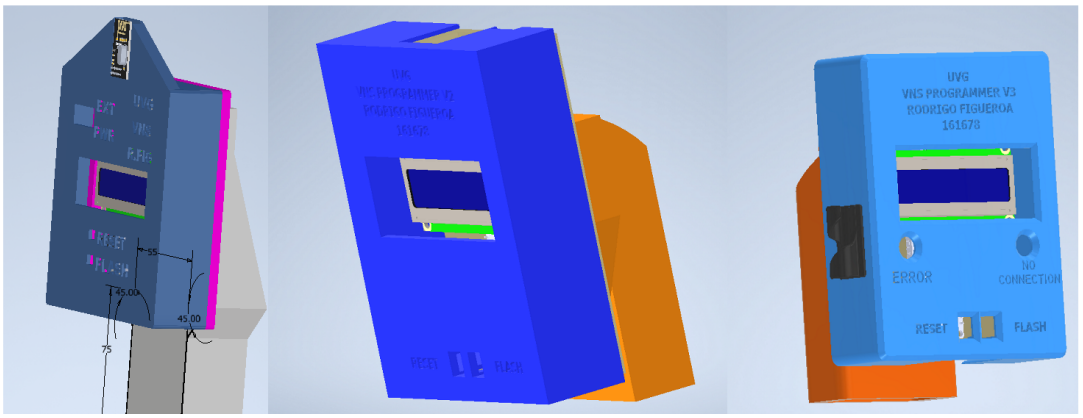


Figura 11. Las tres versiones del modelo 3D para la Varilla programadora (Primera versión en la izquierda y última versión a la derecha).

Impresión en 3D por medio de Ultimaker-Cura

Para convertir los modelos en un producto físico, se utilizó el software *Ultimaker-Cura* para tomar los archivos en formato .stl exportados desde *Inventor* y así poder generar una serie de instrucciones conocidas como *G-code* que se utilizan para cargar en una impresora 3D y que está fabrique las diferentes partes. Se probaron diferentes variaciones de PLA, pero los productos finales fueron fabricados con PLAza de la marca *eSUN* en diferentes colores. Se trata de optimizar los parámetros de impresión para minimizar el uso de material de soporte, y agilizar el tiempo de impresión. Es notable decir que las impresiones se realizaron en una impresora *Ender 3* marca *Creality.* En general cada parte toma un aproximado de 7 horas en imprimir a velocidad normal y con una boquilla de extrusión común (50 mm/s y 0.4mm). Las dos mitades de la carcasa consumen alrededor de 100 g de plástico, mientras que la agarradera consume unos 35 g. El costo de fabricación aproximado de las tres piezas es de Q20 (depende del precio del plástico, se utilizó como referencia un precio común de Q170 por 1 kg de plástico).

Diseño de la placa en Altium Designer

Para poder lograr tener una plataforma contenida donde se pudieran entrelazar los tres módulos principales (el ESP8266, la pantalla LCD 1602 y el módulo de comunicación I2C para la pantalla LCD 1602) era necesario colocarlas en una placa de circuitos impresos. Esta placa se diseñó para solo requerir una placa con cobre un solo lado para reducir costos. El espacio y distancia de las rutas de cobre se optimizaron para lograr tener suficiente espacio entre los componentes pero buscando ser los más cortos posibles. Las tres iteraciones de esta placa contempla la adición de componentes y el cambio de algunos para asegurar el funcionamiento de la misma. La primera versión buscaba resumir todas las pruebas en componentes utilizados en la fase previa para lograr los mismos resultados en las diferentes pruebas. La segunda iteración buscaba añadir un sistema de alimentación interno por medio

de las baterías. En la última iteración se busco migrar de los módulos NRF24L01 originales a la implementación de la versión SMD del módulo conocido como Mini NRF24L01. Entre todas las versiones se fueron mejorando la distribución de los componentes para hacer la placa más estable, además de arreglar posibles errores con el sistema de alimentación. Se pueden apreciar las diferentes iteraciones con más detalle en la figura 12.

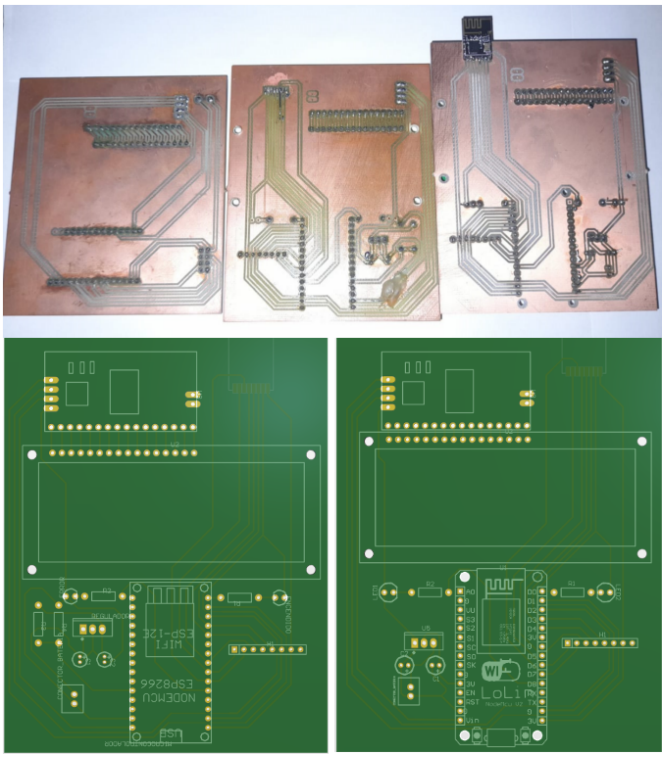


Figura 12. Las tres iteraciones de la placa de circuitos para la varilla programadora (primera a la izquierda y tercera a la derecha arriba) y los modelos 3D de las últimas dos versiones modelados en *Altium* 2020.

Desarrollo de una versión modificada del módulo estimulador para acoplar el módulo NRF24L01 y adaptar un circuito de potencia

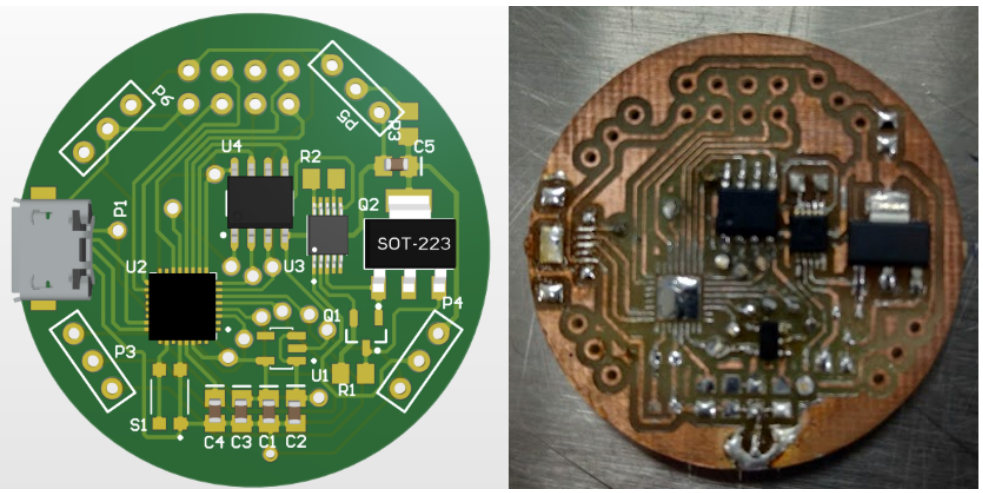


Figura 13. Módulo estimulador adaptado para funcionar con el módulo NRF24L01.

Debido a las tolerancias de fabricación que requiere el módulo estimulador, este se tuvo que adaptar para poder ser fabricado dentro de la universidad mientras que este mantuviera su tamaño. Se ajustaron las posiciones de diversos componentes para poder separar los caminos de cobre y así trabajar con los tamaños de fresas que tiene la universidad. También se buscó reducir el número de *vías* debido a que el equipo de fabricación de placas de la universidad no cuenta con una estación que pudiera realizar electro galvanoplastia para conectar la capa superior con la inferior. Se modificaron los pines que conectan al SAMD21E18 MU con los puertos del NRF24L01 para mejorar la distribución de los caminos de cobre y utilizar los pines correctos. Se quería tentativamente incluir el circuito de potencia dentro de la placa, pero debido a las restricciones de ruido y posicionamiento de componentes, este se trabajó en un circuito aparte. Se puede apreciar el modelo 3D y el circuito en proceso de fabricación en la figura 13.

Desarrollo de un circuito de potencia

El integrado convertidor de voltaje a corriente (XTR 111) del módulo estimulador requiere de 7-12 V como mínimo para funcionar, pero la alimentación del circuito puede entregar como máximo 5 V.Para lograr la salida de voltaje deseada, utilizando la relación de entrada y salida del proveedor (*Texas Instruments*) se desarrolló un circuito en base al circuito del LM2622 con una frecuencia de corte/apertura de 600 KHz (este se puede ver en la figura 14). Este circuito asegura una salida que es mayor a la entrada en relación al divisor de voltaje del pin de salida (FB). Esta relación según el fabricante es la siguiente:

$$\frac{R_{FB1}}{R_{FB2}} = \frac{V_{out} - 1.26}{1.26}$$

que para un valor teórico de el voltaje de salida de 10 voltios necesitaría ser de:

$$\frac{10-1.26}{1.26} = 6.937 \approx 7$$

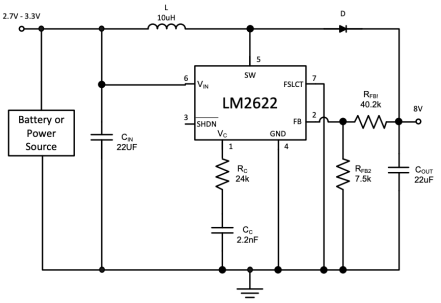


Figura 14. Circuito para el elevador de voltaje LM 2622 en modo de operación DC-DC funcionando a 600 kHz .

Para este componente en particular no se podían hacer pruebas en un protoboard debido a lo sensible que es el comparador de error al ruido por capacitancias parásitas. A partir del esquemático y los valores de los componentes detallados en la tabla 1, se diseñó una placa para demostrar la funcionalidad del elevador de voltaje. Sin embargo, los resultados que se obtuvieron a partir de la placa no eran los ideales. Como se puede ver en el osciloscopio en la figura 15, aunque se tiene una salida (azul) estable, la entrada (amarillo) todavia tiene mucho ruido por lo que el circuito apenas puede comenzar a levantar el voltaje. Por lo tanto, en una segunda iteración del circuito de potencia se recomendaría modificar la distancia de muchos de los componentes pasivos al LM 2622 además de reducir el ancho de los caminos de cobre y utilizar componentes SMD. Todo esto para seguir las normativas establecidas por *Texas Instruments* para el desarrollo de un circuito elevador de voltaje. Aunque los valores de los componentes están bien, las consideraciones para el diseño de circuitos de potencia son bastante diferentes a las que se utilizan para circuitos digitales. Para la integración del circuito de potencia en módulo estimulador se recomienda el diseño de una placa de circuitos multicapa para poder aislar los planos y evitar el ruido por componentes adyacentes.

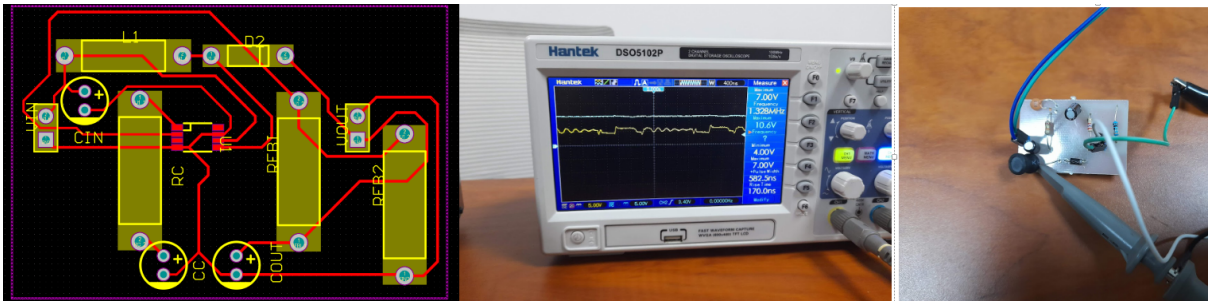


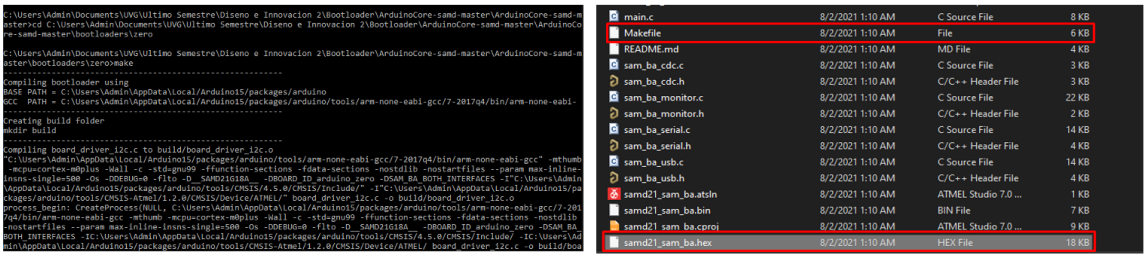
Figura 15. Propuesta de circuito de potencia para el LM2622

Desarrollo de una plataforma para pruebas de cargador de arranque utilizando Opencv

Para poder lograr que un microcontrolador nuevo se comunique con la plataforma de programación, en este caso Arduino IDE, es necesario poder subir un cargador de arranque. Para poder subir este cargador de arranque se creó el archivo .hex que contenía el cargador de arranque, junto con pequeño programa que corre junto al software Open OCD para subirlo al microcontrolador con arquitectura ARM por medio del protocolo SWD.

Creación del archivo .hex mediante el comando 'make'

Para la generación de el el archivo .hex, se tomó un repositorio de *Github* que contiene las combinaciones de los diferentes archivos requeridos para lograr subir un cargador de arranque que identificara el microcontrolador como un *Trinket M0*. Este procedimiento involucró simular un ambiente de terminal de *Linux* por medio de la aplicación *Cygwin*. Con esta herramienta y con el *GNU Arm Embedded Toolchain* se creó un archivo (un *makefile*)

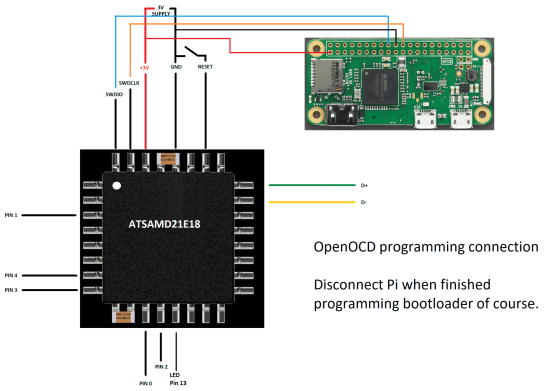


Creando el .hex apartir del Makefile

Archivo .hex resultante

Figura 16. Creación de del archivo .hex de un *bootloader* mediante el comando *make* utilizando una terminal de *Linux* simulada con *Cygwin.*

Cargando el cargador de arranque en el dispositivo mediante Opencv en una Raspberry Pi



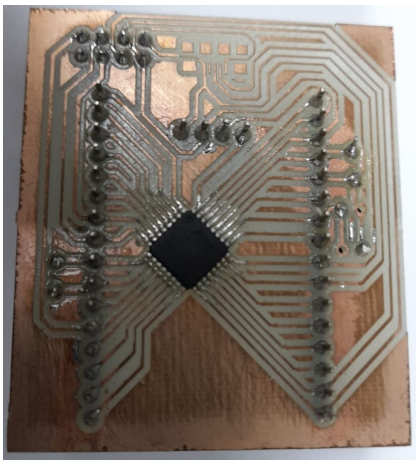


Figura 17. Circuito utilizado para cargar el *bootloader* al SAMD21E18-AF por medio de Openocd.[11]

Resultados de simulación de estimulación eléctrica en el nervio vago utilizando componentes pasivos

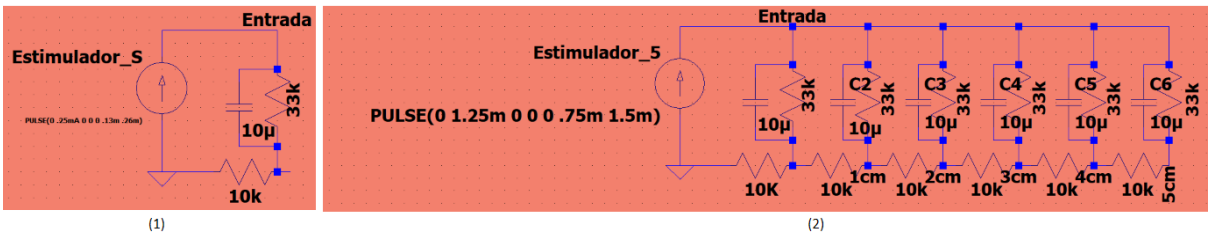


Figura 18. Circuitos de LTspice utilizados para la simulación de descargas al nervio vago. (1) Circuito evaluado en una sección localizada del tejido nervioso. (2) Circuito simulado toda la extensión desde el punto de colocación de los electrodos hasta el tronco encefálico.

Se realizaron un total de 56 corridas diferentes, 24 corridas con parámetros repetidos en 2 circuitos distintos (vistos en la figura 18) además de 8 corridas de análisis transitorio para evaluar el cambio proporcional de la entrada de corriente contra el voltaje en el nodo de salida. Entre estas corridas para ambos circuitos se buscaba ver el resultado a la salida del divisor. Para el primer circuito, se evaluó no solo el voltaje de salida contra el voltaje de entrada, sino también el valor de corriente en los diferentes componentes. Para cada corrida se fueron ajustando los valores de frecuencia, ancho de pulso y amplitud de la fuente de corriente para simular uno de los parámetros de estimulación del módulo estimulador. Para el segundo circuito se mide exclusivamente el voltaje de salida para cada uno de los distintos divisores de voltaje. Cada nodo representa un centímetro de tejido nervioso a través del que tiene que viajar el pulso. Para las corridas de transición se midió de nuevo el voltaje en cada uno de los divisores del circuito 2.

[11] Figura de la izquierda tomada del forum post de mattytrog en *GBATEMP* : 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-gqNtZGzNAk2jcnBszQiO.

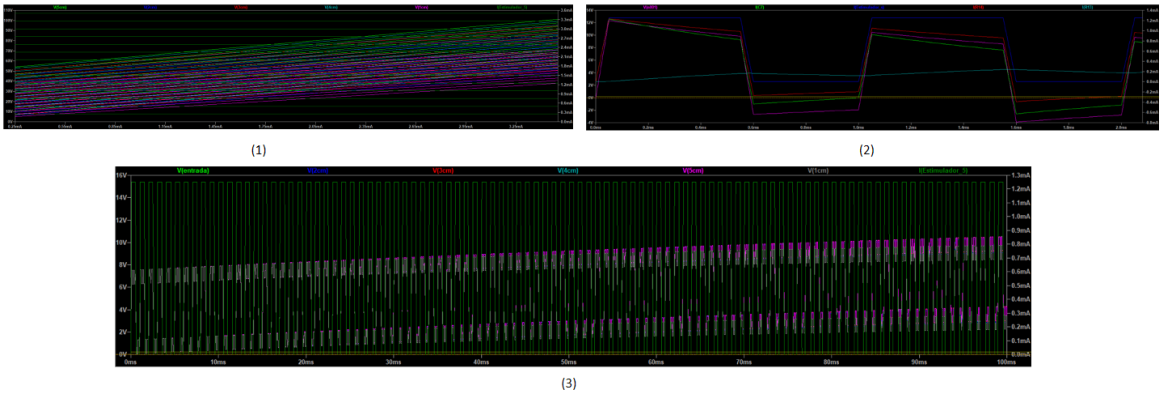


Figura 19. Resultados de casos particulares de las diferentes corridas con los dos circuitos. (1) Corrida utilizando el análisis de corriente para el circuito 2. (2) Corrida típica para el circuito 1. (3) Corrida típica para el circuito 2.

A Partir de los resultados obtenidos, se pudo determinar que inclusive en los parámetros de estimulación que generan el voltaje de salida más bajo, el módulo estimulador excede el valor de voltaje necesario para generar estimulación nerviosa. Dependiendo del pH del fluido extra celular, la densidad de la mielina y el estado de la membrana nerviosa se estima que se necesita como mínimo un voltaje de 0.2V para lograr activar el nervio. Los voltajes del estimulador en la extensión de tejido operan en un rango de 8-110V, donde el alto voltaje no resulta peligroso debido a que el módulo estimulador no es capaz de suplir más de 3.5 mA. El análisis del circuito en conjunto con las simulaciones confirman que a lo largo de cada centímetro de tejido nervioso, se esperaría ver un voltaje más elevado en cada divisor como producto del incremento en la resistencia cumulativa. Esto indica que en vez de tener un voltaje que decae a lo largo de la línea de tejido como se esperaría en un circuito típico, las propiedades de los axones y por extensión las dendritas neuronales logran una propagación uniforme de potencial eléctrico a lo largo de su extensión. Todas estas conclusiones se pueden observar en la figura 19.

Resultados del estudio de mercado y selección de material para la carcasa basándose en los criterios pre-establecidos

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 dificl de trabajar	6	1	8	7	3	5	4	2
Propiedades Mecanicas	10	8= El mas resitente 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 20. Resultados de Estudio de Mercado para determinar el mejor material para la fabricación de la carcasa del módulo estimulador.

Utilizando los criterios de análisis previamente establecidos, se pudo determinar que el material bioinerte más costo efectivo y adecuado para la fabricación de la carcasa del módulo estimulador sería la aleación de titanio, aluminio y vanadio conocida como Ti6Al4V. Esta es la aleación típicamente utilizada para la fabricación de marcapasos. La adición de elementos como aluminio y vanadio no solo hacen que el titanio se vuelva más dúctil, sino que incrementan su biocompatibilidad por medio de la capa de óxido que este material compuesto genera. Aunque se puede observar que según la figura 20 que no es el material más barato de la lista, sus propiedades e inclusive su fabricabilidad lo hacen una alternativa más atractiva que las demás opciones. Por lo general, del listado de materiales se puede ver que los más baratos tienden a tener propiedades mecánicas relativamente inferiores al resto de los demás materiales. Los materiales con las mejores propiedades mecánicas, tendían a ser difíciles de manufacturar lo que elevaba todavía más su costo. Es importante establecer que parte importante que hace que el Ti6Al4V sea una opción tan atractiva para la fabricación de la carcasa es su disponibilidad y diferentes presentaciones. Casi ninguno de los metales del listado se podía conseguir localmente, pero los precios de importación resultaron ser razonables para las cantidades tan mínimas de material que se necesitan. Se puede ver también, que los materiales que le siguen al Ti6Al4V son otros dos metales típicamente utilizados en aplicaciones médicas. Siendo estos el acero inoxidable 316L y el acero inoxidable 304. En resumen, era más económico y práctico encontrar un material que fuera dúctil, fácil de fabricar y que quizás tuviera un costo inicial más elevado, pero este sería compensado con la opción de poder fabricar la carcasa con la maquinaria presente en la universidad.

Conclusiones

El desarrollo de protocolos de comunicación RF para dos microcontroladores que tienen arquitecturas diferentes necesita de una definición de parámetros correcta y de el uso de modulos de comunicacion que permitan la versatilidad necesaria para no solo garantizar una comunicación estable, sino que

también puedan trabajar con un rango de velocidades de velocidades de lectura y envío de datos para mejorar la compatibilidad de los dispositivos. A través del uso del módulo NRF24L01 y su versión SMD el Mini NRF24L01 se puede agregar funcionalidad inalámbrica al dispositivo a un precio módico. Además este cuenta con documentación extensiva y facilidad de implementación mediante librerías de código compatibles con el IDE de Arduino.

El desarrollo y mejora de los prototipos para ambos dispositivos cubre una variedad de retos y peculiaridades de cada módulo. Considerando que se tienen arquitecturas bastante diferentes y que buscan cumplir un objetivo común pero de maneras distintas, se realizaron diversas iteraciones de cada módulo del sistema de estimulación VNS. Para la varilla programadora, se buscaba progresar de un producto con pruebas en un protoboard a un circuito y carcasa que le dieran movilidad a la varilla. Para lo que es el estimulador, se buscaba darle compatibilidad al microcontrolador con el módulo de comunicación RF, poder alimentar uno de los módulos de potencia por medio de un elevador de voltaje y finalmente alterar el diseño del dispositivo para ofrecer la posibilidad de que se pudiese fabricar localmente. Por medio de un proceso de prueba y error se fueron afinando los prototipos no solo para lograr que cumplieran sus funciones de mejor manera, sino también agregarles funcionalidad que permitiera comenzar a migrar a una fase de pruebas in-vitro.

El material por excelencia para la fabricación de una carcasa bio-inerte para dispositivos de estimulación eléctrica es la aleación Ti6Al4V. Además de ser bastante ligera y tener propiedades mecánicas que aseguran la protección del dispositivo, su facilidad de fabricación y las presentaciones en las que vienen lo hacen un material fácil de adaptar para trabajos con una fresadora o un torno.

Bajo todas las combinaciones de parámetros de descarga que se le pueden programar al módulo estimulador, las descargas que este produce a lo largo de un tejido nervioso idealizado tienen una amplitud lo suficientemente grande como para producir la estimulación nerviosa. Además de esto, naturalmente el tejido nervioso trabaja para facilitar la conducción eléctrica elevando el voltaje de manera proporcional a la distancia que el impulso viaja a través del nervio.

El software Open OCD es una herramienta poderosa que cumple con el rol de minimizar costos. Sin la necesidad de tener que adquirir un dispositivo de programación para microcontroladores tipo ARM que tiene un costo superior a los $350 USD, y poder optar a conseguir directamente los componentes sin necesidad de de extraerlos de un *breakout board* que tiene un costo más elevado debido a el resto de componentes que trae, se pueden reducir los costos de producción de los módulos a largo plazo. El proceso guiado es sencillo e intuitivo si se tienen las herramientas y guías correctas. Además de eso, la implementación del protocolo SWD requiere de solamente 2 líneas de comunicación con el componente, lo cual se puede agregar directamente como una expansión al módulo estimulador con facilidad.

Agradecimiento

Un agradecimiento especial al Ing. Pablo Oliva y la Dra. Monica Echeverry por su asesoramiento en el desarrollo de diversas partes de la tesis.

Otro agradecimiento especial al Dr. Luis Rivera por su asesoramiento tan profesional y atento a lo largo de la evolución de este proyecto

Por último, un agradecimiento a Gustavo Ordoñes y a Mike Alvarez por su colaboración y tiempo para ayudarme a unificar de manera formal sus dos líneas de trabajo.

Bibliografía

LivaNova, "VNS Therapy System Epilepsy Physician's Manual,"Bioinspiration & biomimetics, vol. 1, n.o1, pág. 164, 2020.

Five Steps to a Good PCB Layout of a Boost Converter [PDF]. (2016, May). Texas Instruments Incorporated. User's Guide SV773

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.

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.

O. M. Luis Alexander Mora Cristian Hardamanb, "*Epilepsia farmacorresistente. Estudio observacional retrospectivo*,"neuarg, vol. 10, n.o1016, 2019.

Galdos, P. P. (2017). *Costo médico directo de la epilepsia en la población hospitalaria del Hospital III Miguel Grau de EsSalud*. *Acta Médica Peruana*, *27* (1). doi:1728-5917

Last Minute Engineers. (2020, December 18). *In-Depth: How nRF24L01 Wireless Module Works & Interface with Arduino*. https://lastminuteengineers.com/nrf24l01-arduino-wireless-communication/

Lady Ada ,*Programming Microcontrollers using OpenOCD on a Raspberry Pi*. dirección: https://learn.adafruit.com/programming-microcontrollers-using-openocd-on-raspberry-pi/compiling-openocd.

mattytrog, *Internal modchip - SAMD21 (Trinket M0, Gemma M0, ItsyBitsy M0 Ex-press) 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-gqNtZGzNAk2jcnBszQiO.