

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL

Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación

Control y monitoreo de variables fisiológicas de un cotiledón placentario
para la evaluación del flujo de anticuerpos contra Zika

PROYECTO INTEGRADOR

Previo la obtención del Título de:

**Ingeniero en Electricidad especialización Electrónica y
Automatización Industrial**

Presentado por:

John Alejandro Loaiza Bayas

GUAYAQUIL - ECUADOR

Año: 2018

DEDICATORIA

El presente proyecto lo dedico a la Escuela Superior Politécnica del Litoral, Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación, a la Coordinadora Ing. Carolina Godoy MSc. por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y elaboración de esta tesis; al Ing. Douglas Plaza Guingla PhD. por su ayuda ofrecida durante este trabajo.

A mis amigos por ayudarnos mutuamente a lo largo de nuestra formación profesional.

Y a los médicos profesionales que puedan utilizar este proyecto como medio de investigación para aumentar la posibilidad de encontrar una solución contra el virus del Zika en fetos.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento principalmente a Dios por darme la vida y bendecirme con los padres que tengo, quienes han sabido darme ejemplo de trabajo y honradez, a ti madre por quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaste para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible. A ti padre por darme fuerzas y aconsejarme cuando más lo necesitaba.

A mis hermanos, por impulsarme indirectamente a crecer y buscar siempre la perfección, para que puedan ver en mí un ejemplo a seguir.

De igual manera, agradezco a mi Director de Tesis el Ing. Francis Loayza PhD., que supo aconsejarme y corregirme para culminar este proyecto. A los profesores que me han visto crecer como persona y como profesional, y que gracias a sus conocimientos impartidos durante años puedo concluir mi formación académica.

DECLARACIÓN EXPRESA

"Los derechos de titularidad y explotación, me corresponde conforme al reglamento de propiedad intelectual de la institución; *Loaiza Bayas John Alejandro* y doy mi consentimiento para que la ESPOL realice la comunicación pública de la obra por cualquier medio con el fin de promover la consulta, difusión y uso público de la producción intelectual"

John Alejandro Loaiza Bayas

EVALUADORES

Ing. Carolina Godoy Ortega MSc.

PROFESOR DE LA MATERIA

Ing. Douglas Plaza Guingla PhD.

PROFESOR TUTOR

RESUMEN

En la actualidad no se conoce de una vacuna o medicamentos para curar la enfermedad producida por el virus del Zika [1]. Pese a la existencia de algunos antídotos que están en ensayos clínicos, la única forma de protegerse es con medidas preventivas [2], siendo la infección durante el embarazo una situación peligrosa para el feto. Es por este motivo que el siguiente proyecto busca desarrollar un sistema de perfusión donde se evalúe la transferencia de nanoanticuerpos en un cotiledón placentario para la protección del feto contra este tipo de virus.

La construcción del prototipo se dividió en tres etapas, la primera de ellas consistió en el desarrollo de un soporte y una cabina con calentador; por otro lado, en la segunda etapa se diseñó un control de temperatura PI y se utilizó una pantalla HMI para monitorear las variables del proceso. Por último, se realizaron diversas pruebas de perfusión respetando los protocolos establecidos.

En cuanto a los resultados en el área electrónica, éstos fueron comprobados con la correcta regulación de la temperatura del sistema en el rango de tiempo estipulado. Del mismo modo se visualizó en tiempo real la lectura de las variables de pH, presión arterial y temperatura. De esta manera se confirma que el primer prototipo del sistema de perfusión placentario se puede utilizar para evaluar el flujo de compuestos desde el lado materno hacia la parte fetal de la placenta poniéndose a disposición de futuros trabajos que ayuden a continuar con el desarrollo de esta innovadora propuesta.

Palabras Clave: Zika, feto, controlador PI, control de temperatura.

ABSTRACT

At present, there is no known vaccine or medication to cure the disease caused by Zika virus [1], despite the existence of some antidotes that are in clinical trials, the only way to protect yourself today is with preventive measures [2], being the infection during pregnancy a dangerous situation for the fetus. It is for this reason that the following project seeks to develop an infusion system which evaluate the transfer of nanoantibodies in a placental cotyledon for the protection of the fetus against this type of virus.

The construction of the prototype was divided into three stages, the first consisting of the development of a support and a booth with heater. In the second stage was designed a PI temperature controller and was monitored the process variables using an HMI screen. Finally, was performed several perfusion tests according to the established protocols.

Regarding the results in the electronic area, these were checked with the correct regulation of the temperature of the system in the stipulated time range. Likewise, was visualized in real time the reading of the pH variables, the blood pressure and the temperature. Consequently, was confirmed that the first prototype of the placental perfusion system can be used to evaluate the flow of compounds from the maternal side to the fetal part of the placenta, making available for future work that will help to continue with the development of this innovative proposal.

Keywords: ZIKV, fetus, PI controller, temperature control.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	I
ABSTRACT.....	II
ÍNDICE GENERAL.....	III
ABREVIATURAS	V
SIMBOLOGÍA.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
CAPÍTULO 1	1
1. Introducción.....	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Justificación.....	1
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo General.....	2
1.3.2 Objetivos Específicos.....	2
1.4 Marco teórico	3
1.4.1 Virus del Zika	3
1.4.2 Infección de la madre y consecuencias	3
1.4.3 Sistemas de perfusión	4
CAPÍTULO 2.....	8
2. Metodología.....	8
2.1 Diseño del soporte de la placenta y la cabina con el calentador.....	8
2.2 Diseño del control de temperatura y monitoreo de variables	9
2.2.1 Control de temperatura	9
2.2.2 Monitoreo de variables fisiológicas	16
2.3 Pruebas de perfusiones placentarias	21
2.3.1 Obtención y transporte de placentas.....	21

2.3.2	Aislamiento y canulación de cotiledones.....	21
2.3.3	Pre-Perfusión.....	21
2.3.4	Perfusión placentaria	21
CAPÍTULO 3		23
3.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	23
3.1	Análisis de resultados	23
3.1.1	Resultados parciales.....	23
3.1.2	Resultados finales	26
3.2	Detalle de costos.....	29
3.2.1	Área mecánica.....	29
3.2.2	Área electrónica.....	30
3.2.3	Área de biología.....	31
CAPÍTULO 4		32
4.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	32
	Conclusiones	32
	Recomendaciones	33
BIBLIOGRAFÍA		35
ANEXOS		38

ABREVIATURAS

ESPOL	Escuela Superior Politécnica del Litoral
FIEC	Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
PID	Proporcional Integral Derivativo
PI	Proporcional Integral
IDE	Integrated Development Environment (Entorno de Desarrollo Integrado)
PWM	Pulse Width Modulation (Modulación por Ancho de Pulsos)
HMI	Human Machine Interface (Interfaz Humano Máquina)

SIMBOLOGÍA

cm	Centésima de metro
O ₂	Dioxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
N ₂	Dinitrógeno
pH	Potencial de Hidrógeno
m	Metro
mV	Milivoltio
kPa	Kilo pascales
mmHg	milímetro de mercurio
ml/h	mililitro por hora
W	Watts
ml	mililitro

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Mapa de Uganda [10].....	3
Figura 1.2 Esquema del modelo de perfusión de placenta humana [15]	5
Figura 1.3 Circuito de perfusión [16].....	6
Figura 2.1 Diseño del soporte de la placenta	8
Figura 2.2 Diseño del calentador y cabina de perfusión	9
Figura 2.3 Horno de convección forzada [21]	10
Figura 2.4 Primer diseño del calentador	10
Figura 2.5 Diagrama de lazo cerrado	11
Figura 2.6 Ubicación de polos y ceros.....	13
Figura 2.7 Datos del compensador.....	14
Figura 2.8 Respuesta del controlador PI	15
Figura 2.9 Librerías incluidas en la programación	16
Figura 2.10 Definición de variables utilizadas en el controlador	16
Figura 2.11 Creación de objetos para sensores de temperatura	17
Figura 2.12 Inicio de librerías	18
Figura 2.13 Obtención de direcciones para cada sensor	18
Figura 2.14 Lectura de temperatura ambiente.....	18
Figura 2.15 Calibración del sensor de pH.....	18
Figura 2.16 Valores de compensación	19
Figura 2.17 Medición de pH	19
Figura 2.18 Configuración voltaje de referencia interno.....	19
Figura 2.19 Creación de objetos para la pantalla	19
Figura 2.20 Lista de eventos	20
Figura 2.21 Identificación de objetos	20
Figura 2.22 Esquema general	20
Figura 2.23 Propuesta de la configuración completa del sistema	22
Figura 3.1 Pruebas del soporte placentario	23
Figura 3.2 Prueba para observar fugas	24
Figura 3.3 Primera prueba con placenta humana.....	24
Figura 3.4 Prueba de canulación.....	25
Figura 3.5 Prueba del empañamiento en la cabina	26

Figura 3.6 Diagrama de control	26
Figura 3.7 Respuesta del control de temperatura	27
Figura 3.8a Pantalla inicial	28
Figura 3.8b Página de precalentamiento	28
Figura 3.8c Página de monitoreo	28
Figura 3.9a Etapa de precalentamiento	28
Figura 3.9b Etapa de monitoreo	28
Figura 3.10 Configuración completa del sistema	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Resultados de prueba experimental	12
Tabla 3.1 Listado de precios para diseño de estructuras.....	29
Tabla 3.2 Listado de precios para diseño del control y monitoreo	30
Tabla 3.3 Costos de sustancias e insumos necesarios para el experimento de perfusión placentaria	31

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente se desconoce de un tratamiento específico o vacuna contra el virus del Zika, según la OPS el número de países y territorios de las Américas con casos confirmados por transmisión vectorial del virus se mantiene en 48 [3]. Por este motivo se prevé desarrollar un proyecto de investigación que permita evaluar la transferencia de anticuerpos externos para la protección del feto en mujeres embarazadas.

1.1 Descripción del problema

La infección por el virus del Zika es alarmante a nivel mundial debido a las malformaciones congénitas que ha ocasionado tal como la microcefalia y otros defectos graves en el cerebro fetal [4] [5] [6]. Se conoce por casos clínicos que el virus es capaz de pasar la barrera hemato-placentaria, sin embargo, el desarrollo de la inmunidad materna que pueda ser transmitida al feto no es inmediata. Esto es aprovechado por el arbovirus para dispersarse en el feto y ocasionar daño, especialmente en el primer trimestre de desarrollo [7]. La madre puede generar anticuerpos que atraviesen la placenta después de una a dos semanas de la infección. Por lo tanto, la provisión de una inmunidad pasiva, es decir, una inyección de anticuerpos externos que neutralicen la infección ofrece una real alternativa de protección al feto. Para comprobar que existe una correcta transferencia de dicho anticuerpo externo se deben realizar pruebas clínicas previo a la utilización del compuesto en mujeres embarazadas. Además, se necesita un equipo de soporte artificial que mantenga la placenta humana extraída en condiciones estables para el experimento clínico, caso contrario si las variables fisiológicas no son las adecuadas, el ensayo no tendrá resultados favorables para la investigación del posible tratamiento para protección del feto contra el arbovirus del Zika.

1.2 Justificación

En el ámbito medicinal, el desarrollo de este proyecto de investigación permitirá realizar pruebas para evaluar la correcta transferencia de anticuerpos externos en un sistema que mantenga estable al cotiledón placentario, dado que no todos los anticuerpos tienen la capacidad de atravesar la placenta. Este sistema utilizará

placentas que se desechan después del parto, por lo que no representa ningún peligro para la madre o el neonato.

La generación de una vacuna contra Zika puede tomar años, como sucedió para la vacuna contra el Dengue. Además, el costo de su evaluación es muy alto debido a los ensayos en modelos animales y posteriormente los diversos ensayos clínicos. Un modelo de placenta humana hará los ensayos directamente relevantes y de menor costo, así como la reducción del tiempo de su aplicación clínica.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

- Construir un sistema de perfusión placentaria humana para la evaluación de transferencia de anticuerpos mediante la integración de componentes biológicos y mecatrónicos que simulen condiciones fisiológicas.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Diseñar un sistema de control que mantenga a 37°C el cotiledón placentario para la simulación de la temperatura corporal del ser humano mediante una tarjeta de desarrollo. (Ingeniería en Electrónica y Automatización)
- Mostrar las variables fisiológicas de la placenta en tiempo real para el adecuado funcionamiento del experimento con ayuda de una pantalla HMI. (Ingeniería en Electrónica y Automatización)
- Plantear el diseño de un soporte de tejido con materiales esterilizables para sujetar parcialmente la placenta durante el proceso de experimentación. (Ingeniería Mecánica)
- Proyectar el diseño de un calentador para generar la temperatura corporal idónea durante los experimentos. (Ingeniería Mecánica)
- Realizar las fases críticas de canulación y pre-perfusión utilizando placentas humanas para la identificación de cotiledones viables. (Biología)

1.4 Marco teórico

1.4.1 Virus del Zika

El virus del Zika es un arbovirus transmitido comúnmente por el mosquito *Aedes-aegypti*, que está relacionado con el virus del dengue, donde el ser humano es el huésped primario de ampliación durante los brotes de pandemias [8]. Este virus fue identificado por primera vez en macacos en el Bosque Zika, Uganda (ver figura 1.1). Posteriormente, en el año 1952 se registraron casos de seres humanos infectados en la República Unida de Tanzania y Uganda [9].



Figura 1.1 Mapa de Uganda [10]

1.4.2 Infección de la madre y consecuencias

Las infecciones por arbovirus durante el embarazo, exponen a la mujer a tres principales riesgos de infección: grave peligro a mujeres durante el período de embarazo en comparación al resto de población adulta, transmisión madre-hijo antes del parto y transmisión madre-hijo durante el parto, la cual es la infección neonatal más severa.

Aunque usualmente los síntomas que produce este virus en personas no embarazadas son relativamente leves [11], existen muchos casos hasta la actualidad donde hay una asociación directa del virus con malformaciones en el feto. Tales como microcefalia, insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento fetal, trastornos oculares e incluso en ciertos casos la muerte fetal.

De los estimados 2.1×10^8 embarazos anuales en todo el mundo, el 90% ocurren en áreas donde los arbovirus son endémicos o epidémicos, mientras que el 10% restante de las mujeres embarazadas podrían estar expuestas a estos virus esporádicamente, en vista al creciente número de viajeras embarazadas [12]. Todo esto eleva el riesgo en los neonatos de contagiarse con diferentes enfermedades

Debido a todos estos peligros latentes en los fetos, se han realizado algunos experimentos con placentas humanas o cotiledones placentarios para la perfusión de compuestos que ayuden a contrarrestar posibles enfermedades con que puedan nacer los neonatos [13] [14].

1.4.3 Sistemas de perfusión

En el Hospital Universitario de Zúrich se realizó un experimento en donde se evaluó el flujo de xenobióticos y nanomateriales mediante un modelo de perfusión de placenta humana [15], teniendo éxito al mantener estable la irrigación durante aproximadamente 6 horas de experimento. Esto se efectuó luego de una fase de transporte de la placenta humana, que tomó alrededor de 30 minutos y una pre-fase con el circuito abierto y cerrado, cada una demoró 20 minutos respectivamente. Las dos etapas fueron indispensables antes de dar inicio con las 6 horas de perfusión.

El sistema en mención consta de dos circuitos cerrados, uno materno y otro fetal (ver figura 1.2) donde se observa que el baño María utilizado regula la temperatura a 37°C y también se mide continuamente la presión arterial en el lado fetal de la placenta. Cada circuito utilizó una bomba peristáltica con un flujo constante predeterminado y un oxigenador con diferentes concentraciones de gases [16].

En otros países se han desarrollado experimentos similares con perfusión de placentas humanas, pero utilizando un compuesto diferente, como fue en el año 1972 en la ciudad de New York en donde se utilizó antipirina, sodio y leucina para la transferencia placentaria [17].

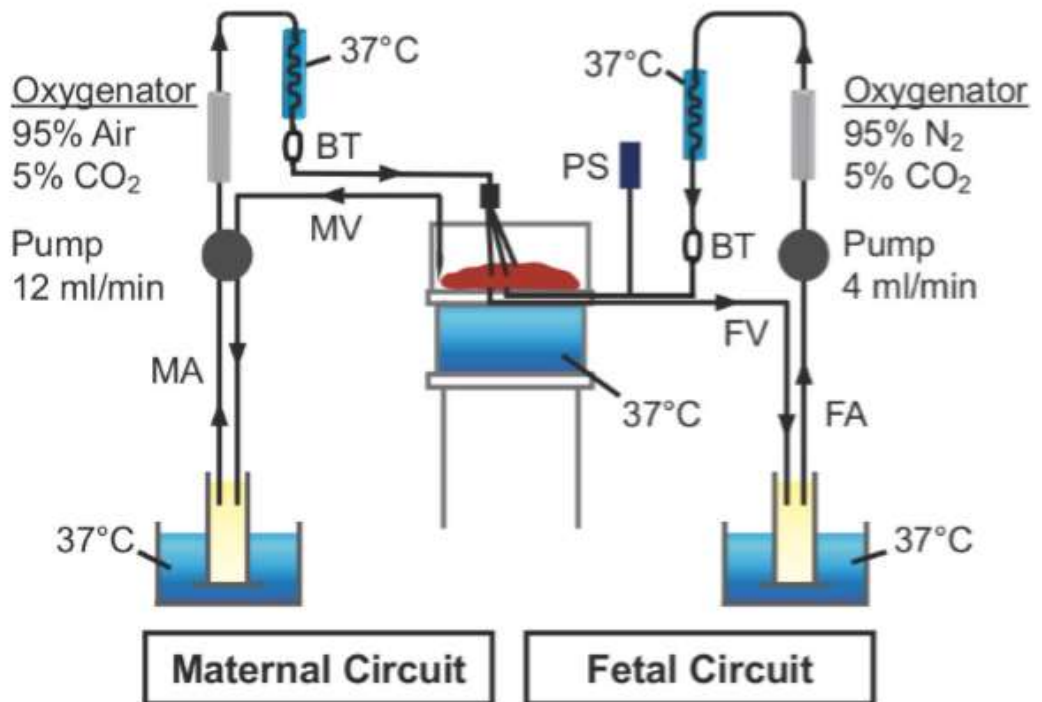


Figura 1.2 Esquema del modelo de perfusión de placenta humana [15]

Para dicho ensayo se escogió una placenta humana inmediatamente luego de un parto natural o cesaría, para así escoger sólo un cotiledón de la placenta entre 4 a 6 cm de diámetro, de preferencia con sólo una vena y arteria para realizar la canulación con los catéteres bajo el microscopio. Posteriormente se desechó el resto de placenta dejando intacto el cotiledón seleccionado para el ensayo clínico [18].

Para el experimento se utilizaron bombas de dedos que permitieron generar la adecuada circulación de los compuestos con un flujo constante establecido, estas bombas se consiguieron en Harvard Apparatus Co. ubicada en Millis, Massachusetts.

Para asegurar que no exista ninguna fuga a lo largo de la placenta se tuvo que con un monitoreo constante de la presión arterial y la velocidad del flujo tanto en la arteria como en la vena canulada del feto.

A continuación, se muestra el esquema completo de la configuración realizada en el experimento explicado anteriormente.

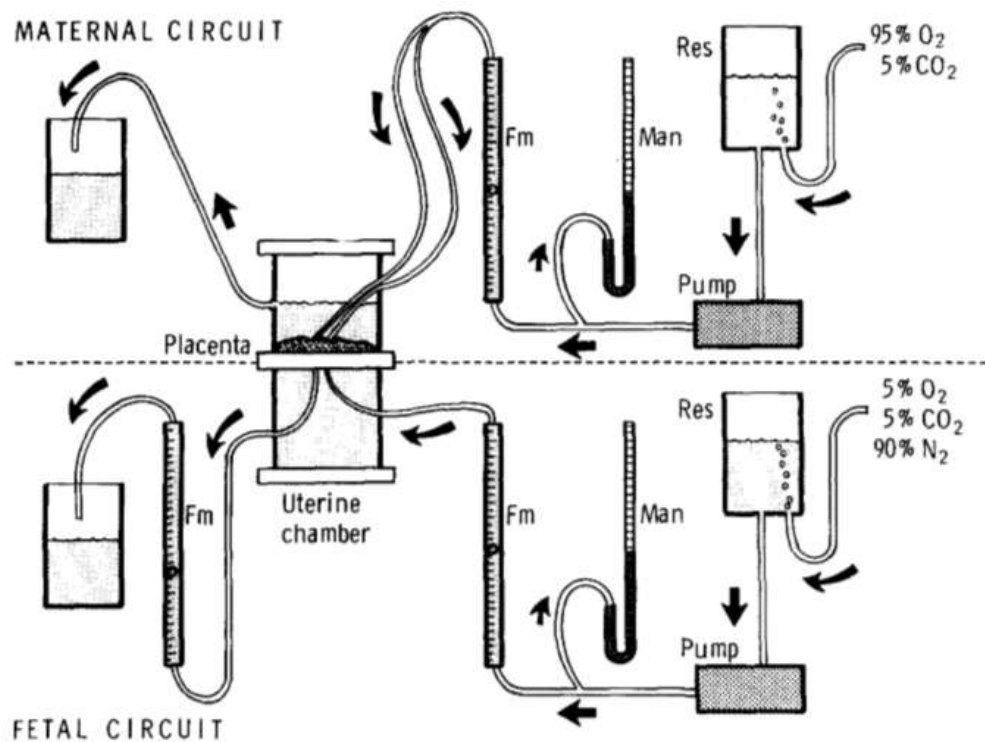


Figura 1.3 Circuito de perfusión [16]

En la Figura 1.3 se puede apreciar cómo se mantuvo separado el control de la parte materna respecto a la fetal, al igual de los compuestos que se utilizaron con diferentes porcentajes de O₂, CO₂ y N₂. Como resultado de los 22 experimentos realizados con éxito usando el circuito abierto en el lado materno y fetal, se demostró que las concentraciones en el feto fueron estables.

A finales del año 2013 se publicó un estudio para predecir la posible exposición del feto durante el embarazo hacia un compuesto utilizado ampliamente en casos de cáncer de pulmón y ovario, teniendo como objetivo principal determinar la concentración de la droga empleada para atravesar la barrera placentaria y el efecto que esta sustancia puede ocasionar en los riñones del feto [19]. Se obtuvo como resultado una exposición baja del feto ante las dosis de carboplatino que se utilizan durante las quimioterapias, concluyendo que no se necesita reducir empíricamente la dosis del medicamento en mujeres embarazadas. Durante el desarrollo de los experimentos, al igual que en otras investigaciones sobre perfusiones placentarias, utilizaron una cámara que regula la temperatura alrededor de 37°C y monitorearon constantemente

la presión con ayuda de un instrumento de World Precision Instruments, Sarasota, Florida.

En el año 2016 se dio a conocer otro ensayo realizado con el modelo de perfusión de placenta humana ex vivo, probando dos compuestos específicos en la población de China. Teniendo como principal motor del experimento el brote viral que hubo en 2009 de la influenza A/H1N1, contagiando a muchas personas alrededor de todo el mundo. Realizando un enfoque en las mujeres embarazadas que son más susceptibles a contagiarse con virus de influenza, recayendo la peor parte sobre los fetos y neonatos. La evidencia muestra un mayor riesgo de malformación congénita, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, parto prematuro y bajo peso de neonatos al nacer en mujeres embarazadas con infección por influenza [20].

CAPÍTULO 2

2. METODOLOGÍA

El proyecto se llevó a cabo en tres etapas como se detalla a continuación:

- Diseño mecánico del soporte de la placenta y la cabina con el calentador.
- Diseño electrónico del control de temperatura y monitoreo de las variables fisiológicas mediante una pantalla HMI.
- Experimento con la perfusión placentaria completa.

2.1 Diseño del soporte de la placenta y la cabina con el calentador

La base del soporte placentario fue construida con acero inoxidable que tiene la función de almacenar posibles residuos durante el desarrollo del experimento. Los anillos de perfusión fueron impresos en dental SG, un material de certificación clase 1 en biocompatibilidad y resistencia a la esterilización en autoclave. En la figura 2.1 se aprecia el diseño realizado por el área mecánica.



Figura 2.1 Diseño del soporte de la placenta

La cabina fue fabricada en plexiglass transparente para mantener un control visual del tejido durante el experimento, para el calentador se necesitaron dos partes: la base de acero inoxidable con una abertura para la resistencia térmica y una tapa perforada, también hecha en acrílico, para permitir el paso del vapor dentro de la cabina mediante convección natural. En la figura 2.2 se muestra el diseño.

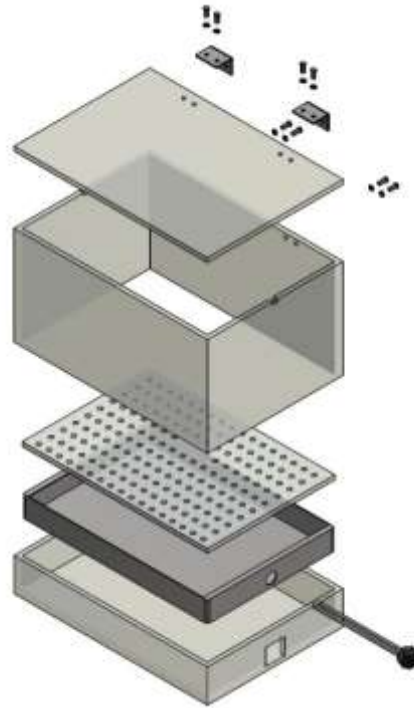


Figura 2.2 Diseño del calentador y cabina de perfusión

2.2 Diseño del control de temperatura y monitoreo de variables

2.2.1 Control de temperatura

Inicialmente el diseño planteado estaba dividido en dos partes, para regular la temperatura del ambiente diseñar un horno con convección forzada, como se observa en la figura 2.3 y para los reservorios utilizar un equipo de calentamiento tipo baño María que dispone el laboratorio de Biomedicina, ESPOL. En vista que el laboratorio no pudo facilitar el equipo mencionado, surgió la necesidad de crear un sistema de calentamiento con características similares.

Una vez cambiado el diseño del sistema se decidió integrar ambos controles en un mismo entorno, dividiendo el proceso en una etapa de precalentamiento y otra de monitoreo. En esta primera fase se lleva a la temperatura óptima el contenido de los reservorios para la perfusión, esta

regulación ocurre mientras se realiza el transporte, lavado y canulación de la placenta humana.

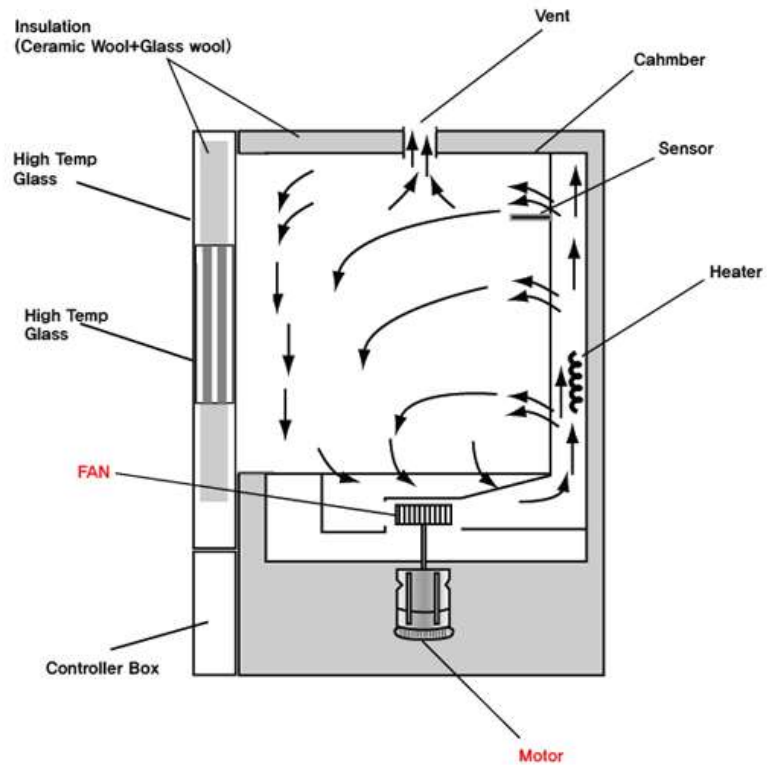


Figura 2.3 Horno de convección forzada [21]

Culminada dicha preparación del medio y cotiledón placentario se ubica dentro de la cabina los reservorios y el soporte para dar inicio con el monitoreo de las variables fisiológicas, manteniendo siempre la temperatura de los compuestos en 37°C. En la figura 2.4 se observa el bosquejo inicial de la cabina con el calentador realizado por el área mecánica.

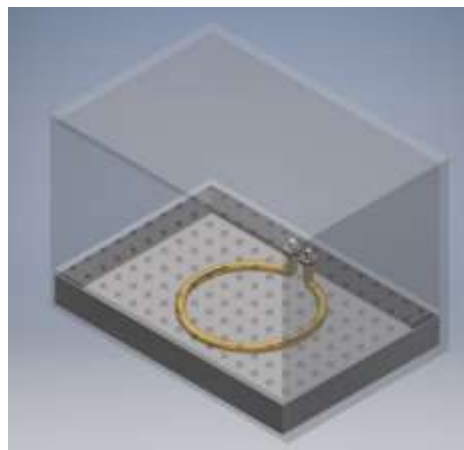


Figura 2.4 Primer diseño del calentador

Por motivo del mercado local se tuvo que cambiar la forma circular de la resistencia térmica, dibujada de color amarillo en la figura 2.4, por una resistencia tubular.

En el campo de la medicina es necesario tener el control de variables en ciertos procesos; para este proyecto de investigación se necesitó mantener una temperatura estable de 37°C en los buffers materno y fetal, al igual de conservar un ambiente en la cabina de perfusión de aproximadamente 37°C.

Por este motivo se consideró la idea de diseñar un control PID, que cuenta con tres constantes: ganancia proporcional o K_p , ganancia integral o K_i y ganancia derivativa o K_d . La correcta sintonización de estos parámetros se verá reflejada en la precisión del controlador. La parte proporcional del control actúa cuando el error es distinto de cero, la integral con un pequeño error positivo dará una acción de control creciente y con error negativo será decreciente, la derivativa permite alta sensibilidad respondiendo a la velocidad del cambio del error evitando que su magnitud se haga demasiado grande. Este tipo de controladores son recomendados para procesos con niveles escasos de ruido [22]. La Figura 2.5 muestra un diagrama general de lazo cerrado utilizado para este proyecto.

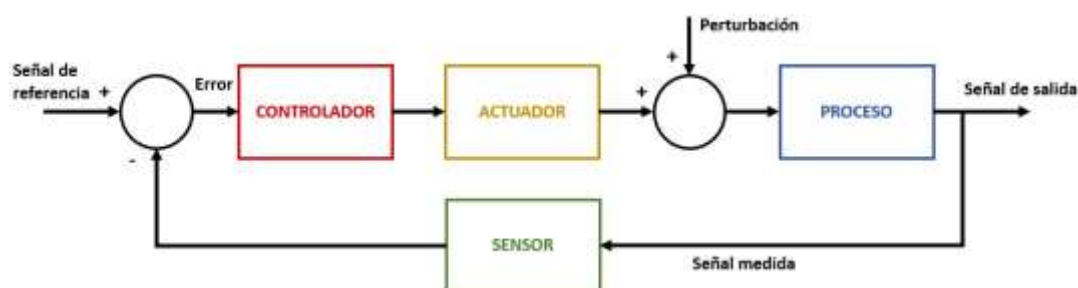


Figura 2.5 Diagrama de lazo cerrado

Dado que la planta a controlar está conformada por un sistema térmico, implica que el modelo tenga una dinámica lenta, siendo suficiente el uso de un control PI porque la principal característica de la parte derivativa del control es anticiparse al error y evitar que este aumente demasiado rápido. Como en nuestro sistema la temperatura es una variable que va creciendo o decreciendo de forma progresiva si saltos bruscos, no hay necesidad de usar la parte derivativa del controlador PID.

Una vez construido el calentador se pudo comenzar con el diseño del controlador. Las primeras pruebas fueron realizadas tomando la temperatura del compuesto de los reservorios materno y fetal como la retroalimentación del sistema, esto ocasionó que la resistencia trabaje a su máxima potencia desde el inicio para llegar al valor de referencia deseado. Dado que el sistema no posee un mecanismo de enfriamiento, con el pico más pequeño tardará demasiado tiempo en estabilizarse y solo se dispone de máximo 30 minutos para esta etapa de precalentamiento.

Debido a que las botellas de los reservorios son de material pyrex, la transferencia de calor no es inmediata, como el controlador sensa la temperatura de los compuestos y no varía de acuerdo con la potencia de la resistencia, se tiende a calentar demasiado el agua lo que ocasiona el sobrepaso del valor configurado.

Por este motivo, se decidió cambiar la ubicación del sensor y se lo ubicó en el agua del calentador. Dicho sensor es el encargado de retroalimentar al controlador con la medida real del sistema.

Para obtener la función de transferencia de la planta, se realizaron pruebas experimentales con la fase de precalentamiento, trabajando con un potencial porcentual fija de la resistencia hasta estabilizarse la temperatura. En la Tabla 2.1 se detallan los valores obtenidos en dicha prueba.

Tabla 2.1 Resultados de prueba experimental

Temperatura inicial	Temperatura final	Variación de temperatura	%PWM	Tiempo transcurrido
24.25°C	55.25°C	31°C	25%	45 minutos

La siguiente ecuación muestra la función de transferencia genérica de la planta (G), considerando que se trabajó con un sistema de primer orden.

$$G = \frac{K}{\tau s + 1} \quad (2.1)$$

La ganancia del sistema (K) está definida por:

$$K = \frac{\Delta T}{\Delta U} \quad (2.2)$$

Donde ΔT se definió como la variación de la salida, definida por la medida del sensor durante el experimento y ΔU la variación de la entrada, en este caso se estableció un 25% de la potencia en la resistencia. Reemplazando los valores en la ecuación 2.2 con $\Delta T = 31$ y $\Delta U = 25$, la ganancia queda con un valor de $K=1.24$.

Teniendo en cuenta un tiempo de 5τ para la estabilización del sistema, resolviendo la división se obtiene que $\tau = 9$ minutos, pero la unidad de esta variable está definida en segundos quedando $\tau = 540$.

Ahora reemplazando todos los resultados obtenidos, la función de transferencia del proceso queda como:

$$G = \frac{1.24}{540s+1} \quad (2.3)$$

Una vez obtenida la función de transferencia se procedió a sintonizar el controlador PI utilizando el método del Lugar Geométrico de las Raíces. En esta técnica se grafican las raíces de la ecuación característica del sistema para todos los valores de un parámetro que usualmente es la ganancia K que toma valores desde cero hasta el infinito.

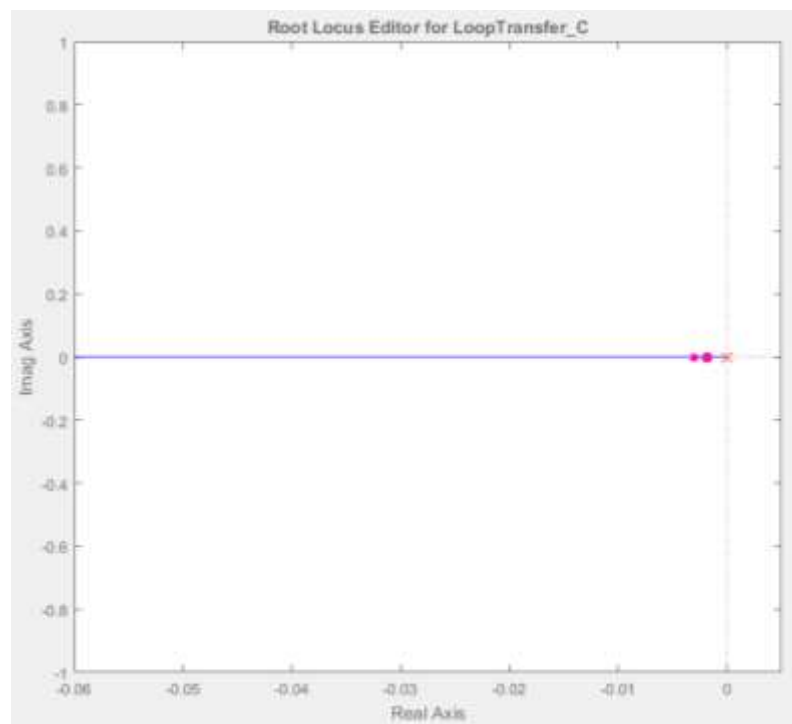


Figura 2.6 Ubicación de polos y ceros

Para obtener una buena precisión en los valores de las constantes del controlador, se utilizó el software Matlab con la herramienta Sisotool que automáticamente calcula estos parámetros moviendo la posición de los polos y ceros deseados, como se muestra en la Figura 2.6.

Mientras se iban cambiando las posiciones de los polos y ceros en la Figura 2.6 la curva de salida del controlador también se modificaba, esto se hizo hasta obtener una curva suave y que se estabilice la temperatura en un tiempo menor a 30 minutos, ya que se dispone de dicho tiempo mientras se prepara el soporte con la placenta para la perfusión completa. Finalmente se dejó un polo en el origen y un cero real, recordando que debe ser del lado negativo para asegurar la estabilidad del sistema.

En resumen, se obtuvieron las constantes para la parte proporcional e integral del controlador. El K_p igual a 1.3 y el K_i igual a 0.0024, como se puede apreciar en la Figura 2.7 la posición del cero real y el valor del K_i .

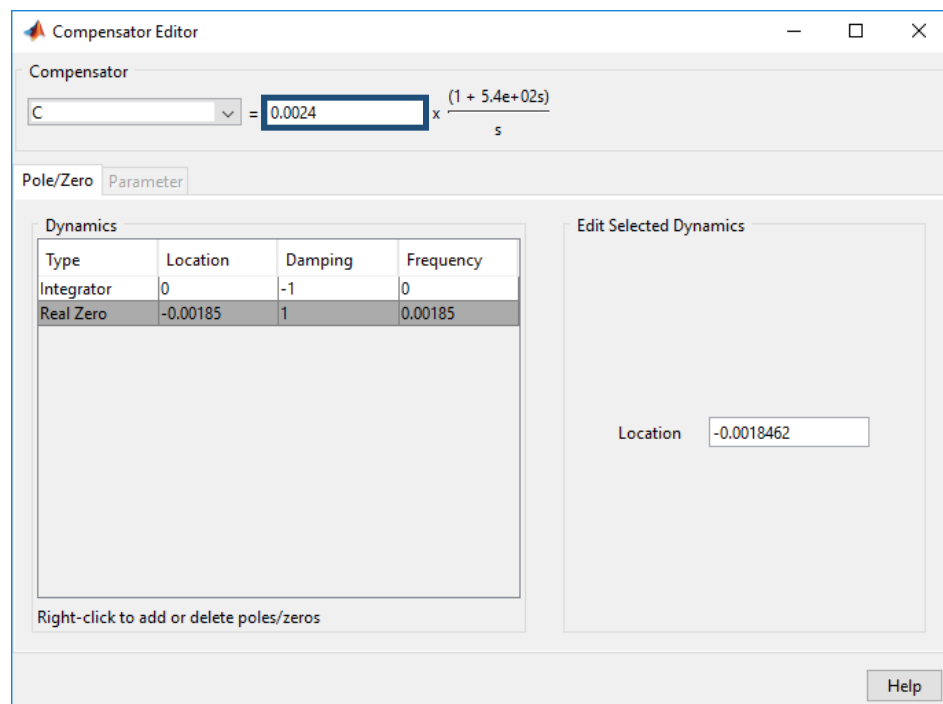


Figura 2.7 Datos del compensador

La salida del controlador PI se observa en la Figura 2.8 que logra estabilizarse antes de los 30 minutos establecidos por el área de biología, ya que este tiempo será suficiente para tener listo las demás partes para dar inicio a la perfusión placentaria. Se conoce que cerca del 85% de controladores utilizados son de este tipo [23].

Una vez calculados los parámetros adecuados para el correcto funcionamiento del controlador, se procedió a escribir la programación en la tarjeta de desarrollo. Para este proyecto se utilizó una tarjeta Arduino MEGA 2560, en donde se programó el control de temperatura y la adquisición de variables fisiológicas a medir para posteriormente mostrarlas por una pantalla HMI.

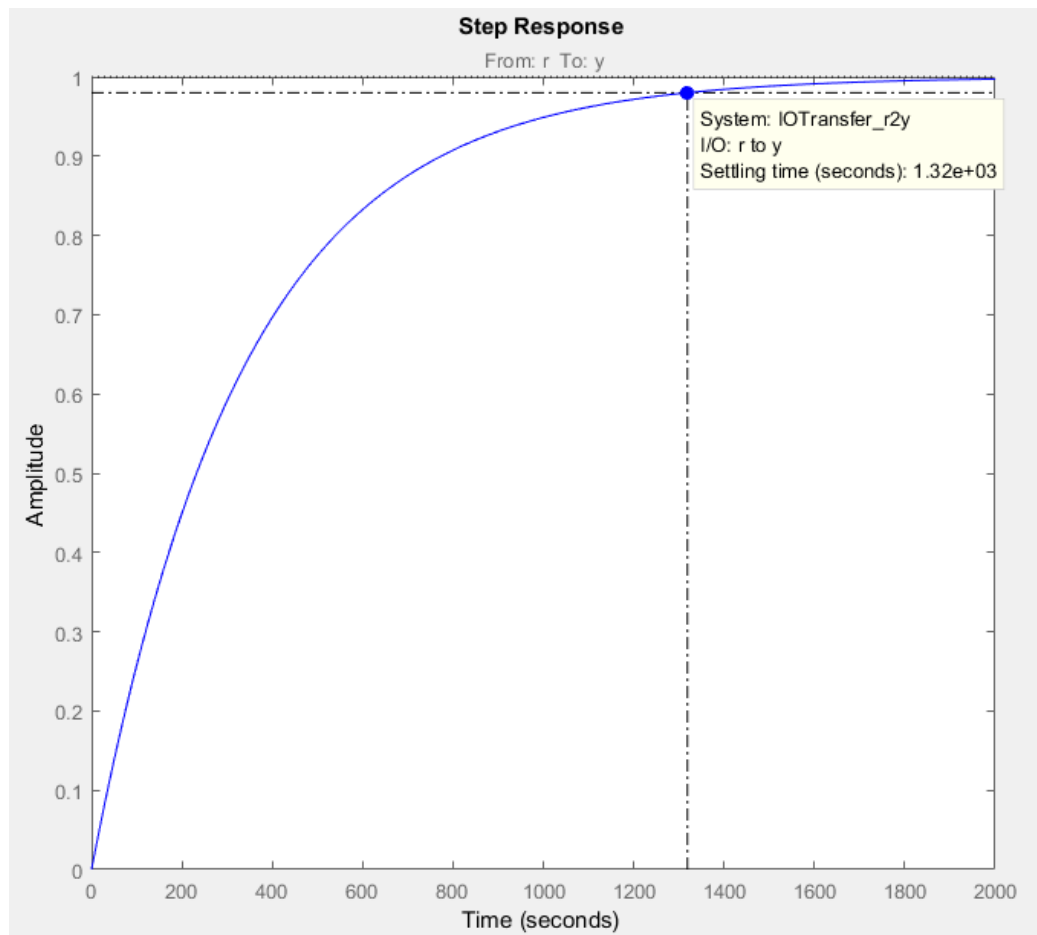


Figura 2.8 Respuesta del controlador PI

Para agilizar la programación y tener los mejores resultados posibles en el control de temperatura, se utilizó una librería de PID creada por Brett Beauregard. Internamente ya cuenta con todos los cálculos necesarios para desarrollar el ajuste en la salida de acuerdo con la medición en la entrada, en este caso dada por el sensor ubicado en el agua del calentador. Además, se debe indicar los valores de las constantes proporcional, integral y derivativa. En la Figura 2.9 se observan las librerías incluidas en la programación de la tarjeta Arduino.

```

#include <PID_v1.h>
#include <OneWire.h>
#include <DallasTemperature.h>
#include <DHT.h>
#include "Nextion.h"

```

Figura 2.9 Librerías incluidas en la programación

Debido a que el control diseñado es un PI, se debe escribir un valor de cero en la constante derivativa y los valores antes calculados en los demás parámetros como se muestra en la Figura 2.10.

```

double Setpoint, Input, Output=0.00, pwm, err; // Define Variables
double Kp=1.3, Ki=0.0024, Kd=0; // Especificación de parámetros iniciales

```

Figura 2.10 Definición de variables utilizadas en el controlador

Luego se debe especificar el valor al que se desea llegar, para esto se tuvo que poner en la variable Setpoint de la Figura 2.10 un valor de 37. Como se aprecia en la Figura 2.5 la salida del controlador va hacia un actuador, donde para esta práctica se adquirió un relé de estado sólido que permita conmutar a alta velocidad produciendo una variación gradual de la potencia en la resistencia. Este relé está conectado directamente a un pin digital PWM de la tarjeta utilizada. Seguido del actuador ingresan perturbaciones al sistema que para estas condiciones se asumieron nulas.

Cabe recalcar que para la etapa de precalentamiento el sensor que da la retroalimentación al controlador se ubicó en el agua del calentador, pero para la etapa de monitoreo se lo reubicó en la cara materna de la placenta fijada al soporte.

2.2.2 Monitoreo de variables fisiológicas

Las variables consideradas en la monitorización del proceso fueron: pH, presión arterial fetal, temperatura del ambiente de la cabina y de los reservorios utilizados. Para esta parte se utilizó una pantalla Nextion HMI de 4.3 pulgadas, donde el fabricante ha creado una librería compatible con Arduino para la comunicación mediante puertos seriales. Se diseñaron tres páginas para simplificar la manipulación del display, ya que estará en un ambiente médico donde los doctores estarán trabajando con tejidos durante el experimento y así se reduce el riesgo de cualquier tipo de contaminación.

La página inicial muestra información del nombre del equipo creado, autores y colaboradores del proyecto. La siguiente está enfocada a la etapa de precalentamiento de los medios a perfundir, aquí es únicamente necesario observar en tiempo real la temperatura de los reservorios materno y fetal. Por último, se muestran todas las variables fisiológicas indicadas anteriormente. Es importante decir que cada una de estas dos interfaces finales cuentan con un botón de estado dual, para dar inicio y fin a la lectura de los valores indicados.

Debido a que se deseaba medir temperatura de ambiente y líquidos, se tuvo la necesidad de usar dos tipos de sensores para cubrir ambas situaciones, en el primer caso descrito se utilizó un sensor de temperatura y humedad DHT22 con una precisión de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (más información disponible en Anexo A). Para la medición en líquidos se empleó el sensor DS18B20 encapsulado con una resolución configurable de 9 a 12 bits y precisión de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (ver Anexo B). El pH se obtuvo con ayuda del medidor analógico SKU: SEN0161 (ver Anexo C para más detalles). Para la presión arterial fetal se escogió el sensor MPX10DP, con un rango de medición desde 0 hasta 10 kPa (ver Anexo D), se tuvo presente que el valor a monitorear debía ser 70 mmHg que equivale a 9.33 kPa aproximadamente.

En la Figura 2.9 se encuentran las librerías utilizadas para los sensores de temperatura, *OneWire* y *DallasTemperature* fueron utilizados en la medición de líquidos mientras que *DHT* para el ambiente. Para ambos casos se tuvo que crear objetos en la programación, como se observa en la Figura 2.11, definiendo los pines utilizados de la tarjeta Arduino con cada sensor. En el equipo se utilizaron tres sensores encapsulados, pero como la librería permite trabajar con un bus de datos para la comunicación fue suficiente utilizar un pin digital de la tarjeta.

```
OneWire ourWire(pinData);           //Pin como bus para comunicación
DallasTemperature sensors(&ourWire); //Se instancia la librería
DHT dht(DHTPIN, DHTTYPE);
```

Figura 2.11 Creación de objetos para sensores de temperatura

Posteriormente se da inicio a dichas librerías con las líneas de código mostradas en la Figura 2.12, además se definió la resolución máxima que permite el sensor para una mejor lectura de la temperatura en líquidos.

```

sensors.begin();           //Inicio de librerías
sensors.setResolution(12); //Resolución de 12 bits
dht.begin();
numberOfDevices = sensors.getDeviceCount();

```

Figura 2.12 Inicio de librerías

Dado que se trabajó con un bus de datos para la medición de temperatura en líquidos, fue indispensable conocer la única dirección de cada sensor, por este motivo se utilizó el código presentado en la Figura 2.13, que permite obtener la dirección de cada uno automáticamente para luego mostrar el valor medido.

```

sensors.requestTemperatures();
for (int i=0; i<numberOfDevices; i++)
{
    if(sensors.getAddress(tempDeviceAddress,i))
    {
        printTemperature(tempDeviceAddress,i);
    }
}

```

Figura 2.13 Obtención de direcciones para cada sensor

Para obtener la temperatura del ambiente simplemente fue necesario utilizar la instrucción que se observa en la Figura 2.14.

```

//Medición temperatura ambiente
float t=dht.readTemperature();

```

Figura 2.14 Lectura de temperatura ambiente

En el caso de la medición de pH y presión arterial, al ser sensores que entregan señales analógicas, se tuvo que realizar una calibración previa a usarlo. Para la calibración del primer caso se utilizaron compuestos con valores de pH conocidos, tal como lo recomienda el fabricante. Como se observa en la Figura 2.15 se utilizaron sustancias con pH de 4, 7 y 10.



Figura 2.15 Calibración del sensor de pH

Una vez hecha la calibración se establecen los valores de compensación para cada sensor, como muestra la Figura 2.16.

```
#define pHsensor1 A0           //Entrada analógica 0 del Arduino
#define Offset1 0.11          //Compensar desviación
#define pHsensor2 A1           //Entrada analógica 1 del Arduino
#define Offset2 0.11          //Compensar desviación
```

Figura 2.16 Valores de compensación

Para lograr tener mediciones más precisas, se utilizó una función que realiza un promedio cada 5 lecturas y luego se convierte en voltaje para finalmente mostrar el valor de pH (ver Figura 2.17).

```
pHArray1[pHArrayIndex++]=analogRead(pHsensor1);
pHArray2[pHArrayIndex++]=analogRead(pHsensor2);
if(pHArrayIndex==ArrayLenth1)pHArrayIndex=0;
voltage1 = avergearray(pHArray1, ArrayLenth1)*5.0/1023;
pHValue1 = 3.5*voltage1+Offset1;
voltage2 = avergearray(pHArray2, ArrayLenth2)*5.0/1023;
pHValue2 = 3.5*voltage2+Offset2;
```

Figura 2.17 Medición de pH

Por otro lado, en el caso del sensor de la presión arterial se tuvo que configurar el valor del voltaje de referencia interno de la tarjeta para obtener mediciones correctas, esto se logró con la instrucción de la Figura 2.18.

```
analogReference (INTERNAL1V1);
```

Figura 2.18 Configuración voltaje de referencia interno

Una vez obtenidas las lecturas de todas las variables fisiológicas consideradas en el proyecto, se muestran mediante la pantalla táctil los valores en tiempo real. Para hacer esto posible se utilizó una librería proporciona por el fabricante, esta se observa en la Figura 2.9. Creando objetos de texto para cada variable y vinculándolos con las configuraciones de la pantalla (ver Figura 2.19).

```
NexText t1 = NexText(1, 9, "t1");
NexText t2 = NexText(1, 10, "t2");
NexText amb = NexText(2, 15, "t00");
NexText m1t = NexText(2, 16, "t11");
NexText m2t = NexText(2, 17, "t12");
NexText amt = NexText(2, 21, "t19");
NexText m1ph = NexText(2, 19, "t17");
NexText m2ph = NexText(2, 20, "t18");
NexDSButton bt0 = NexDSButton(1, 8, "bt0");
NexDSButton bt1 = NexDSButton(2, 24, "bt1");
```

Figura 2.19 Creación de objetos para la pantalla

En el caso de los botones duales, se utilizaron estos objetos en el desarrollo de la interfaz gráfica. Además de agregarlos a la lista de eventos en el código para actualizar el estado de cada uno (ver Figura 2.20).

```
NexTouch *nex_Listen_List[] =
{&bt0,
 &bt1,
 NULL};
```

Figura 2.20 Lista de eventos

El fabricante facilita un editor para la programación de la parte gráfica de estas pantallas HMI. Una vez escogido el modelo adquirido, se pueden agregar objetos donde cada uno cuenta con su propia identificación para poder relacionarla con la programación escrita en la tarjeta Arduino (ver Figura 2.21 y Figura 2.20).



Figura 2.21 Identificación de objetos

Finalmente, la configuración del esquema general desarrollado en este proyecto se muestra en la Figura 2.22.

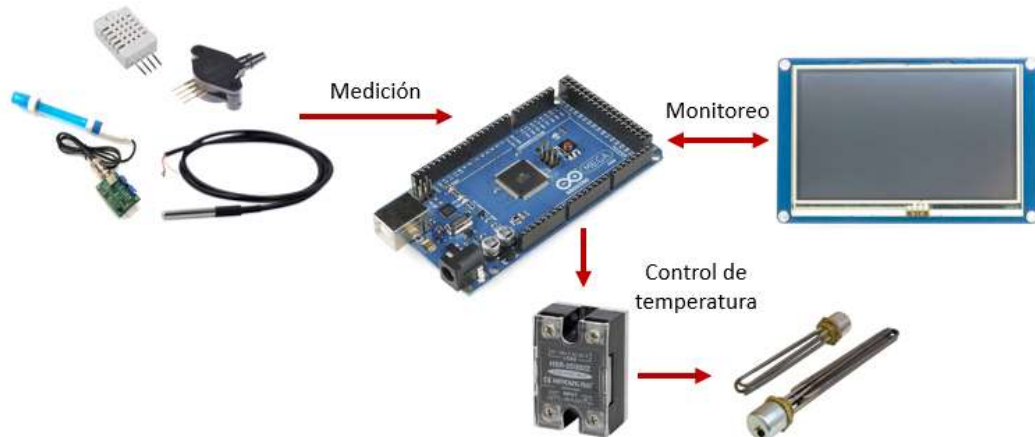


Figura 2.22 Esquema general

2.3 Pruebas de perfusiones placentarias

Antes de realizar una perfusión, se siguió un procedimiento dividido en cuatro etapas como se detalla a continuación:

2.3.1 Obtención y transporte de placentas

En esta etapa se dispone alrededor de 30 minutos para dejar lista la placenta con la siguiente fase. Los primeros 10 minutos fueron para transportar dicha placenta hacia el lugar donde se hará el experimento, en donde se pesó e inspeccionó para confirmar la integridad de esta. En los 20 minutos restantes se enjuagó e inyectó el buffer por las dos arterias del cordón umbilical con el objetivo de evitar la formación de coágulos y aclarar las vías de circulación.

2.3.2 Aislamiento y canulación de cotiledones

La canulación es una fase crítica en este proyecto, por lo que se dejó en manos de los ginecólogos que laboran en el Hospital de la Mujer la canulación de los cotiledones placentarios. En donde primero se procedió con la introducción de un catéter en una arteria y se ajustó con doble nudo. De la misma forma se procedió con la vena del cotiledón.

2.3.3 Pre-Perfusión

El circuito materno se estableció con un flujo constante, conectado al sistema de oxigenación artificial mediante cuatro cánulas de infusión. Posteriormente en la fase de lavado, las bombas de infusión fueron configuradas con un flujo de 240 ml/h para el lado fetal y 720 ml/h en el lado materno, manteniendo una circulación continua de los medios. Durante 20 minutos en ambos circuitos se desechó el fluido de las vías venosas.

2.3.4 Perfusión placentaria

La perfusión del compuesto a medir debe tener una duración de al menos 3 horas para comprobar la correcta transferencia desde el lado materna al lado fetal del cotiledón placentario.

La configuración final de todo el sistema se aprecia en la Figura 2.23 que incluye la instrumentación prestada por el Hospital de la Mujer, este es el caso para las bombas peristálticas. Una para el lado materno y otra para el lado fetal del cotiledón.

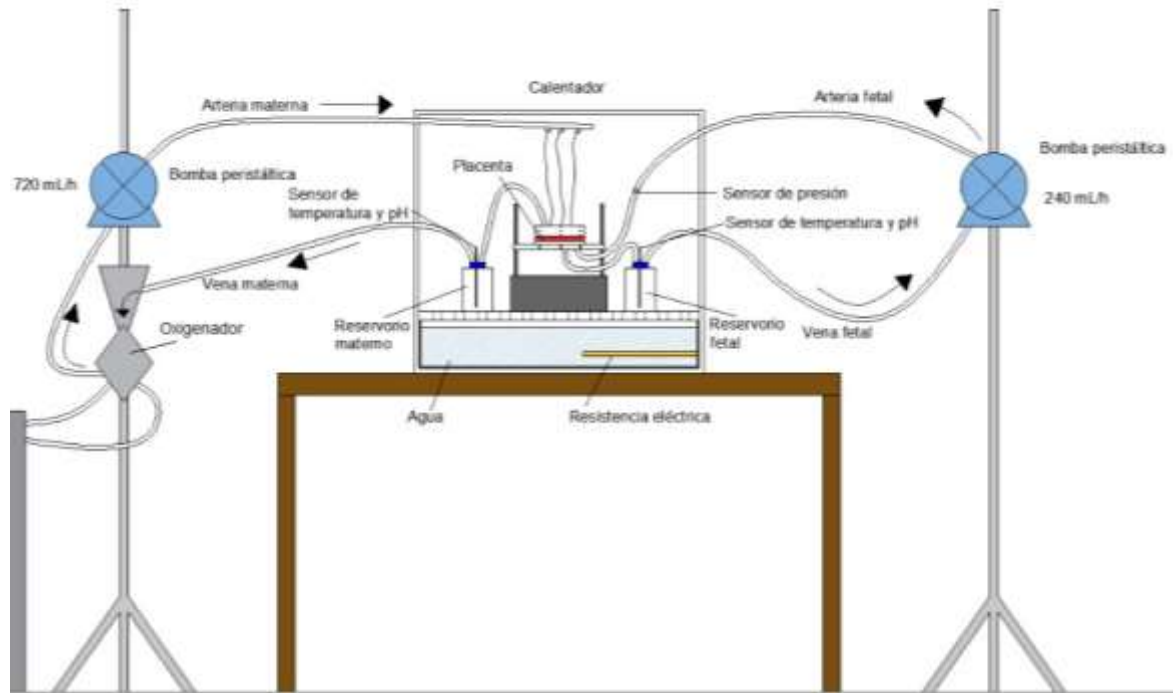


Figura 2.23 Propuesta de la configuración completa del sistema

CAPÍTULO 3

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

En este capítulo se explicarán los resultados parciales y totales obtenidos durante el desarrollo de este proyecto, además se detallarán los costos por cada área.

3.1 Análisis de resultados

3.1.1 Resultados parciales

En las primeras pruebas realizadas se logró determinar la efectividad de los diseños preliminares del soporte placentario. Debido a la complicación de conseguir las placentas humanas en las primeras semanas, se tuvo que trabajar con riñones de cerdo, adecuándolos al tamaño del soporte para verificar la correcta funcionalidad de este. Cabe recalcar que, para comenzar con el diseño del calentador y posteriormente las pruebas de este, es primordial tener listo el soporte con todas las correcciones necesarias, garantizando así el completo sellado del cotiledón seleccionado evitando fugas durante la perfusión (ver Figura 3.1).



Figura 3.1 Pruebas del soporte placentario

De esta forma se pudo comprobar si había fugas alrededor del anillo de perfusión o también si la canulación fue realizada con éxito. Como se muestra en la al inyectar el compuesto de color azul a presión, por el lado materno de la placenta se me la salida, con algunas fugas debido a que no se trabajó con placenta en ese momento.

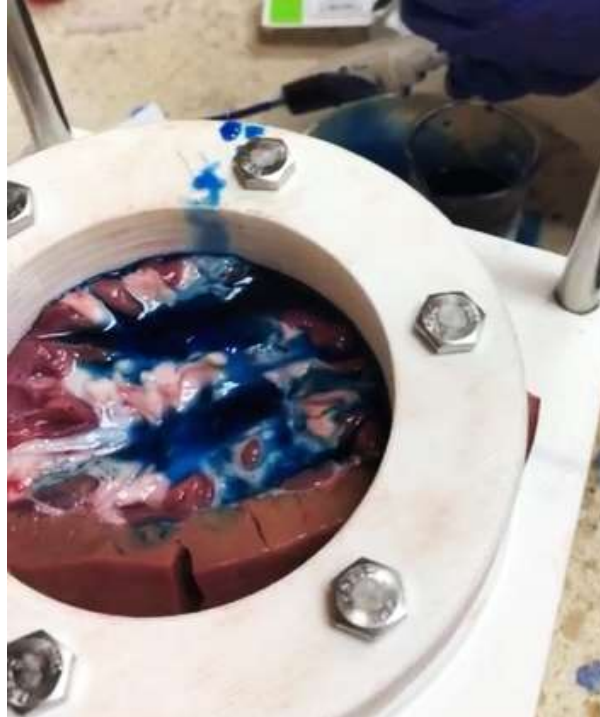


Figura 3.2 Prueba para observar fugas

Las primeras pruebas con placenta humana fueron desarrolladas en las instalaciones del Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson, para comprobar el correcto tamaño del anillo de perfusión como también de los tornillos para fijar la placenta al soporte (ver Figura 3.3).



Figura 3.3 Primera prueba con placenta humana

Las pruebas siguientes fueron para adquirir habilidad en el proceso de canulación, ya que se conoce esta fase como la más crítica en el experimento. Además de validar la posible ubicación de los sensores en el equipo y verificar si se cuenta con el espacio suficiente para conectar las vías insertadas del cotiledón con los reservorios y el oxigenador. En la Figura 3.4 se puede apreciar el proceso de canulación en las venas y arterias por el lado fetal del cotiledón placentario.



Figura 3.4 Prueba de canulación

Una vez hechas las mejoras en el diseño del anillo de perfusión con ayuda de algunas pruebas de canulación, se trabajó con el calentador y la cabina del sistema. Para el calentador se desarrolló un control de temperatura con el fin de mantener la temperatura idónea en los compuestos de los reservorios, esto para la fase de precalentamiento.

Luego con el sistema cerrado y el soporte de placenta dentro, se realizaron pruebas para ver el nivel de empañamiento en la cabina, dado que es importante evitar que se alcance la punto de rocío. Esta es la temperatura más baja donde comienza a condensarse el vapor de agua presente en el aire produciendo rocío o gotas en las superficies [24]. La Figura 3.5 muestra el resultado final de la prueba que demoró alrededor de 30 minutos.

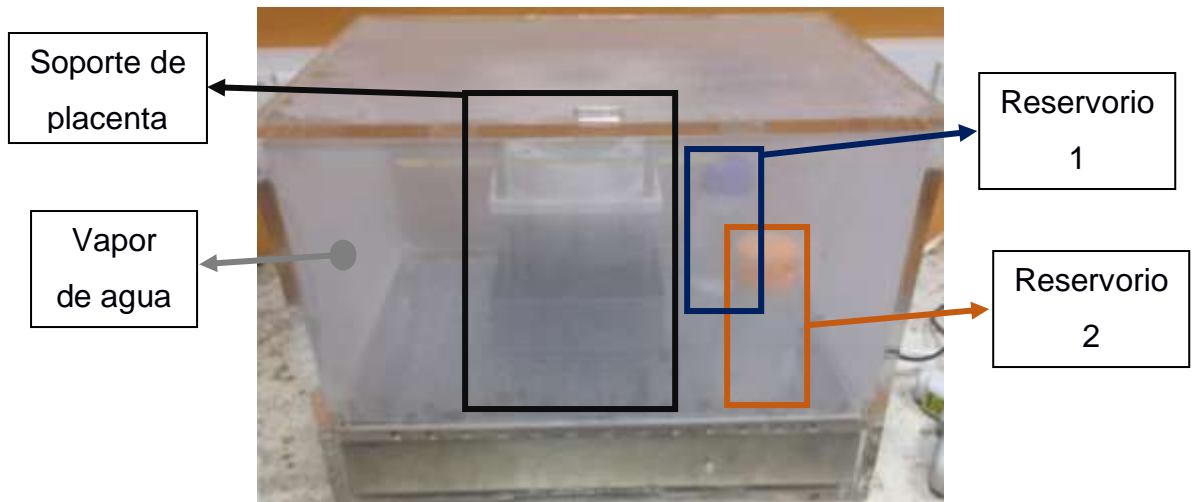


Figura 3.5 Prueba del empañamiento en la cabina

3.1.2 Resultados finales

El control de temperatura diseñado fue un Proporcional Integral que mantiene la temperatura en 37°C según la programación establecida. En la Figura 3.6 se muestra el diagrama completo del sistema considerando una temperatura inicial de 25°C.

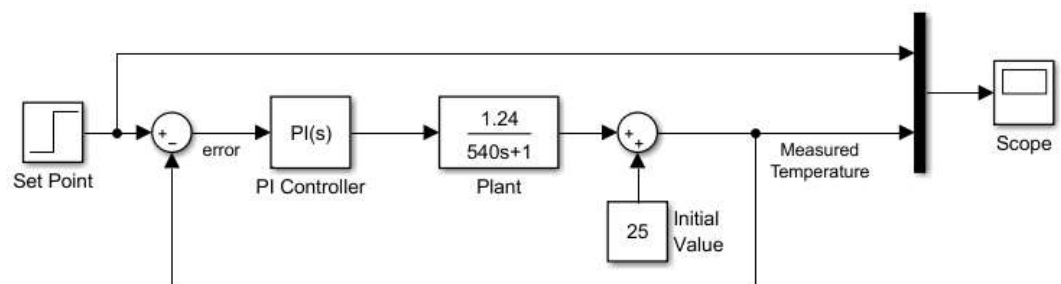


Figura 3.6 Diagrama de control

La comparación entre el valor deseado y la señal de la planta con el control PI funcionando se puede apreciar en la Figura 3.7. Como se observa en la gráfica, el sistema respeta el primer orden de la planta, formada exclusivamente por una resistencia térmica de 2000 W y alrededor de 7 litros de agua depositados en el calentador.

Para este proceso la incorporación de perturbaciones al sistema fueron consideradas nulas ya que este se encontrará en una cabina cerrada, lo único que podría alterar el comportamiento de las variables de control es si existiera la necesidad de abrir la cabina por algún problema de fuga o daño en el tejido. En estos casos, se detendrá el proceso para solucionar el posible problema mencionado y dar comienzo a un nuevo experimento.

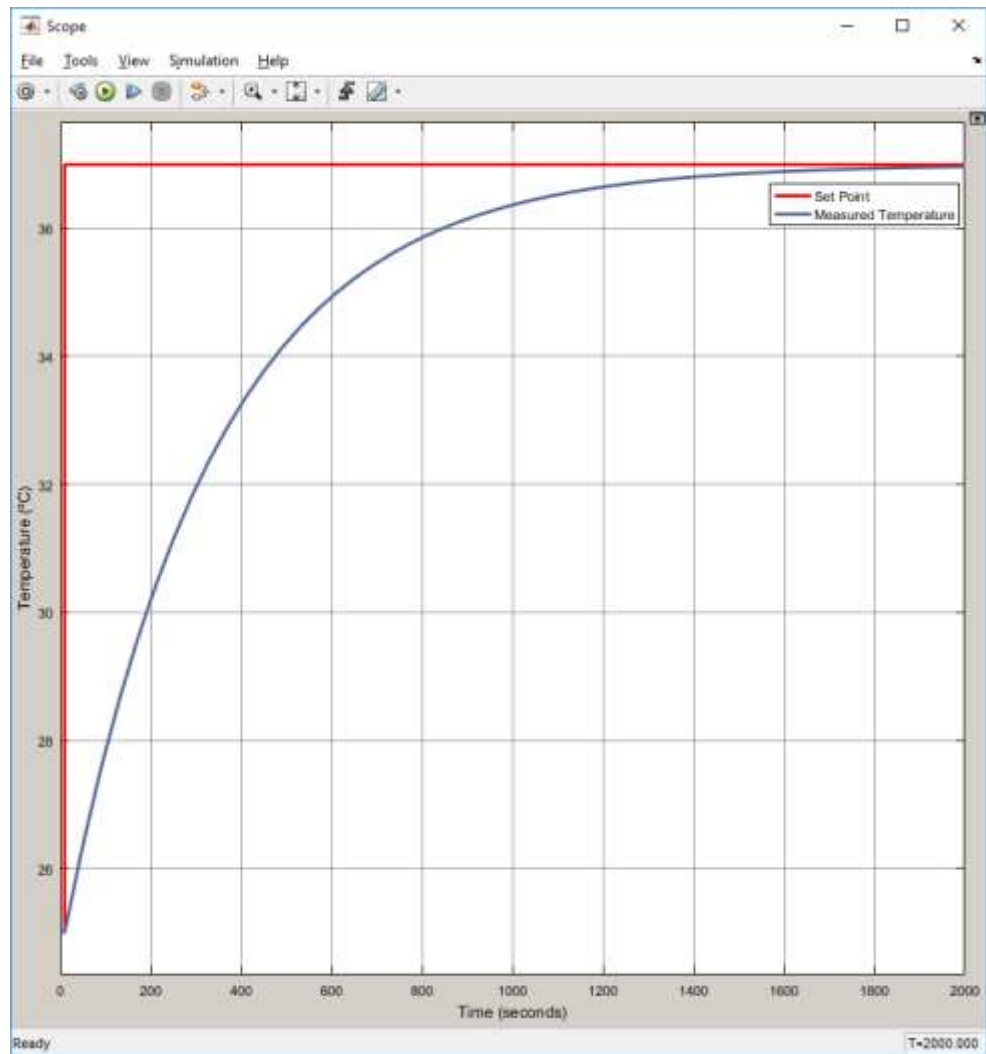


Figura 3.7 Respuesta del control de temperatura

Con esta consideración, la regulación del control se ubicó en un rango de 25 a 30 minutos, cumpliendo estar dentro del límite requerido, que fue definido por el área de biología. Este rango de estabilización puede evitarse si se logra tener la temperatura inicial de los reservorios constante.

De esta manera se pudo observar en tiempo real la variación en las mediciones de las variables fisiológicas escogidas para dar seguimiento durante el experimento de perfusión. Con una interfaz netamente informativa asegurando que se cuenta con las condiciones óptimas para continuar con el proceso.

En la Figura 3.8 se observan las páginas diseñadas para todo el proceso de perfusión placentaria. En las fases de precalentamiento y monitoreo se tiene que presionar el botón previo al inicio de cada etapa. Caso contrario no se visualizará el sensando de cada variable mostrada.



Figura 3.8a Pantalla inicial



Figura 3.9b Página de precalentamiento



Figura 3.10c Página de monitoreo

Las últimas pruebas desarrolladas con todo el equipo se observan en la **Error! Reference source not found.**, con ambos reservorios ubicados en las posiciones correctas para llevar el compuesto que almacenan a una temperatura de 37°C. En la **Error! Reference source not found.b** se muestra la disposición de los equipos e instrumentos dentro de la cabina. Inicialmente la cámara empezó sin empañamiento, pero luego de unos segundos cerrada la tapa superior que posee el equipo, este se empañó rápidamente, pero permitiendo observar dentro del mismo cualquier tipo de deterioro o daño en el tejido.



Figura 3.11a Etapa de precalentamiento



Figura 3.12b Etapa de monitoreo

Para la prueba final se logró trabajar con el sistema completo (Figura 3.13) regulando y monitoreando las variables fisiológicas del cotiledón, como también se mantuvo el flujo materno y fetal a las velocidades requeridas. Sin embargo, debido a complicaciones por parte de la placenta con la que se trabajó, no se pudo realizar el seguimiento continuo durante las horas necesarias. Por lo que se realizarán futuras pruebas.

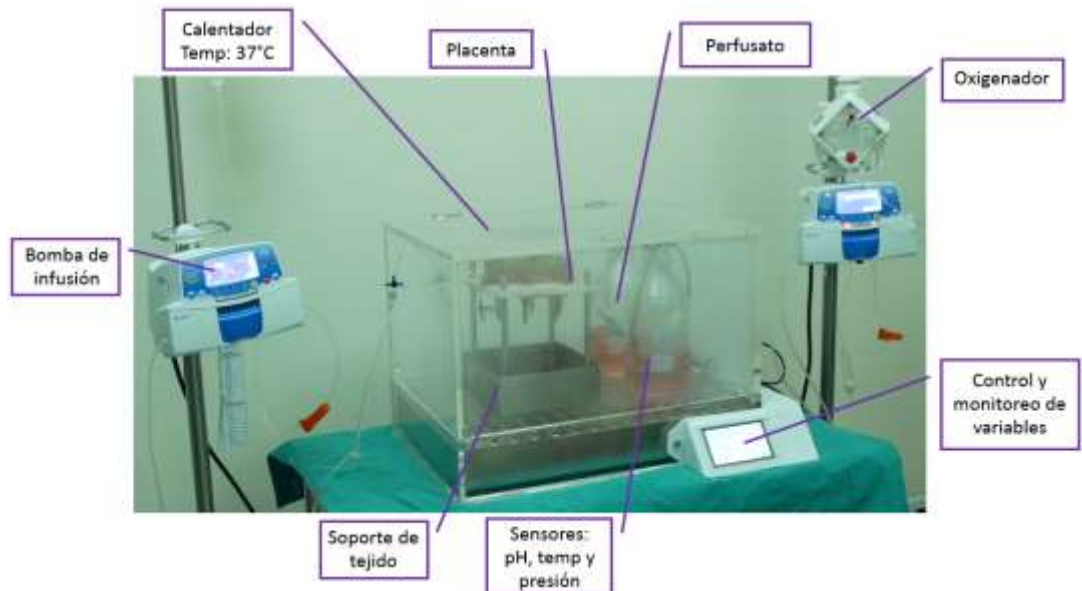


Figura 3.13 Configuración completa del sistema

3.2 Detalle de costos

El siguiente proyecto constó de tres áreas para ser desarrollado: área mecánica, electrónica y de biología. En donde cada una necesitó diversos materiales, ya sean para la construcción total del equipo como también para realizar las perfusiones placentarias con éxito. Cabe mencionar que, adicionalmente se utilizaron equipos dispuestos por el Hospital de la Mujer para el desarrollo de las pruebas preliminares, aunque se busca en un futuro contar con toda la instrumentaria necesaria para de esta forma hacer el prototipo totalmente portable. A continuación, se detallan los costos por cada área de trabajo.

3.2.1 Área mecánica

Tabla 3.1 Listado de precios para diseño de estructuras

Materia prima / Insumo	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Plancha de acrílico macizo (10 mm)	12	\$265.00	\$132.50

Plancha de acero inoxidable AISI 304 (3 mm)	¼	\$350.00	\$87.50
Varillas de acero inoxidable AISI 304 (10 mm diámetro y 200 longitud)	4	\$2.50	\$10.00
Resistencia eléctrica 2000 W	1	\$40.00	\$40.00
Litro de resina Dental SG	½	\$660.00	\$330.00
Perno M6	6	\$0.50	\$3.00
Tuerca mariposa M6	6	\$0.25	\$1.50
TOTAL			\$604.50

3.2.2 Área electrónica

Tabla 3.2 Listado de precios para diseño del control y monitoreo

Descripción	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Sensor de temperatura DS18B20 encapsulado	3 unidades	\$6.00	\$18.00
Sensor de temperatura y humedad DHT22	1 unidades	\$8.50	\$8.50
Sensor de pH SKU: SEN0161	2 unidades	\$55.00	\$110.00
Sensor de presión MPX10DP	1 unidad	\$13.50	\$13.50
Controlador Arduino MEGA 2560	1 unidad	\$60.00	\$60.00
Pantalla HMI Nextion 4.3"	1 unidad	\$69.50	\$69.50
Relé de estado sólido HSR-2D202Z	1 unidad	\$25.00	\$25.00
TOTAL			\$304.50

3.2.3 Área de biología

Tabla 3.3 Costos de sustancias e insumos necesarios para el experimento de perfusión placentaria

Descripción	Cantidad	Costo / Unidad	Costo final
DMEM (Gibco)	0,75 L	\$475,00 /10L	\$35,63 *
Heparina solución	2 unidades	\$5,77 / 5000 UI* 5mL	\$11,54
Solución de Penicilina-Streptomicina	0,195 ml	\$36,43 / 100 ml	\$0,07
Solución Balanceada de Earle's	400	\$25,12 / 100 ml	\$301,48 *
L-Glutamina	0,75 g	\$97,68 / 100 g	\$7,63*
Albúmina de Suero Bovino	21 g	\$101,64 / 10 g	\$213,44
Equipo de infusión Volumat	2 unidades	\$5,32 / 1 Unidad	\$ 10,64
Sutura de seda 2.0	2 unidades	\$1,34 / 1 kit	\$ 2,68
Sondas Nelaton #6	2 unidades	\$0,70 / 1 Unidad	\$1,4
Sondas Nelaton #10	1 unidad	\$0,70/ 1 Unidad	\$1,4
Catéter #18	1 unidad	0,54/ 1 Unidad	\$0,54
Catéter #24	2 unidades	0,55/ 1 Unidad	\$1,1
Consumo energético	12	\$0,09 / 1kWh	\$1,12
TOTAL			\$540.38

*Los productos marcados no fueron adquiridos para el presente proyecto. Los precios fueron estimados usando como referencia cotizaciones de proveedores locales.

Teniendo en cuenta que es un proyecto de investigación, cada una de las áreas mencionadas trabajó sin fines de lucro. Únicamente buscando una alternativa de prevención o solución contra las enfermedades producidas por el Zika en los fetos.

CAPÍTULO 4

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Considerando que se debían mantener las condiciones ambientales óptimas de la cabina y al mismo tiempo del medio utilizado en la perfusión, hubo la necesidad de escoger la variable más representativa para la retroalimentación del controlador, esta fue la temperatura del compuesto de los dos reservorios. De esta forma se logró controlar con éxito esta variable, manteniéndola a 37°C aproximadamente, tanto en la etapa de precalentamiento como también en la etapa de monitoreo. Esto se debe a que el sistema posee solamente una fuente de calor y se encuentra todo en un mismo entorno cerrado, ocasionando que al momento de aumentar o disminuir la potencia de la resistencia del soporte, se cambien las condiciones del ambiente de la cabina, así como la temperatura de los líquidos en los reservorios materno y fetal. El control tuvo lugar con un tiempo de estabilización alrededor de los 28 minutos en la etapa de precalentamiento, periodo en el cual existe la mayor diferencia entre la temperatura inicial y la deseada.

La monitorización de las variables es una etapa de suma importancia, por lo que se desarrolló una interfaz gráfica informativa con ayuda de una pantalla HMI para tener un seguimiento en tiempo real de los parámetros comprendidos en la perfusión placentaria. Se diseñaron tres páginas, de las cuales las dos últimas son para la etapa de precalentamiento y la de monitoreo, respectivamente. Cada una de estas páginas mencionadas cuenta con un botón que permite dar inicio y fin a la lectura de los valores adquiridos por diferentes sensores ubicados en el sistema. En el caso del pH y la presión arterial que no cuentan con un sistema automático de regulación, si existe alguna variación no deseada en la medición, el personal que se encuentre desarrollando el experimento deberá hacer las correcciones de forma manual. Ajustando los valores hasta tener un pH entre 7.3 y 7.4, de igual manera con la presión arterial revisando que no exceda los 70 mmHg. Para establecer la comunicación entre la pantalla y la tarjeta de desarrollo, se utilizó un puerto serial de dicha tarjeta para la depuración de información y otro para la comunicación entre ambas partes.

El prototipo servirá como un primer acercamiento para realizar investigaciones en el tema referente a la evaluación de la transferencia de nanoanticuerpos en una placenta humana, con esto se pretende que en un futuro el proyecto sea escalable para buscar una posible solución ante la infección del virus Zika que afecta a los fetos, en colaboración con el Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson. Con estos hechos se concluye que si es posible trabajar en conjunto y de forma exitosa la parte académica con la investigativa, tratando problemas reales y actuales de la medicina nacional e internacional.

Recomendaciones

El único control aplicado en este proyecto es para la variable de temperatura, pero en el caso del pH y la presión arterial tan sólo se monitorean sus valores. Cuando existe una variación en dichas mediciones se hace una corrección de forma manual, específicamente para el pH, si la lectura se eleva se tendrá que agregar una sustancia ácida para regularlo y por el otro lado, si llega a bajar se agregará un compuesto básico con el objetivo de mantenerla en el rango ya antes mencionado. Toda esta regulación ya fue realizada en un proyecto de materia integradora de la FIEC-ESPOL [25] [26], esta normalización del pH fue hecha de forma automática con un sistema completo. En donde se podría buscar la forma de acoplar ese trabajo a este proyecto, ayudando a tener una mayor eficiencia con un control multivariable para la temperatura y pH.

Durante el calentamiento de los recipientes utilizados en la perfusión puede aparecer una variación en la medida de uno respecto del otro, esto sucede porque la temperatura en el baño María no es totalmente uniforme. Con el objetivo de solucionar este inconveniente y crear una homogenización del calor en el agua durante la fase de precalentamiento con los reservorios materno y fetal, sería necesario utilizar un mezclador que permite circular el agua por toda la base del calentador. Adicionalmente colocar unas divisiones que haga la forma de un camino interno bordeando todas las paredes y se ubique el mezclador en un extremo, donde únicamente el sentido de giro de las hélices indicará cual será el recorrido del agua, manteniendo una baja velocidad constante en todo momento. Esto ayudaría que el control de temperatura sea más preciso, puesto que la medición sería más exacta para ambos reservorios

Si se busca reducir el tiempo de estabilización de la temperatura existen formas de lograrlo, teniendo claro que si se genera un mayor contacto de la única fuente de calor, para este caso la resistencia térmica, con el agua contenida en el calentador se llegará a la temperatura deseada en un menor tiempo. Esto se puede lograr utilizando un disipador, aumentando así el área de calentamiento del agua. Aprovechando que la base del calentador fue hecha de acero inoxidable y este es un buen conductor de calor, otra forma de reducir el tiempo para llevar la temperatura al valor configurado sería haciendo una conexión directa entre la resistencia térmica y dicha base de acero, abarcando una mayor área de contacto con el agua. Para este caso en particular se debería tener en cuenta las protecciones necesarias, tanto por seguridad como también en la preservación del material que contiene el calentador, en este proyecto se utilizó acrílico transparente de 7 mm de espesor.

El empañamiento de la cabina es un detalle donde se puede tener mejores consideraciones para evitar problemas a futuro. Una mejora que se le puede hacer al diseño de la tapa es agregándole una inclinación desde el centro hacia los costados, con esto se asegura que en el caso fortuito de llegar la temperatura al punto de rocío, las gotas generadas caigan por los costados y no directamente al tejido en estudio. De esta forma se evitarán posibles contaminaciones y en el peor de los casos, perjudicar todo el experimento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Acerca del virus del Zika [Online]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/es/about/index.html>. Visitada el: 18-08-2018.
- [2] Infosalus, Desarrollan una vacuna experimental contra el virus del Zika que es muy eficaz en ratones [Online]. Disponible en: http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-desarrollan-vacuna-experimental-contra-virus-zika-eficaz-ratones-20180807161332.html?_ga=2.219309914.272710253.1537317358-1310346626.1537317358. Visitada el: 08-09-2018.
- [3] Organización Panamericana de la Salud. Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 25 de agosto de 2017 [Online]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599%3ARegional-zika-epidemiological-update-americas&catid=8424%3Acontents&Itemid=41691&lang=es. Visitada el: 01-06-2018.
- [4] Centros para el Control y Protección de Enfermedades. Virus del Zika – Embarazo [Online]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/zika/pregnancy/index.html>. Visitada el: 01-06-2018.
- [5] Cao, B., Parnell, L. A., Diamond, M. S., & Mysorekar, I. U., “Inhibition of autophagy limits vertical transmission of Zika virus in pregnant mice,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 214, no. 8, pp. 2303-2313, Julio, 2017.
- [6] Michelle P. Papa, Lana M. Meuren, Sharton V. A. Coelho, Carolina G. de Oliveira Lucas, Yasmin M. Mustafá, Flavio Lemos Matassoli, Paola P. Silveira, Paula S. Frost, Paula Pezzuto, Milene R. Ribeiro, Amilcar Tanuri, Mauricio L. Nogueira, Loraine Campanati, Marcelo T. Bozza, Heitor A. Paula Neto, Pedro M. Pimentel-Coelho, Claudia P. Figueiredo, Renato S. de Aguiar and Luciana B. de Arruda, “Zika virus infects, activates, and crosses brain microvascular endothelial cells, without barrier disruption,” *Frontiers in microbiology*, vol. 8, pp. 2557, Diciembre, 2017.
- [7] Jennifer J. Adibi, Yaqi Zhao, Abigail R. Cartus, Phalguni Gupta, Lance A. Davidson, “Placental Mechanics in the Zika-Microcephaly Relationship,” *Cell Host & Microbe*, vol. 20, issue 1, pp. 9-11, Julio, 2016.
- [8] Centros para el Control y Protección de Enfermedades. Notas de las prácticas de campo: Evidencia de infección por el virus del Zika en el cerebro y tejido placentario de

dos recién nacidos infectados congénitamente y dos fetos muertos, Brasil, 2015 [Online]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm?s_cid=mm6506e1_w&mobile=nocontent. Visitada el: 01-06-2018.

[9] Organización Mundial de la Salud. (2018, julio, 20). Enfermedad por el virus del Zika – Datos y cifras [Online]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>. Visitada el: 01-06-2018.

[10] Dr. José Manuel López Tricas. (2016, abril, 12). Zika, un bosque ugandés. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/historia/zika-un-bosque-ugandes?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>. Visitada el: 01-06-2018.

[11] Avraham Bayer, Nicholas J. Lennemann, Yingshi Ouyang, John C. Bramley, Stefanie Morosky, Ernesto Torres De Azeved Marques Jr., Sara Cherry, Yoel Sadovsky, Carolyn B. Coyne, “Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection,” *Cell Host & Microbe*, vol. 83, no. 5, pp. 705-712, Mayo, 2017.

[12] Caroline Charlier, Marie-Claude Beaudoin, Thérèse Couderc, Olivier Lortholary, Marc Lecuit, “Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects,” *The Lancet Child & Adolescent Health*, vol. 1, no. 2, pp. 134-146, Octubre, 2017.

[13] J. Zarek, M.K. DeGorter, A. Lubetsky, R.B. Kim, C.A. Laskin, H. Berger, G. Koren, “The transfer of pravastatin in the dually perfused human placenta,” *Placenta*, vol. 34, issue 8, pp. 719-721, Agosto, 2013.

[14] Laurent Gavarda, Delphine Beghin, François Forestier, Yvon Cayre, Gilles Peytavin, Laurent Mandelbrot, Robert Farinotti, Sophie Gil, “Contribution and limit of the model of perfused cotyledon to the study of placental transfer of drugs. Example of a protease inhibitor of HIV: Nelfinavir,” vol. 147, issue 2, pp. 157-160, Diciembre, 2009.

[15] Grafmüller S, Manser P, Krug HF, Wick P, von Mandach U., “Determination of the Transport Rate of Xenobiotics and Nanomaterials Across the Placenta using the ex vivo Human Placental Perfusion Model,” *Journal of Visualized Experiments*, no. 76, Junio, 2013.

[16] Sigrid Coningsa, Frédéric Amantb,1, Pieter Annaertc, Kristel Van Calsteren, “Integration and validation of the ex vivo human placenta perfusion model,” *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 88, part 1, pp. 25-31, Noviembre, 2017.

- [17] Schneider, H., Panigel, M., & Dancis, J., "Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium, and leucine," *American journal of obstetrics & gynecology*, vol. 114, no. 6, pp. 822-828, Junio, 1972.
- [18] Myllynen, P., & Vähäkangas, K., "Placental transfer and metabolism: An overview of the experimental models utilizing human placental tissue," *Toxicology in vitro*, vol. 27, no. 1, pp. 507-512, Agosto, 2013.
- [19] Judith A. Smith Pharm D, Anjal iGaikwad MS, Scott Mosley Pharm D, Larry Coffey II MS, Jeffrey Cegelski MS, Joseph L. Alcorn PhD, Susan M. Ramin MD, Jerrie S. Refuerzo MD, "Utilization of an ex vivo human placental perfusion model to predict potential fetal exposure to carboplatin during pregnancy," *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 210, no 3, pp. 275, Diciembre, 2014.
- [20] Hua Huang, Jingjing Wang, Qian Li, Jiang Duan, Qin Yao, Qiaoling Zheng, Jing Wang, Di Wu, Qiong Zhou, Yuqin Tian & Jun Zhang, "Transplacental transfer of oseltamivir phosphate and its metabolite oseltamivir carboxylate using the ex vivo human placenta perfusion model in Chinese Hans population," *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 30, issue 11, Julio, 2011.
- [21] Hanyang Scientific Equipment Co., Forced Convection Oven [Online]. Disponible en: <http://www.hysc.co.kr/wp/item/forced-convection-oven/#tab-id-3>. Visitada el: 30-06-2018.
- [22] Smith and Corripio, "Basic Components of Control Systems" en *Principles and Practice of Automatic Process Control*, 2nd ed. New York: Wiley, 1997, pp. 236.
- [23] Smith and Corripio, "Basic Components of Control Systems" en *Principles and Practice of Automatic Process Control*, 2nd ed. New York: Wiley, 1997, pp. 234.
- [24] Lic. Alberto H. Celemín – Punto de rocío [Online]. Disponible en: <http://www.paranauticos.com/notas/meteorologia/punto-de-rocio.htm>. Visitada el: 18-08-2018.
- [25] Sánchez Chan Nathaly Simuy, Lema Ordóñez Alexis Fernando, "Identificación y control de pH para piscinas de camarón," Tesis de grado, FIEC, ESPOL, Guayaquil, Ecuador, 2017.
- [26] Conforme Briones Lakers Leonel, Salavarría Bayona, Fidel Jazmani, "Diseño e implementación de un controlador embebido para regular el PH de una planta que simula una piscina camaronera," Tesis de grado, FIEC, ESPOL, Guayaquil, Ecuador, 2017.

ANEXOS

ANEXO A

Aosong Electronics Co.,Ltd

Your specialist in innovating humidity & temperature sensors

Digital-output relative humidity & temperature sensor/module

DHT22 (DHT22 also named as AM2302)



Capacitive-type humidity and temperature module/sensor

1

Thomas Liu (Business Manager)

Email: thomasliu198518@yahoo.com.cn

Aosong Electronics Co.,Ltd

Your specialist in innovating humidity & temperature sensors

1. Feature & Application:

- * Full range temperature compensated
- * Relative humidity and temperature measurement
- * Calibrated digital signal
- * Outstanding long-term stability
- * Extra components not needed
- * Long transmission distance
- * Low power consumption
- * 4 pins packaged and fully interchangeable

2. Description:

DHT22 output calibrated digital signal. It utilizes exclusive digital-signal-collecting-technique and humidity sensing technology, assuring its reliability and stability. Its sensing elements is connected with 8-bit single-chip computer.

Every sensor of this model is temperature compensated and calibrated in accurate calibration chamber and the calibration-coefficient is saved in type of programme in OTP memory, when the sensor is detecting, it will cite coefficient from memory.

Small size & low consumption & long transmission distance(20m) enable DHT22 to be suited in all kinds of harsh application occasions.

Single-row packaged with four pins, making the connection very convenient.

3. Technical Specification:

Model	DHT22
Power supply	3.3-6V DC
Output signal	digital signal via single-bus
Sensing element	Polymer capacitor
Operating range	humidity 0-100%RH; temperature -40~80Celsius
Accuracy	humidity +-2%RH(Max +-5%RH); temperature <+-0.5Celsius
Resolution or sensitivity	humidity 0.1%RH; temperature 0.1Celsius
Repeatability	humidity +-1%RH; temperature +-0.2Celsius
Humidity hysteresis	+/-0.3%RH
Long-term Stability	+/-0.5%RH/year
Sensing period	Average: 2s
Interchangeability	fully interchangeable
Dimensions	small size 14*18*5.5mm; big size 22*28*5mm

4. Dimensions: (unit---mm)

1) Small size dimensions: (unit---mm)

ANEXO B

DS18B20 Waterproof Temperature Sensor Cable



Product Description

This Maxim-made item is a digital thermo probe or sensor that employs DALLAS DS18B20. Its unique 1-wire interface makes it easy to communicate with devices. It can convert temperature to a 12-bit digital word in 750ms (max). Besides, it can measure temperatures from -55°C to $+125^{\circ}\text{C}$ (-67°F to $+257^{\circ}\text{F}$). In addition, this thermo probe doesn't require any external power supply since it draws power from data line. Last but not least, like other common thermo probe, its stainless steel probe head makes it suitable for any wet or harsh environment.

The datasheet of this DS18B20 Sensor can be found from:

<https://dlnmh9ip6v2uc.cloudfront.net/datasheets/Sensors/Temp/DS18B20.pdf>

Feature:

Power supply range:	3.0V to 5.5V
Operating temperature range:	-55°C to $+125^{\circ}\text{C}$ (-67°F to $+257^{\circ}\text{F}$)
Storage temperature range:	-55°C to $+125^{\circ}\text{C}$ (-67°F to $+257^{\circ}\text{F}$)
Accuracy over the range of -10°C to $+85^{\circ}\text{C}$:	$\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
3-pin 2510 Female Header Housing	



Waterproof Stainless steel sheath	
Stainless steel sheath	
Size of Sheath:	6*50mm
Connector:	RJ11/RJ12, 3P-2510, USB.
Pin Definition:	RED: VCC Yellow: DATA Black: GND
Cable length:	1meter, 2m, 3m, 4m are available upon request.

Application:

The DS18B20 Digital Temperature Probe provides 9 to 12 bit (configurable) temperature readings which indicate the temperature of the device. Information is sent to/from the DS18B20 over a 1-Wire interface, so that only one wire (and ground) needs to be connected from a central microprocessor to a DS18B20. Power for reading, writing, and performing temperature conversions can be derived from the data line itself with no need for an external power source.

Because each DS18B20 contains a unique silicon serial number, multiple DS18B20s can exist on the same 1Wire bus. This allows for placing temperature sensors in many different places. Applications where this feature is useful include HVAC environmental controls, sensing temperatures inside buildings, equipment or machinery, and process monitoring and control.

Details:



Figure 1

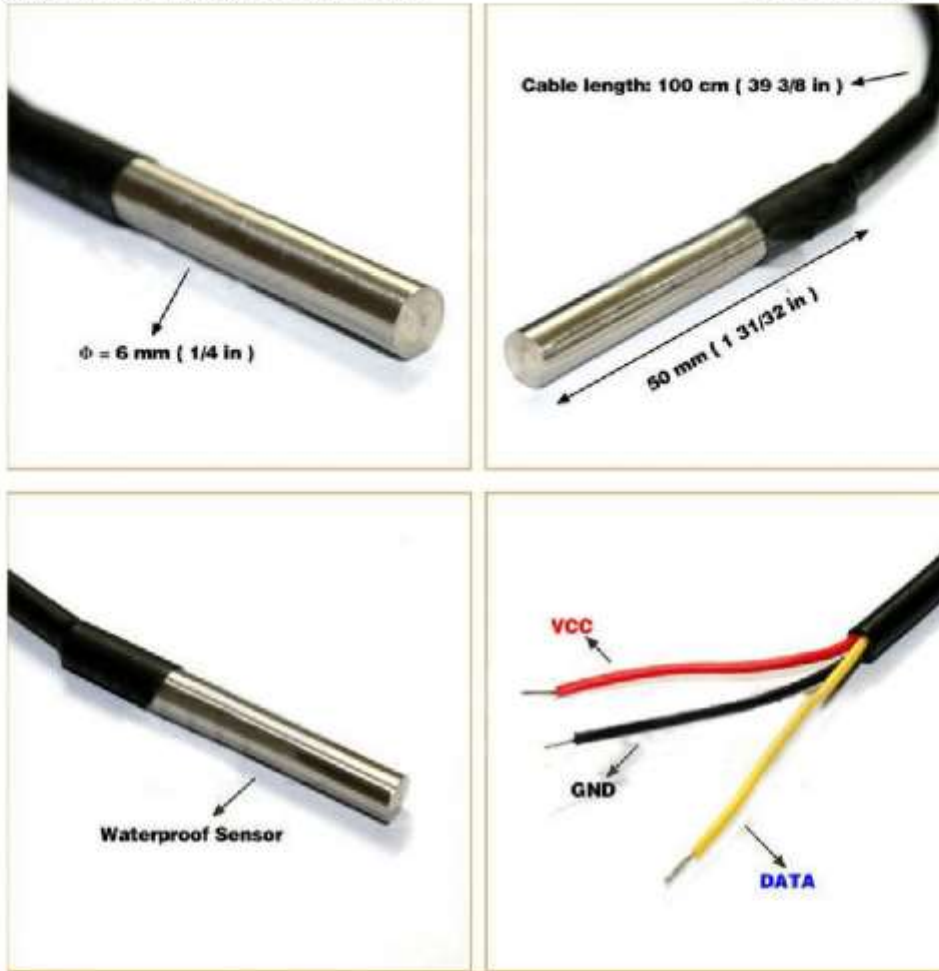


Figure 2

ANEXO C



PH meter(SKU: SEN0161)



Analog pH Meter Kit SKU: SEN0161



Analog pH Meter Kit SKU: SEN0169

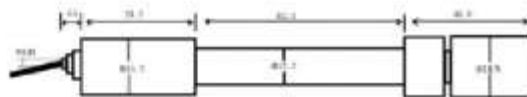
Contents

- 1 Introduction
- 2 Specification
- 3 Precautions
- 4 pH Electrode Characteristics
- 5 Usage
 - 5.1 Connecting Diagram
 - 5.2 Method 1. Software Calibration
 - 5.3 Method 2. Hardware Calibration through potentiometer
- 6 FAQ

Introduction

Need to measure water quality and other parameters but haven't got any low cost pH meter? Find it difficult to use with Arduino? Here comes an analog pH meter, specially designed for Arduino controllers and has built-in simple, convenient and practical connection and features. It has an LED which works as the Power Indicator, a BNC connector and PH2.0 sensor interface. You can just connect the pH sensor with BNC connector, and plug the PH2.0 interface into any analog input on Arduino controller to read pH value easily.

Specification



SEND161 dimension

- Module Power: 5.00V
- Circuit Board Size: 43mm×32mm
- pH Measuring Range: 0-14
- Measuring Temperature: 0-60 °C
- Accuracy: ± 0.1 pH (25 °C)
- Response Time: ≤ 1 min
- pH Sensor with BNC Connector
- PH2.0 Interface (3 foot patch)
- Gain Adjustment Potentiometer
- Power Indicator LED

Precautions

- Before and after use of the pH electrode every time, you need to use (pure)water to clean it.
- The electrode plug should be kept clean and dry in case of short circuit.
- **Preservation: Electrode reference preservation solution is the 3N KCL solution.**
- Measurement should be avoided staggered pollution between solutions, so as not to affect the accuracy of measurement.
- Electrode blub or sand core is defiled which will make PTS decline, slow response. So, it should be based on the characteristics of the pollutant, adapted to the cleaning solution, the electrode performance recovery.

ANEXO D



Pressure

Freescale Semiconductor

MPX10
Rev 14, 10/2008

10 kPa Uncompensated Silicon Pressure Sensors

The MPX10 series silicon piezoresistive pressure sensors provide a very accurate and linear voltage output, directly proportional to the applied pressure. These standard, low cost, uncompensated sensors permit manufacturers to design and add their own external temperature compensation and signal conditioning networks. Compensation techniques are simplified because of the predictability of Freescale's single element strain gauge design.

Features

- Low Cost
- Patented Silicon Shear Stress Strain Gauge Design
- Ratiometric to Supply Voltage
- Differential and Gauge Options
- Durable Epoxy Unibody Element or Thermoplastic (PPS) Surface Mount Package

MPX10 Series

0 to 10 kPa (0 to 1.45 psi)
35 mV Full Scale Span
(Typical)

Application Examples

- Air Movement Control
- Environmental Control Systems
- Level Indicators
- Leak Detection
- Medical Instrumentation
- Industrial Controls
- Pneumatic Control Systems
- Robotics

ORDERING INFORMATION

Device Name	Package Options	Case No.	# of Ports			Pressure Type			Device Marking
			None	Single	Dual	Gauge	Differential	Absolute	
Unibody Package (MPX10 Series)									
MPX10D	Tray	344	*					*	MPX10D
MPX10DP	Tray	344C			*			*	MPX10DP
MPX10GP	Tray	344B		*		*			MPX10GP
Small Outline Package (MPXV10G Series)									
MPXV10GC6U	Rail	482A		*		*			MPXV10G
MPXV10GC7U	Rail	482C		*		*			MPXV10G

SMALL OUTLINE PACKAGE



MPXV10GC6U
CASE 482A-01



MPXV10GC7U
CASE 482C-03



MPX10D
CASE 344-15

UNIBODY PACKAGE



MPX10GP
CASE 344B-01



MPX10DP
CASE 344C-01

Operating Characteristics

Table 1. Operating Characteristics ($V_S = 3.0$ Vdc, $T_A = 25^\circ\text{C}$ unless otherwise noted, $P_1 > P_2$)

Characteristic	Symbol	Min	Typ	Max	Units
Differential Pressure Range ⁽¹⁾	P_{OP}	0	—	10	kPa
Supply Voltage ⁽²⁾	V_S	—	3.0	6.0	V _{DC}
Supply Current	I_O	—	6.0	—	mAdc
Full Scale Span ⁽³⁾	V_{FSS}	20	35	50	mV
Offset ⁽⁴⁾	V_{OFF}	0	20	35	mV
Sensitivity	$\Delta V/\Delta P$	—	3.5	—	mV/kPa
Linearity	—	-1.0	—	1.0	% V_{FSS}
Pressure Hysteresis (0 to 10 kPa)	—	—	±0.1	—	% V_{FSS}
Temperature Hysteresis	—	—	±0.5	—	% V_{FSS}
Temperature Coefficient of Full Scale Span	TCV_{FSS}	-0.22	—	-0.16	% $V_{FSS}/^\circ\text{C}$
Temperature Coefficient of Offset	TCV_{OFF}	—	±15	—	$\mu\text{V}/^\circ\text{C}$
Temperature Coefficient of Resistance	TCR	0.21	—	0.27	% $Z_{IN}/^\circ\text{C}$
Input Impedance	Z_{IN}	400	—	550	Ω
Output Impedance	Z_{OUT}	750	—	1250	Ω
Response Time ⁽⁵⁾ (10% to 90%)	t_R	—	1.0	—	ms
Warm-Up Time ⁽⁶⁾	—	—	20	—	ms
Offset Stability ⁽⁷⁾	—	—	±0.5	—	% V_{FSS}

1. 1.0 kPa (kiloPascal) equals 0.145 psi.

2. Device is ratiometric within this specified excitation range. Operating the device above the specified excitation range may induce additional error due to device self-heating.

3. Full Scale Span (V_{FSS}) is defined as the algebraic difference between the output voltage at full rated pressure and the output voltage at the minimum rated pressure.

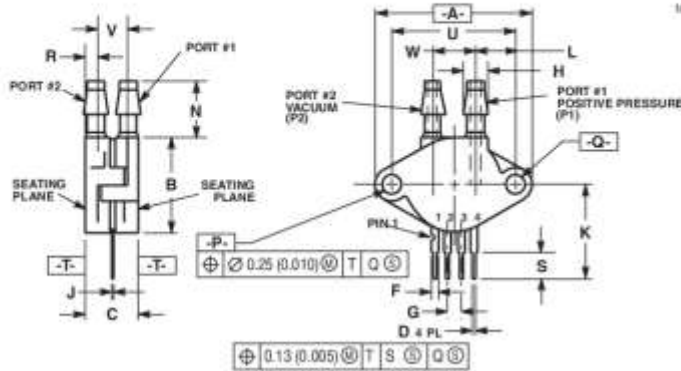
4. Offset (V_{OFF}) is defined as the output voltage at the minimum rated pressure.

5. Response Time is defined as the time for the incremental change in the output to go from 10% to 90% of its final value when subjected to a specified step change in pressure.

6. Warm-up Time is defined as the time required for the product to meet the specified output voltage after the pressure is stabilized.

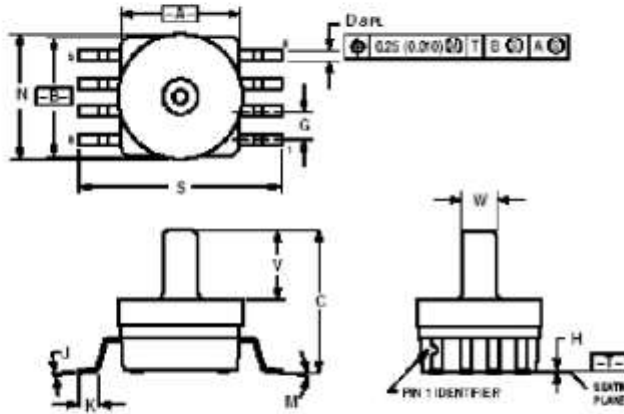
7. Offset stability is the product's output deviation when subjected to 1000 hours of Pulsed Pressure, Temperature Cycling with Bias Test.

PACKAGE DIMENSIONS



- NOTES:
 1. DIMENSIONING AND TOLERANCING PER ANSI Y14.5M, 1992.
 2. CONTROLLING DIMENSION: INCH.

CASE 344C-01
 ISSUE B
 UNIBODY PACKAGE



- NOTES:
 1. DIMENSIONING AND TOLERANCING PER ANSI Y14.5M, 1992.
 2. CONTROLLING DIMENSION: INCH.
 3. DIMENSION A AND B DO NOT INCLUDE MOLD PROTRUSIONS.
 4. MAXIMUM MOLD PROTRUSION IS 0.006.
 5. ALL VERTICAL SURFACES TYPICAL DRAFT.

CASE 482A-01
 ISSUE A
 SMALL OUTLINE PACKAGE