



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



CENEPSIA: factibilidad del uso de ultrasonido para el tratamiento
de focos epilépticos refractarios

Lic. NFC. Natalia Garay Badenian

Programa para la Investigación Biomédica
Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
2024

CENEPSIA: factibilidad del uso de ultrasonido para el tratamiento de focos epilépticos refractarios

Lic. NFC. Natalia Garay Badenian

Tesis de maestría presentada al Programa para la Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, como parte de los requisitos necesarios para la obtención del título de Magíster en Ciencias Médicas.

Director Académico:
Prof. Ing. Franco Simini

Tutores de la Especialidad:
Prof. Ing. Franco Simini
Prof. Dr. Humberto Prinzo
Prof. Dr. Nicolas Benech
Prof. Dr. Guillermo Cortela

Montevideo, Uruguay
Julio de 2024

Esta tesis de maestría fue financiada por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

INTEGRANTES DEL TRIBUNAL DE DEFENSA DE TESIS

Presidente: Prof. Agdo. Dr. Julian Oreggioni

Prof. Agdo. Dr. Alejandro Scaramelli

Prof. Adj. Dra. Carolina Rabin

Montevideo, Uruguay

Setiembre de 2024

Enteramente dedicada a mi mamá, quien con amor, tiempo y paciencia dedicó su vida a brindarme la mejor educación posible. Gracias por tu incansable apoyo y por ser mi mayor inspiración.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis compañeros del Núcleo de Ingeniería Biomédica, Isa, René, Ali, Hernán, Vero, quienes me guiaron y acompañaron en todas las etapas de este proceso, compartiendo tanto las alegrías como las frustraciones.

A mis familiares y amigos, quienes me escucharon hablar interminablemente sobre un tema de investigación que poco comprendían, pero que siempre me apoyaron en cada paso. Un agradecimiento especial a mi mamá y a mi pareja, por su inquebrantable apoyo diario durante todo el trabajo de investigación.

A mis tutores Humberto Prinzo, Guillermo Cortela, Nicolas Benech y compañeros de investigación en Facultad de Ciencias, Edgar Taka, quienes confiaron en el proyecto y dedicaron su tiempo, espacio y experiencia a guiarme y enseñarme con paciencia y dedicación.

Y, sobre todo, a Franco Simini, mi director académico, quien confió en mí desde que era una estudiante de grado con ideas locas sobre la investigación en epilepsia e ingeniería biomédica. Gracias por tanto aprendizaje y por creer en mí.

Quiero agradecer a todos los docentes de la carrera de Neurofisiología Clínica, quienes contribuyeron a mi formación con su conocimiento y dedicación.

Finalmente, quiero agradecer a la Universidad de la República, una institución pública que nos recibe a todos, brindándonos la oportunidad de acceder a una educación de excelente calidad y a un espacio para desarrollar nuestras ideas y proyectos.

"Los países pequeños, no menos que los países grandes, necesitan la grandeza de la ciencia. Con ciencia grande no hay país pequeño." - Clemente Estable

RESUMEN

La epilepsia afecta en Uruguay a 0.9% de la población y 30% de ella es refractaria a la medicación. La cirugía es el método más eficaz para tratar estas epilepsias refractarias, sin embargo, debido a diversas razones, no es posible realizarla en muchos pacientes. También se utilizan dispositivos de neuromodulación como el estimulador del nervio vago, la estimulación cerebral profunda, estimulación de corriente continua transcraneal y la estimulación magnética transcraneal. Con estos dispositivos se puede lograr una reducción de 50% de las crisis hasta en 70% de los pacientes. Lamentablemente, el dispositivo con mayor efectividad es el más invasivo con los efectos adversos de mayor riesgo.

No existe aún un dispositivo que asegure una gran efectividad a los pacientes epilépticos de manera no invasiva, es necesario avanzar en el desarrollo de dispositivos no invasivos para pacientes con epilepsias refractarias. Las investigaciones sobre la interacción energética de campos electromagnéticos y del ultrasonido sobre el tejido nervioso permiten pensar en la entrega no invasiva de energía en zonas encefálicas. El efecto de la irradiación ultrasonora en fantomas que simulan tejido biológico ha sido estudiado por diversos autores y tiene resultados prometedores en cuanto a las medidas de energía disipada a puntos específicos.

En este proyecto buscamos abordar un dispositivo experimental que responda al objetivo general de entregar energía controlada a ubicaciones determinadas de focos epilépticos. En las simulaciones se persiguen dos situaciones diferentes: ablación térmica focalizada y neuromodulación no invasiva. Para realizar estas simulaciones y obtener parámetros específicos diseñamos y probamos fantomas que simulan las propiedades del tejido cerebral. En los experimentos con hueso interpuesto, existió un aumento de la temperatura hasta 1.8 °C provocado por una irradiación por 30 segundos de 550 mV, 78.00 ± 49.92 W de potencia entregada. En ausencia de hueso, en 25 segundos con una irradiación de 300 mV, 23.00 ± 2.51 W de potencia entregada, la temperatura aumentó a 74 ± 1 °C. Estas acciones a distancia desde el exterior del fantoma anticipan condiciones de uso no invasivo para futuras instrumentaciones clínicas.

Palabras claves: ultrasonido, epilepsia, neuromodulación, neuroablación

ABSTRACT

Epilepsy affects 0.9% of the population in Uruguay, with 30% of these cases being refractory to medication. Surgery is the most effective method for treating these refractory epilepsies, however, due to various reasons, it is not possible to perform it in many patients. Neuromodulation devices such as vagus nerve stimulators, deep brain stimulation, transcranial direct current stimulation, and transcranial magnetic stimulation are also used. These devices can achieve a 50% reduction in seizures in up to 70% of patients. Unfortunately, the most effective device is also the most invasive, with the highest risk of adverse effects.

There is still no device that ensures high effectiveness for epileptic patients in a non-invasive manner. It is necessary to advance the development of non-invasive devices for patients with refractory epilepsy. Research on the energy interaction of electromagnetic fields and ultrasound on nervous tissue suggests the possibility of non-invasive energy delivery to specific brain areas. The effect of ultrasonic irradiation on phantoms that simulate biological tissue has been studied by various authors and has promising results in terms of measurements of energy dissipated at specific points.

In this project we seek to address an experimental device that responds to the general objective of delivering controlled energy to specific locations of epileptic foci. In the simulations, two different situations are pursued: focused thermal ablation and non-invasive neuromodulation. To perform these simulations and obtain specific parameters, we design and test phantoms that simulate the properties of brain tissue. In the experiments with interposed bone, there was an increase in temperature up to 1.8 °C caused by irradiation for 30 seconds of 550 mV, 78.00 ± 49.92 W of delivered power. In the absence of bone, in 25 seconds with an irradiation of 300 mV, 23.00 ± 2.51 W of power delivered, the temperature increased to $74 \pm 1^\circ\text{C}$. These remote actions from outside the phantom anticipate conditions of non-invasive use for future clinical instrumentation.

Keywords: ultrasound, epilepsy, neuromodulation, neuroablation

Tabla de contenidos

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 16 |
| 1.1 Descripción del problema..... | 16 |
| 1.2 Hipótesis y objetivos..... | 18 |
| 2. Epileptogénesis y focos epilépticos..... | 21 |
| 2.1 Causas de epilepsia..... | 22 |
| 2.2 Focos epilépticos..... | 25 |
| 3. Dispositivos para el tratamiento de la epilepsia..... | 27 |
| 3.1 Estimulador de nervio vago..... | 28 |
| 3.2 Estimulación cerebral profunda..... | 29 |
| 3.3 Estimulación magnética transcraneal..... | 30 |
| 3.4 Estimulación de corriente continua transcraneal..... | 32 |
| 3.5 Comparación de dispositivos de tratamiento existentes..... | 33 |
| 4. Radiaciones y su efecto en el tejido vivo..... | 36 |
| 4.1 Estimulación lumínica..... | 37 |
| 4.2 Microondas..... | 38 |
| 4.3 Ondas gamma..... | 40 |
| 5. Ultrasonido..... | 42 |
| 5.1 Distribución de temperatura en tejido irradiado..... | 43 |
| 5.2 Uso terapéutico del ultrasonido..... | 44 |
| 5.3 Propiedades acústicas..... | 46 |
| 6. Dispositivos experimentales en ultrasonografía | 49 |
| 6.1 Laboratorio de Acústica Ultrasonora..... | 49 |
| 6.2 Instrumentación del laboratorio..... | 50 |

| | |
|---|-----|
| 7. Fantomas de tejido cerebral | 55 |
| 7.1 Revisión de fantomas de la literatura..... | 56 |
| 7.2 Diseño de un fantoma para CENEPSIA..... | 61 |
| 8. Cráneo humano y sus variantes anatómicas..... | 67 |
| 8.1 Densidad ósea en el cráneo humano..... | 67 |
| 8.2 Presencia de aire en el cráneo..... | 68 |
| 8.3 Variantes anatómicas..... | 68 |
| 8.4 Espesor óseo..... | 69 |
| 8.5 Material anatómico disponible..... | 70 |
| 9. Medidas de energía ultrasonora..... | 73 |
| 9.1 Pruebas de laboratorio..... | 73 |
| 9.2 Comparación con la bibliografía..... | 92 |
| 10. Neuromodulación y neuroablación por ultrasonido..... | 98 |
| 10.1 Interacción del ultrasonido con el tejido biológico..... | 98 |
| 10.2 Perspectivas futuras de CENEPSIA..... | 101 |
| 10.3 Avances de la utilización de ultrasonido en el tratamiento de la epilepsia refractaria..... | 102 |
| 11. Discusión y aportes | 106 |
| 11.1 Desarrollo del proyecto CENEPSIA..... | 107 |
| Referencias bibliográficas..... | 110 |
| Apéndice..... | 121 |
| Anexo..... | 142 |

Capítulo 1

Introducción

1.1 Descripción del problema

En la epidemiología neurológica la epilepsia afecta en Uruguay a 11.6 de cada 1000 habitantes (Instituto de Neurología Sección Neuroepidemiología, 1993). Entre estos pacientes, alrededor de un 30% padece refractariedad a la medicación (Picot et al., 2008; Kwan & Brodie, 2000). La cirugía es actualmente el método más eficaz para el tratamiento de epilepsias refractarias por su alta probabilidad de disminución de crisis epilépticas (Joudi Mashhad et al., 2020) además de mejoras sociales en los pacientes tratados (Lin et al., 2020). Sin embargo, debido a los posibles efectos adversos de las cirugías, algunos pacientes se abstienen de adherirse al tratamiento (Phi & Cho, 2019). En trabajos del Programa de Cirugía de Epilepsia del Hospital de Clínicas se describen los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en Uruguay (Programa de Cirugía de Epilepsia, 2006).

Para la epilepsia refractaria, la cirugía resectiva continúa siendo el tratamiento más eficaz en los pacientes que sí son candidatos (Mann et al., 2023). En nuestro país no se utilizan dispositivos de neuromodulación que existen en otros países para pacientes epilépticos, ya sea por falta de investigación que los apruebe o por su alto costo en el mercado. Es entonces necesario avanzar en investigaciones que conduzcan al desarrollo de dispositivos no invasivos para pacientes con epilepsias refractarias.

Los avances tecnológicos en las últimas décadas han jugado un rol importante en alcanzar objetivos terapéuticos innovando en investigaciones en neurología (Von Wrede et al.,

2019). Las investigaciones sobre la interacción energética de campos electromagnéticos y ultrasonido sobre el tejido biológico y específicamente el tejido nervioso están en auge debido a la miniaturización de componentes electrónicos y a la posibilidad de control no invasivo de las radiaciones. El estudio del efecto de la irradiación ultrasonora como tratamiento en tejido vivo tiene resultados prometedores en cuanto a las medidas de energía disipada a determinados lugares (Benech & Negreira, 2010; Dos Santos et al., 2020). Esta energía podrá ser asociada a posibles efectos de ablación térmica o neuromodulación de acuerdo a publicaciones (Pernot et al., 2007).

Si se combinan señales apropiadas, se pueden lograr condiciones de entrega energía apropiadas para la problemática. Una imagen inspiradora de esta investigación es el principio de la litotricia en la cual ondas ultrasonoras se concentran en el foco de forma de paraboloide externo y alcanzan un nivel de energía tal que destruyen el cálculo en el riñón de manera segura y sin grandes complicaciones (Pérez-Lanzac et al., 2017).

Los trabajos que describen las crisis epilépticas incluyen habitualmente en qué estructura anatómica se encuentra el origen de estas crisis. Técnicas combinadas como EEG-fMRI permiten una localización precisa de los focos epilépticos, incluso en casos de epilepsia multifocal o difícil de identificar en áreas profundas del cerebro, proporcionando información esencial para la planificación de tratamientos (Ebrahimzadeh et al., 2021). El inicio general de los focos epilépticos es en la sustancia gris, salvo que haya neuronas heterotópicas (Hatton et al., 2020; ILAE, 2020). Teniendo en cuenta esto, podemos determinar la profundidad de los focos epilépticos a tanta distancia como lo permita el tamaño del hemisferio cerebral del paciente. Está aceptado que en casos de epilepsia focal refractaria con registros de electroencefalograma sin actividad epileptógena, la zona del foco epiléptico tiende a ser profunda (Aldosari et al., 2020). La más común de éstas es la epilepsia temporal mesial (Englot, 2020) por la esclerosis hipocampal y/o amigdalina (Mayor et al., 2003). En estos tipos de epilepsia fueron estudiadas en un trabajo de revisión (Garay Badenian et al., 2021), tienen comúnmente un tratamiento quirúrgico y existe una localización del foco epiléptico conocida y profunda en el cerebro. Existen distintas técnicas que permiten identificar la zona cerebral responsable del inicio de las crisis epilépticas, lo que es fundamental para el éxito de la cirugía u otros tratamientos dirigidos a este foco. Entre los métodos más utilizados se encuentran la video-electroencefalografía prolongada, que proporciona un registro continuo de la

actividad cerebral para correlacionarla con eventos clínicos (Mann et al., 2023); la resonancia magnética, que permite identificar anomalías estructurales como la esclerosis mesial temporal (Yoganathan et al., 2023); y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET cerebral), que evalúan la función cerebral durante o entre las crisis. En algunos casos, es necesario recurrir al registro invasivo con electrodos subdurales o profundos, lo cual ofrece una localización más precisa del foco epileptogénico cuando los estudios no invasivos no son concluyentes (Shin, 2009). Los electrodos aguja que se utilizan en stereo EEG llegan a la amígdala y al hipocampo, tienen típicamente 8 contactos con una separación entre ellos de 2 a 10 mm, con un diámetro de 1 mm (Iida & Otsubo, 2017).

Como antecedente de desarrollo de ingeniería biomédica, en el Núcleo de Ingeniería Biomédica han sido desarrollados varios instrumentos novedosos en respuesta a necesidades clínicas puntuales de diagnóstico o tratamiento como la reducción de la presión intraabdominal (Pracca et al., 2011), la determinación del estado y evolución de una rodilla operada de ligamento cruzado anterior (Simini et al., 2017) y la estimulación a la persona afectada por la enfermedad de Parkinson en deambulación con la ayuda de sensores de las fases de la marcha (Vergara et al., 2020). Estos antecedentes de investigación interdisciplinaria permiten explorar modalidades de concentración de energía en fantasmas cerebrales.

1.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Trabajamos bajo la hipótesis de que se puede concentrar energía radiante ejerciendo una concentración geométrica de uno o más haces acústicos en puntos definidos de un fantoma cerebral. Las radiaciones energéticas en fantasmas de cerebro y cabeza pueden ser evaluadas a la luz de las características físicas (aumento de temperatura, energía, presión ultrasonora) del tejido nervioso. Con un volumen definido, en modalidades de baja y alta intensidad, la energía radiante puede ser considerada como neuromodulación y neuroablación.

Objetivos generales

Esta tesis tiene como objetivo desarrollar un enfoque interdisciplinario para el estudio de la aplicación del ultrasonido como neuromodulación y ablación para el tratamiento de focos epilépticos, integrando conocimientos avanzados de neurofisiología, física médica e ingeniería biomédica.

Se pretende diseñar y evaluar metodologías experimentales, utilizando modelos simulados y mediciones precisas, para caracterizar los efectos del ultrasonido en fantomas de tejido cerebral y su potencial uso terapéutico en la epilepsia refractaria.

Objetivos específicos

- Conocer los principios físicos de la transferencia de energía de ultrasonido.
- Estudiar la localización y comportamiento de los focos epilépticos.
- Estudiar los sistemas de medición de energía radiante en fantomas.
- Medir temperatura y energía en fantomas de tejido nervioso, con y sin cráneo de por medio.
- Comparar los resultados obtenidos con la literatura sobre tejidos nerviosos vivos.
- Proporcionar las bases teóricas para proponer su posible utilidad en nuevos tratamientos.
- Caracterizar el ultrasonido aplicado a fantomas cerebrales para su posible uso terapéutico.

Capítulo 2

Epileptogénesis y focos epilépticos

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición permanente del cerebro a generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (R. S. Fisher et al., 2005). Alrededor de 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, haciéndola una de las enfermedades neurológicas más frecuentes (World Health Organization, 2019). En Uruguay, según epidemiología neurológica la epilepsia afecta a 9.1 de cada 1000 habitantes (Instituto de Neurología Sección Neuroepidemiología, 1992). Se considera la epilepsia como una condición cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes: (a) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación mayor a 24 horas; (b) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad mayor a 60% de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general o (c) diagnóstico de un síndrome epiléptico (R. S. Fisher et al., 2014). Las comorbilidades de la epilepsia incluyen dificultad de aprendizaje, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y riesgo de muerte conocido como muerte súbita inesperada en epilepsia, SUDEP por sus siglas en inglés (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) (R. S. Fisher et al., 2017).

En la epilepsia está correctamente diagnosticada y al utilizar dos o más fármacos antiepilépticos, tolerados y apropiadamente seleccionados y utilizados, ya sea en monoterapia o en combinación, no se logra un control sostenido de las crisis epilépticas, se considera epilepsia refractaria (Kwan et al. 2009). Actualmente, el tratamiento para este tipo de epilepsia resistente a la medicación es una de las grandes problemáticas en la ciencia, ya que existe el desafío de la epilepsia refractaria, de difícil control. Por eso, entender el mecanismo celular y molecular de la epilepsia es fundamental para pensar en soluciones innovadoras.

Aunque los mecanismos subyacentes de la epilepsia no están completamente comprendidos, es claro que la epileptogénesis, es decir, el proceso de desarrollo de la epilepsia, es el resultado de una serie de cambios moleculares y celulares en el cerebro que alteran la excitabilidad neuronal y la red neuronal (Armijo et al., 2002). La hiperexcitabilidad neuronal está relacionada con la activación intracelular calcio - dependiente. Esta actividad excitatoria, tiene un inicio y final brusco, y puede ser capaz de producir las características clínicas de una crisis epiléptica (Di Mario, 2014).

Conocer las causas de la epilepsia es crucial para la investigación y desarrollo de nuevas terapias. Es importante tener en cuenta la variedad de las causas existentes de la epilepsia, para poder identificar cuáles pacientes podrían verse beneficiados en un tratamiento puntual como el que se estudia en esta maestría. La nueva clasificación de la ILAE (International League Against Epilepsy) en 2017, incluye entre las causas de epilepsia, las genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas y desconocidas. Algunas pueden incluirse en dos clasificaciones, como es el caso de la epilepsia en la esclerosis tuberosa (causa estructural y genética) (R. S. Fisher et al., 2014; Santos et al., 2019).

2.1 Causas de epilepsia

Epilepsias de causa genética

El avance tecnológico en el último tiempo permitió realizar una clara clasificación de epilepsias de causas genéticas ,pudiendo detectar algunos genes causantes, aunque en la mayoría de los casos los genes responsables de la epilepsia no son conocidos (Santos et al., 2019). Por ejemplo, las mutaciones en el gen SCN1A que codifica la subunidad α Nav1.1 pueden producir un síndrome de Dravet (Claes et al., 2001).

Epilepsias de causa estructural

Las epilepsias de causa estructural son por lesiones focales o hemisféricas y son generalmente de difícil control, es decir refractarias al tratamiento farmacológico (Moosa & Wyllie, 2013), por lo tanto son las epilepsias candidatas a cirugía de epilepsia por resección o hemisferectomía (Santos et al., 2019). La etiología estructural, puede ser al mismo tiempo de causa genética como malformaciones corticales, o adquirida como infecciones, traumatismos o accidente cerebro vascular (R. S. Fisher et al., 2005).

Epilepsias de causa infecciosa

Otra etiología común de la epilepsia es cuando ocurre como resultado de una infección, cuando las crisis epilépticas se presentan como sintomatología de la infección. Algunos ejemplos son tuberculosis, HIV, neurotoxoplasmosis, malaria, neurocisticercosis (R. S. Fisher et al., 2005). Dentro de las causas virales, las más frecuentes son el virus de la inmunodeficiencia humana, el herpes simple y la varicela zoster (Santos et al., 2019).

Epilepsias de causa metabólica

Los trastornos metabólicos que se asocian con epilepsia se manifiestan como cambios bioquímicos, como porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. En muchos casos, los trastornos metabólicos tienen algún defecto genético (R. S. Fisher et al., 2014) y debe ser la primera causa que se descarte para el diagnóstico de encefalopatía epiléptica precoz (Milh & Villeneuve, 2013). En adultos mayores se asocia con status epiléptico y muerte (Assis et al., 2015).

Epilepsias de causa inmune

Las epilepsias inmunológicas se dan cuando las crisis epilépticas son un síntoma de un trastorno inmunológico. Se asocia a inflamación del sistema nervioso central mediada por autoinmunidad (R. S. Fisher et al., 2005). En pediatría la epilepsia inmune más común es

la encefalitis de Rasmussen, que presenta crisis focales, deterioro cognitivo y atrofia hemisférica unilateral. Es un tipo de epilepsia que es típicamente farmacorresistente (Santos et al., 2019; Villasmil, 2022).

Epilepsias de causa desconocida

Existen epilepsias que son de causa desconocida, en donde el diagnóstico se realiza con la semiología electroclínica. La cantidad de pacientes con epilepsia de causa desconocida aumenta en países con bajos recursos para la salud (R. S. Fisher et al., 2005).

Conclusión

La epileptogénesis es un proceso complejo y multifactorial que implica cambios moleculares y celulares en el cerebro que contribuyen a la formación de circuitos neuronales hiperexcitables. Aunque aún no se comprenden completamente sus mecanismos, el objetivo de la ciencia es el proporcionar terapias para el tratamiento eficaz y seguro de la epilepsia.

Descartando los pacientes de epilepsias generalizadas (porque el inicio de la crisis comprende la corteza cerebral de manera bilateral) y metabólicas (porque su resolución depende de otros sistemas), los pacientes portadores de epilepsia de causa estructural y epilepsia focal de causa desconocida presentan la particularidad de tener una zona epileptogénica, identificable o no. En los casos en que es factible definirla, el abordaje terapéutico es compatible con la concentración de energía en el foco epiléptico (Garay Badenian et al., 2023a).

Las condiciones para pacientes candidatos a un nuevo dispositivo de neuromodulación o neuroablación son similares a las de cirugía de epilepsia. Se considera candidato a la cirugía cualquier paciente cuya situación sea de un foco epileptico identificable con estudios de imagen y funcionales (resonancia magnética funcional, PET / SPECT, electroencefalograma), bien definido y considerado el único responsable de las crisis epilépticas (Programa de Cirugía de Epilepsia, 2006).

Cuando el tratamiento sea neuromodulación por ultrasonido, al ser un método no invasivo, podría aplicarse también a pacientes cuyo foco epileptico se encuentre en una zona cercana a centros de importancia en el cerebro, como pueden ser lenguaje o memoria. Estos pacientes no serían en cambio candidatos a tratamientos de neuroablación por ultrasonido, como tampoco son candidatos a cirugías de epilepsia por el mismo motivo (Programa de Cirugía de Epilepsia, 2006).

2.2 Focos epilépticos

La causa más común de epilepsia refractaria es la esclerosis del hipocampo o de la amígdala en el lóbulo temporal (Mayor et al., 2003). Estos tipos de epilepsia son, en algunos casos, tratados de manera quirúrgica y la ubicación del foco epiléptico se encuentra en lo profundo del cerebro (Englot, 2020). Conociendo la anatomía del hipocampo y la amígdala, podemos estimar el tamaño del foco epiléptico a inhibir, así como su profundidad en el cerebro. En humanos adultos, el hipocampo tiene un volumen de 3 a 3.5 cm³ (Suzuki, 2004) y la amígdala de 2 a 2.5 cm³ (R. S. Fisher et al., 2005). Una de las ventajas del ultrasonido focalizado es que se puede definir el área de intervención con precisión milimétrica (Garay Badenian et al., 2023a), por lo que es compatible con las necesidades de esta condición.

Capítulo 3

Dispositivos para el tratamiento de epilepsia

La primera elección en el tratamiento de la epilepsia es el uso de fármacos antiepilépticos, sin embargo, un 30% de los pacientes son refractarios al uso de medicamentos (Picot et al., 2008). En estos pacientes se llevan a cabo diferentes acciones terapéuticas como la dieta cetogénica (Falco-Walter et al., 2019), el uso de cannabis medicinal (Zaheer et al., 2018), la cirugía ya sea por resección del foco o hemisferectomía funcional (Programa de Cirugía de Epilepsia, 2006) o la neuromodulación como estimulación del nervio vago (Von Wrede et al., 2019), la estimulación cerebral profunda (Vassileva et al., 2018), la estimulación magnética transcraneal o la estimulación de corriente continua transcraneal (Badoiu et al., 2023). Aun así, existen epilepsias de difícil control en donde no se logra un tratamiento óptimo, ya sea por la poca eficacia de los tratamientos o por los efectos secundarios que éstos conllevan (Kassiri et al., 2017).

En las últimas décadas, los avances en investigaciones neurofisiológicas han trabajado para alcanzar objetivos terapéuticos (Noohi & Amirsalari, 2016). Los avances tecnológicos han aportado propuestas tan diversas como estimulaciones eléctricas y magnéticas que serán revisadas en los próximos párrafos. En este apartado se realiza una revisión de los dispositivos utilizados en el tratamiento de las epilepsias refractarias que existen en la actualidad comparando su eficacia, accesibilidad y efectos adversos.

3.1. Estimulación del Nervio Vago

La Estimulación del Nervio Vago (ENV) es una técnica de neuromodulación invasiva, que consiste en implantar mediante cirugía un sistema con electrodos de estimulación sobre el nervio vago izquierdo. Mediante una tunelización de un cable, se conecta un generador de pulso en el tejido subcutáneo infraclavicular, de manera de quedar implantado debajo del pectoral (Gigliotti et al., 2018). Basándose en alteraciones neurofisiológicas, se propone que el mayor mecanismo de su acción anti epileptógena

puede ser la desincronización electroencefalográfica que produce, la cual está asociada a la resistencia a las crisis epilépticas (Jaseja, 2010).

Los parámetros utilizados para la estimulación del nervio van desde 0.25 a 3.5mA de intensidad, de 20 a 30 Hz de frecuencia, con una ventana de estimulación (ON) de 7 a 30 segundos y un período sin estímulo (OFF) de 0,3 a 5 minutos. Se logra una reducción de las crisis epilépticas a la mitad en 2 años de tratamiento. Este resultado está limitado a entre 36% y 71% de los pacientes según los trabajos publicados y reseñados en la **Tabla I**. Sin embargo, otro autor ha demostrado un incremento intolerable de efectos adversos: 16.8% de los pacientes fueron afectados por complicaciones relacionadas a la cirugía y otro 16.8% sufrieron de mal funcionamiento del dispositivo (Kahlow & Olivecrona, 2013).

La ENV es actualmente comercializada en forma de dispositivos médicos aprobados por la agencia reguladora FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos (FDA, 2017). Entre los sistemas comerciales más conocidos se encuentra el Vagus Nerve Stimulation Therapy System de LivaNova, anteriormente conocido como Cyberonics, que ha obtenido patentes relacionadas con el diseño y funcionalidad de los generadores de pulso implantables y los electrodos específicos para la ENV.

TABLA I - Estimulación del Nervio vago: resultados favorables, efectos adversos y parámetros.

| Autor | Resultados favorables* | Efectos adversos | Parámetros |
|---------------------------------|-------------------------------|---|--|
| (García-Navarrete et al., 2013) | 63% | Ronquido, tos, parestesias | 0.25-2.5mA, 20Hz, 30s ON-5min OFF |
| (Al Omari et al., 2017) | 60% | Tos, cambios en la voz, disnea | 0.25-2.25mA, 30 Hz, 30sON-5min OFF |
| (Colicchio et al., 2010) | 42% | Tos, ronquido, dolor de garganta | 0.5-3.5mA, 7s-0.5minON ON-0.3-0.5min OFF |
| (Morrow et al., 2000) | 50% | Tos, ronquido | 1-3mA 30sON – 5min OFF |
| (Nakken et al., 2003) | 36% | Tos, ronquido, dolor de garganta | 0.5-1.25mA, 30Hz 30s ON – 5min OFF |
| (Rossignol et al., 2009) | 68% | Dolor de garganta, cambios en la voz, dolor en el pecho | 0.25-1.5mA |

| | | | |
|-----------------------------|-----|---------------------------------------|------------------------------------|
| (Rychlicki et al., 2006) | 71% | Tos, ronquido cambios en la voz | 0.5-2mA, 30Hz 30s ON – 5min OFF |
| (Terra et al., 2014) | 55% | Ronquido, tos, singulto | 1.5-2.75mA 30Hz 30s ON – 5min OFF |
| (Ulate-Campos et al., 2015) | 54% | Estridor, disfagia, cambios en la voz | 0.25-2.5mA, 30Hz, 0s ON – 5min OFF |

*Se consideraron resultados favorables aquellos que implican una reducción mayor del 50% en la frecuencia de las crisis epilépticas de 18 a 24 meses después de iniciado el tratamiento.

3.2. Estimulación Cerebral Profunda

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) consiste en estimulación eléctrica directa sobre la zona del o los focos epileptógenos. La estimulación eléctrica sobre el sistema nervioso alivia en algunos casos los síntomas de desórdenes neurológicos controlando la liberación de neurotransmisores (Benabid et al., 1987) (Bergey et al., 2015). Se lleva a cabo mediante un neuroestimulador, que consiste en una fuente de alimentación, electrodos en contacto con tejido cerebral y cables que conectan los electrodos con la batería.

El estímulo aplicado debe despolarizar la membrana celular de las neuronas lo suficiente para generar un potencial de acción (Albert et al., 2009). La frecuencia del pulso puede afectar la liberación cuantitativa de neurotransmisores, siendo esta liberación dependiente de la frecuencia hasta el punto de que la neurona se seguirá despolarizando sin incrementar la cantidad de neurotransmisores liberados. Por ejemplo, fueron observados picos de dopamina entre 37 a 75 Hz (15 pulsos, 300mA) cuando se estimula el núcleo subtalámico (Albert et al., 2009) y se libera serotonina en estímulos de 100 Hz (trenes de 0.5 ms por 20s de 150µA) en el núcleo dorsal del rafe. Se han identificado varios puntos como óptimos para la ECP en pacientes con epilepsias refractarias, incluyendo el núcleo centro-medial del tálamo, el hipocampo y el núcleo anterior del tálamo (Bouwens Van Der Vlis et al., 2019). En pacientes que realizaron este tratamiento, de 54% a 100% redujo la frecuencia de las crisis epilépticas en al menos un 50% en 2 años de tratamiento (**Tabla II**). A pesar de la alta eficacia, otros autores plantean que un 16,4% de los pacientes abandona el tratamiento por efectos adversos, entre los cuales un 29% se atribuyen a problemas con el dispositivo implantado, y de éstos los más comunes fueron

parestias, dolor en el lugar de la implantación e infección, hemorragias intracraneales, ansiedad, psicosis, status epiléptico y muerte (Järvenpää et al., 2018) (Jin et al., 2016)

TABLA II - Estimulación Cerebral profunda: resultados favorables, efectos adversos y parámetros.

| Autor | Resultados favorables* | Efectos adversos | Parámetros |
|--------------------------|-------------------------------|--|---|
| (R. Fisher et al., 2010) | 54% | Depresión, problemas de memoria, parestias, dolor, infección | Hasta 7.5V 185Hz 1min ON – 5min OFF |
| (Jin et al., 2016) | 100% | No especifica | Hasta 3.5V 130-170Hz Pulso 450 µs Estímulo continuo |
| (Kim et al., 2017) | 76% | Dolor, cambios sensoriales, infección, hemorragia, depresión, suicidio | 1.5-3.1V 100-185Hz Pulso 90 µs Estímulo continuo |
| (Oh et al., 2012) | 55% | No especifica | 1.5-3.1V, 100-185Hz, Pulso 90-150 µs, Estímulo continuo |
| (Krishna et al., 2016) | 67% | Infección, psicosis | 2.4-7V, >100Hz, Pulso 90 µs |

*Se consideraron resultados favorables aquellos que implican una reducción mayor al 50% en la frecuencia de las crisis epilépticas de 18 a 24 meses después de iniciado el tratamiento.

La técnica de infusión cerebral directa (DBI por sus siglas en inglés *Direct Brain Infusion*) puede utilizar los mismos electrodos aguja de estimulación eléctrica de DBS para liberar fármacos, realizando una neuromodulación química (Stone et al., 2015). Para atravesar la barrera hematoencefálica, también se puede aplicar una infusión constante a la región del cerebro objetivo utilizando una cánula insertada (Wang et al., 2021. Esta técnica invasiva obtiene buenos resultados en el tratamiento de temblores (Bekar et al., 2008).

3.3. Estimulación Magnética Transcraneal

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) aplica inducción electromagnética para generar una corriente eléctrica dentro del cerebro y su uso se ha investigado para patologías neurológicas y psiquiátricas, como depresión mayor (O'Reardon et al., 2007),

trastorno obsesivo compulsivo (Carmi et al., 2019), tinnitus (Kleinjung et al., 2007), mioclonias de distintas etiologías (Nardone et al., 2018) y epilepsia refractaria (Fregni et al., 2006; Seynaeve et al., 2016; Shon et al., 2019). La estimulación se realiza sin necesidad de contacto físico, generando un breve campo magnético dinámico el cual induce el flujo de corriente cuando alcanza el tejido y tiene el potencial de modular el circuito neuronal de manera terapéutica (O'Reardon et al., 2007), lo que generaría una reducción de la excitabilidad de la corteza cerebral (Nardone et al., 2018). Consiste en espiras colocadas alrededor de la cabeza, conectadas a la alimentación eléctrica. Una capacitancia eléctrica se descarga al cerrar el interruptor para que una corriente de miles de amperes recorra la bobina. Los campos magnéticos penetran en el cerebro sin atenuarse por el cuero cabelludo o el cráneo, y genera una corriente de acuerdo a las leyes de inducción electromagnéticas de Faraday. De esta manera se utiliza la naturaleza no invasiva de la inducción electromagnética como una forma efectiva y no invasiva de generar corrientes en el cerebro, de entidad suficiente para inhibir focos epilépticos. Las corrientes inducidas alteran los mecanismos fisiopatológicos accionando procesos inhibitorios o excitatorios de la corteza cerebral (Nardone et al., 2018).

Los efectos terapéuticos de la EMT en la epilepsia permanecen aún en controversia. Los estudios clínicos realizados presentan grandes diferencias entre beneficios y efectos adversos. Algunos autores han podido demostrar que este tratamiento tiene efectos positivos sobre la reducción de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsias refractarias, mientras que otros no han demostrado mejoría alguna (**Tabla III**). Además, otros autores demuestran que la EMT tiene beneficios en cuanto a eficiencia del sueño y tiempo de sueño total en pacientes con epilepsias refractarias (Sánchez-Escandón et al., 2016).

TABLA III - Estimulación Magnética Transcraneal: resultados favorables, efectos adversos y parámetros.

| Autor | Resultados favorables* | Efectos adversos | Parámetros |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| (Shon et al., 2019) | 25% | No especifica | 10 sesiones de 0.5 Hz |
| (Fregni et al., 2006) | 83% | Cefaleas, insomnio | 1 Hz 1200 pulsos |
| (Seynaeve et al., 2016) | 0% | Aumento de crisis, cefaleas | 0.5 Hz 1500 pulsos |
| (Tergau et al., 1999) | 0% | No existieron | 0.33 Hz 2 sesiones de 500 pulsos |

*Se consideraron resultados favorables aquellos que implican una reducción mayor del 50% en la frecuencia de las crisis epilépticas de 18 a 24 semanas después de iniciado el tratamiento.

3.4 Estimulación de corriente continua transcraneal

La estimulación de corriente continua transcraneal (tDCS por sus siglas en inglés de *transcranial Direct Current Stimulation*) ha demostrado que tiene muchos beneficios en el tratamiento de rehabilitación motora (Badoiu et al., 2023) (Menon et al., 2023) y recientemente se han realizado ensayos para demostrar sus beneficios en la epilepsia, prometiendo ser un método indoloro y seguro para focalizar la estimulación cerebral (Poreisz et al., 2007) (Auvichayapat et al., 2013).

Esta técnica consiste en aplicar corriente catódica de baja amplitud con electrodos superficiales en la cabeza, lo que resulta en una reducción de la excitabilidad cortical. Se asume que el mecanismo está asociado con la hiperpolarización de la membrana celular. Diversos estudios han demostrado eficacia en la reducción de las crisis epilépticas pero esta mejora no se mantiene en el tiempo (San-Juan et al., 2017) (Kaye et al., 2023). Por ejemplo, en un estudio, la frecuencia de las convulsiones se redujo en un 4.8% en pacientes estimulados (Auvichayapat et al., 2013), otros estudios reportan una reducción no significativa de las convulsiones (R. S. Fisher et al., 2005), mientras que otros (Yang et al., 2020) reportan una reducción de hasta el 50% de las convulsiones en las primeras 4 semanas de seguimiento. Los efectos adversos informados son hematomas leves y molestias.

3.5 Comparación de dispositivos de tratamiento existentes

Los métodos de neuromodulación (ENV y ECP) parecen ser más eficientes que la estimulación magnética (EMT) en cuanto a la reducción de las crisis epilépticas (promedio 55.4% y 70.3% respectivamente, contra 36.1% en EMT). Los métodos de neuromodulación, a pesar de lograr mayor efectividad que la EMT, también provoca efectos adversos más graves, como dolor, parestesias, hemorragia, depresión, psicosis y suicidio. Además, en ambos tratamientos de neuromodulación, fue necesario retirar el dispositivo por intolerancia dolorosa o psicológica (Kahlow & Olivecrona, 2013) (R. Fisher et al., 2010) en aproximadamente un paciente cada 6 implantados.

En cuanto a la EMT, parece ser una técnica prometedora en algunos artículos (Fregni et al., 2006), por ser no invasiva y con efectos adversos leves, mientras que otros no reportan ninguna mejoría, sino que expresan que ocasionaría un rebote en la frecuencia de las crisis epilépticas, incrementándose significativamente (Seynaeve et al., 2016). Aunque no se hayan reportado efectos adversos de gravedad, existen diferencias excesivamente grandes entre los ensayos clínicos en cuanto a la eficacia del tratamiento. Esto da lugar a que distintas comunidades en torno a lo médico e ingenieril formen redes interdisciplinarias de similares intereses y conocimientos. Los profesionales clínicos en busca de respuestas e ingenieros que proponen nuevas soluciones (Simini et al., 2019) se ven incentivados por seguir investigando sobre los correctos parámetros de estimulación así como sesiones, localización y criterios de inclusión para estos tratamientos existentes.

La variabilidad de pacientes que mejoran entre los dispositivos analizados mantiene vigente el debate en cuanto a la mejor conducta terapéutica. Aún existen aspectos que generan controversia sobre la utilización de dispositivos para el tratamiento de las epilepsias refractarias: los efectos adversos adjudicados a los tratamientos invasivos junto con la incertidumbre sobre su eficacia hacen que sea la última elección terapéutica, mientras que los métodos no invasivos aún no tienen la validación suficiente como para establecerse como terapia de elección. Por lo tanto, en la actualidad no existen dispositivos invasivos o no invasivos que aseguren una reducción de las crisis epilépticas con efectos adversos tolerables o inexistentes. Es muy necesario avanzar en la

investigación para desarrollar instrumentos no invasivos, seguros y eficientes que permitan ofrecer tratamientos inhibidores adecuados para estos pacientes (Garay Badenian et al., 2020).

Capítulo 4

Radiaciones y su efecto en el tejido vivo

Las radiaciones son un fenómeno natural o artificial, que refiere a la energía que se desplaza en un medio de una forma que se puede describir como ondas o partículas (CNS Consejo de Seguridad Nuclear, 2013). Según su energía se clasifican en radiaciones ionizantes y no ionizantes. Las radiaciones ionizantes son aquellas que tienen suficiente energía para ionizar átomos y moléculas, mientras que las radiaciones no ionizantes no tienen suficiente energía para hacerlo.

Las radiaciones ionizantes, como los rayos X, los rayos gamma y las partículas alfa y beta, son capaces de ionizar los átomos y las moléculas con los que interactúan, lo que puede causar daño en las células y los tejidos del cuerpo humano (Acherar, 2024) (Lai & Levitt, 2023). Estas radiaciones son ampliamente utilizadas en la medicina para diagnóstico y tratamiento, así como en la industria y en la investigación científica (World Health Organization, 2023). La exposición prolongada o excesiva a radiaciones ionizantes puede tener efectos negativos para la salud, incluyendo la posibilidad de cáncer, enfermedades cardiovasculares y problemas reproductivos (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, 2023).

Por otro lado, las radiaciones no ionizantes, como la radiación electromagnética de frecuencia baja, las ondas de radio, las microondas y la luz visible, no tienen suficiente energía para romper los enlaces de los átomos y producir la ionización. Sin embargo su energía puede hacer vibrar las moléculas y dicha vibración puede generar calor (IAEA Organismo Internacional de Energía Atómica, 2023). La exposición a estas radiaciones no suele causar daño inmediato a la salud, aunque diversos estudios investigan los efectos negativos de la exposición prolongada a estas radiaciones (Cruz, 2023), sin claras consecuencias descritas.

La interacción del tejido nervioso y las radiaciones como tratamiento está siendo investigada de diversas maneras. En este capítulo revisaremos las técnicas utilizadas actualmente.

4.1 Estimulación lumínica

La energía lumínica se utiliza en la neuromodulación a través de técnicas como la optogenética y la estimulación con láser. Estas técnicas permiten la modulación precisa de la actividad neuronal utilizando luz visible o luz infrarroja cercana (NIR) para excitar o inhibir neuronas en el tejido cerebral. A continuación, se describen brevemente estas técnicas:

Optogenética: Combina genética y óptica para controlar la actividad neuronal mediante proteínas fotosensibles modificadas genéticamente (Rocha, 2022). La implementación de la optogenética en animales vivos implica la entrega de luz al cerebro. Para lograrlo, se utilizan distintos métodos, como por ejemplo la transducción viral. Los virus genéticamente modificados, como los lentivirus y los virus adenoasociados, se utilizan para expresar genes de opsina de manera rápida y eficiente, con alta localización espacial (Jiang et al., 2022). Otra técnica consiste en introducir genes que codifican las opsinas en neuronas específicas utilizando técnicas de ingeniería genética. Una vez que las neuronas expresan estas opsinas, la luz visible o infrarroja puede activar o inhibir su actividad. No existen dispositivos epigenéticos en el mercado para uso clínico aún (Ko & Yoon, 2022). El desafío clave en esta técnica es desarrollar implantes miniaturizados, inalámbricos y biocompatibles para estimulación óptica (Parker et al., 2023) y llegar con radiación lumínica a regiones cerebrales profundas sin afectar el tejido circundante.

Luz infrarroja: Se puede realizar de manera externa, transcraneal y no invasiva. Es una herramienta prometedora que utiliza luz láser infrarroja cercana pulsada o continua para elevar la temperatura del tejido neural. El calentamiento cortical basado en luz infrarroja ha demostrado ser una modalidad eficaz para inducir cambios en la actividad neuronal. En un artículo (Ismail et al., 2023) los investigadores refieren una clara reducción en la frecuencia de la actividad epileptiforme inducida, registrada mediante

electroencefalograma en roedores, pero luego de 2 a 4 minutos de iluminación láser continua presentan un aumento notable en la frecuencia de estas descargas epilépticas.

En un trabajo reciente, los investigadores descubrieron una mejora significativa en el rendimiento de la función motora, el rendimiento de la memoria, la memoria retardada y la velocidad de procesamiento cerebral, en las personas sanas que habían recibido fotobiomodulación en comparación con las del grupo de control (Dougal & Lee, 2013), lo que sugiere que podría ser una opción terapéutica para la demencia.

En otro trabajo, demuestran que los pulsos de luz infrarroja individuales y breves pueden evocar una despolarización inicial seguida de hiperpolarización en axones motores individuales (Zhu et al., 2020), de interés para el ámbito neurológico.

4.2 Microondas

Las microondas son ondas electromagnéticas de alta frecuencia que generan calor cuando entran en contacto con tejido biológico. La ablación a través de antenas de microondas se estudia para tumores por ablación térmica, por aumento de temperatura.

En estudios actuales (UTEC Universidad de Ingeniería y Tecnológica, 2022) se presenta una metodología para la focalización tridimensional no invasiva de microondas en tejido biológico. Los resultados demuestran la capacidad teórica de generar un "punto caliente" de microondas dentro de una región de interés controlando adecuadamente un conjunto de antenas que rodean la zona (Mai et al., 2023). Esta metodología tiene un amplio potencial de aplicaciones que van desde la estimulación neural hasta la ablación de tumores. Sin embargo, es un método que está comenzando a emerger y necesita continuar en investigación preclínica.

En la metodología actual, se utilizan dipolos transmisores y los resultados de las simulaciones sugieren que se pueden lograr resultados efectivos con menos dipolos magnéticos en la práctica. También se aborda el desafío de controlar cada antena con magnitud y fase independiente. Aunque puede ser un desafío técnico, los avances

recientes en tecnología de matrices de antenas hacen que esta opción sea viable (Harid et al., 2023).

Se han diseñado antenas para estratégicamente dirigir la energía a una zona determinada, específicamente para tejido blando. En algunos trabajos (H. Huang et al., 2021), para poder utilizar esta técnica, es necesario acceder al tumor. Esto puede lograrse a través de técnicas invasivas mínimas, como la punción percutánea guiada por imágenes (generalmente mediante ultrasonido o tomografía computarizada) o mediante cirugía abierta, dependiendo de la ubicación y el tamaño del tumor.

En los estudios recientes en donde se trata la neuromodulación externa con microondas, se plantea que se puede alcanzar tejido de menos de 1 centímetro de profundidad. Otros trabajos han demostrado poder alcanzar mayor profundidad con una combinación de antenas estratégicamente determinadas en distintas partes del cuerpo, para llegar a la zona deseada (Harid et al., 2023).

En otros trabajos se investiga en una neuromodulación inalámbrica que requiere una cirugía invasiva para implantar un dispositivo intracerebral (la antena que generará las microondas) (Marar et al., 2022). Es una técnica que aún requiere de investigación profunda, ya que se encuentra la dificultad principal de que para dispositivos completamente implantados, la entrega de energía se vuelve difícil debido a su pequeño tamaño, lo que limita la profundidad de los implantes.

En el trabajo de Trujillo-Romero et al. 2018 realizan un estudio paramétrico para evaluar el comportamiento de distintos tipos de antenas de microondas insertadas en el tejido, con sensores de temperatura en su longitud, para analizar el efecto térmico en modelos de cerdos como una validación para un sistema de ablación. Esta técnica tiene la necesidad de ingresar al tejido de manera invasiva para lograr el objetivo de aumentar la temperatura. Cada antena genera una región de calentamiento de aproximadamente 3 cm, por lo que es poco específica para trabajar en tejido nervioso.

4.3 Ondas gamma

Las ondas gamma son la forma de radiación electromagnética de mayor frecuencia y menor longitud de onda. Estas propiedades le otorgan un alto poder de penetración en los tejidos biológicos y la capacidad de interactuar con las moléculas a nivel subatómico (Maqbool, 2017).

La interacción principal de las ondas gamma con el tejido biológico es la ionización, donde la energía de los fotones gamma es transferida a los electrones de las moléculas, liberando radicales libres. Estos radicales libres, formados principalmente por la interacción con moléculas de H₂O, pueden dañar el ADN, lo que puede conducir al daño celular o a la mutación celular. Además, las radiaciones ionizantes (RI) pueden dañar directamente el ADN e impedir su capacidad de autorreparación (CNS Consejo de Seguridad Nuclear, 2013).

Las ondas gamma pueden afectar la transmisión de señales eléctricas y, por lo tanto, la actividad neuronal. La radiocirugía estereotáxica (RS) por ondas gamma, conocida comercialmente como "Gamma Knife", es una técnica ampliamente utilizada para la ablación cerebral y utiliza fuentes de Cobalto-60 (Co-60) (Albano et al., 2021). Esta técnica emplea haces de rayos gamma que se intersectan en el punto objetivo con una precisión de 0.25 mm (University of Pittsburgh, 2022). Se utiliza para tratar una variedad de afecciones, como procesos expansivos intracraneales (PEIC) o malformaciones arteriovenosas (MAV) (Lippitz et al., 2020) (Song et al., 2021). Para este tratamiento, se emplea un marco estereotáxico para inmovilizar la cabeza del paciente y se identifica la zona a tratar mediante técnicas de imagenología, como la resonancia magnética o la tomografía computarizada (Jacobson et al., 2021).

Por otro lado, "CyberKnife" es otra marca comercial para la RS, que utiliza rayos X de 6 MeV. A diferencia de Gamma Knife, CyberKnife no requiere un marco estereotáxico, sino que utiliza una malla termo-deformable para la inmovilización del paciente.

Capítulo 5

Ultrasonido

La energía ultrasonora es la energía transportada por ondas ultrasónicas, es decir ondas mecánicas de alta frecuencia que se propagan a través de un medio material, como sólidos, líquidos o gases. Estas ondas ultrasonoras se generan mediante la vibración de partículas en el medio y se caracterizan por tener frecuencias superiores al límite superior del espectro auditivo humano, generalmente por encima de 20,000 Hz. (Cameron & Skofronick, 1978) y hasta 500 MHz (Szabo, 2004) para trabajar en resolución extremadamente alta a nivel microscópico.

La energía ultrasónica se genera mediante un transductor de ultrasonido, que convierte la energía eléctrica en vibraciones mecánicas de alta frecuencia. Los transductores tienen una frecuencia central y un ancho de banda. Cuando se aplica energía eléctrica al transductor, este vibra dentro de su rango de frecuencias, generando ondas ultrasonoras en el medio circundante (Meyer & Foster, 2013).

Las ondas ultrasonoras se propagan a través del medio de propagación, ya sea líquido, sólido o gas. Durante la propagación, la energía ultrasonora se transfiere al medio a medida que las partículas del medio experimentan oscilaciones debido a la sobrepresión generada por las ondas.

En medicina, la energía ultrasónica es ampliamente utilizada para la obtención de imágenes mediante técnicas de ultrasonido médico. Los transductores emiten pulsos de ondas ultrasónicas que se propagan a través de los tejidos del cuerpo.

La velocidad del sonido en el tejido del cuerpo, a pesar de la dependencia con la temperatura y del tipo de tejido donde se propaga, puede considerarse constante. Ello permite estimar la profundidad del tejido objetivo para imágenes de ultrasonido. La

profundidad se calcula midiendo el tiempo que tarda un pulso de sonido en viajar desde el transductor, reflejarse en el tejido objetivo y regresar al transductor. Este tiempo se conoce como "tiempo de ida y vuelta" o "tiempo de vuelo". La mitad de ese tiempo permite estimar la distancia del transductor al tejido objetivo. Este cálculo además de la cantidad de energía absorbida y reflejada, hace posible que las imágenes por ultrasonido sean representaciones fiables de la geometría del tejido (Sonka et al., 2002).

La energía ultrasonora también se utiliza en la tecnología Doppler, para medir los cambios en la frecuencia de las ondas reflejadas por objetos en movimiento, como la sangre en los vasos sanguíneos. Esta técnica permite evaluar la aceleración del flujo sanguíneo arterial, lo cual es especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades arteriales periféricas (Trihan et al., 2023).

La interacción entre las ondas ultrasónicas y el medio donde se propaga puede provocar fenómenos como la absorción y la dispersión de la energía. La absorción de energía ultrasonora por parte del medio puede dar lugar a la conversión de la energía mecánica en calor, que debe ser especialmente considerada en los tejidos biológicos (Luo et al., 2006).

5.1 Distribución de temperatura en tejido irradiado por ultrasonido

En el uso de ultrasonido en tejido vivo, existe una disipación de energía asociado principalmente con la absorción de energía ultrasónica por parte de los tejidos biológicos. La interacción de las ondas ultrasónicas con los tejidos provoca la conversión de energía mecánica en calor. Cuando las ondas ultrasonoras se propagan a través de un tejido biológico, parte de su energía es absorbida por el tejido. La absorción depende de la frecuencia de las ondas; ciertos tejidos tienen características de absorción específicas a frecuencias particulares.

El modelo de transferencia biotérmica de Pennes (Pennes, 1948) ha sido un modelo estándar para predecir distribuciones de temperatura en tejidos vivos, incluso durante la ablación. La ecuación de transferencia de biocalor (BHTE por *The BioHeat Transfer Equation*) describe la relación entre la temperatura del tejido local y las propiedades de la sangre (Roemer et al., 1988). La sangre ingresa al volumen bajo prueba a cierta

temperatura arterial y tiende a alcanzar el equilibrio a la temperatura del tejido. Entonces, cuando la sangre sale del volumen de control, parte de la energía se va con ella. Esto significa que durante el tratamiento ablativo, la sangre actúa como sumidero de energía.

El control adecuado de la temperatura es esencial en el tratamiento ablativo que requiere el depósito preciso de energía térmica para elevar la temperatura del tejido hasta el rango terapéutico. El calentamiento debe tener una duración limitada para evitar el sobrecalentamiento de los tejidos circundantes (Payne et al., 2010). Para determinar con precisión la deposición de energía del ultrasonido, es necesario conocer no solo la intensidad aplicada, sino también las propiedades del medio (Cortela et al., 2016).

Las fluctuaciones espaciales en la densidad o velocidad (que juntas determinan la impedancia acústica característica) pueden dar lugar a dispersión o reflexión. En los tejidos biológicos, la refracción, reflexión, dispersión y absorción contribuyen al total de pérdida de la energía del sonido debido al tejido (Zhao et al., 2023). Los coeficientes de atenuación y absorción desempeñan un rol fundamental en la determinación de la energía del sonido que alcanza y se deposita en un volumen específico de tejido, por lo tanto deben ser tenidos en cuenta para la determinación de la naturaleza y magnitud de los efectos biológicos de la ultrasonografía. Con respecto al tejido biológico de hueso esponjoso, se ha observado un aumento en la atenuación del sonido en la región de 1.8 MHz, lo cual se atribuye a ciertas propiedades de este tipo de tejido (Carstensen, 1981). La medición de esta atenuación específica requiere consideraciones cuidadosas debido a la complejidad del medio biológico y las variaciones en las propiedades del tejido (Quarato et al., 2023).

5.2 Uso terapéutico del ultrasonido

En la última década, el ultrasonido ha sido “redescubierto” como técnica de terapia cerebral. Las actuales tecnologías permiten focalizar el ultrasonido para generar ablación de tejido, estimulación cerebral neuromoduladora y apertura de la barrera hemato-encefálica. Los primeros centros de tratamiento no se establecieron hasta 2020 y las aplicaciones clínicas continúan desarrollándose y extendiéndose rápidamente.

El ultrasonido como tratamiento puede aplicarse produciendo lesiones (ablación térmica) aumentando la temperatura o de forma menos invasiva modulando la actividad neuronal (neuromodulación). Ambas modalidades se describen a continuación:

Ablación térmica

Se demostró que la ablación térmica funciona de 3 a 4 cm de profundidad causando lesiones térmicas por ultrasonido (Pernot et al., 2007). Esta es una forma no ionizante bien conocida para tratar tumores cerebrales y otros problemas neurológicos, siempre que se use de manera específica. Las altas temperaturas ($> 56\text{ }^{\circ}\text{C}$) generadas por la sonicación pueden inducir daño celular como resultado de la desnaturalización de las proteínas y la necrosis por coagulación inducida por el calor. El volumen de tejido dañado depende de la intensidad acústica, la duración de la sonicación y el tipo de tejido (Benech & Negreira, 2010) (Jolesz et al., 2005). La intensidad acústica requerida para producir bio efectos térmicos según el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina (AIUM) es de 1 W.cm^{-2} (Schafer et al., 2021).

Neuromodulación

Para lograr la neuromodulación, la aplicación de ultrasonido debe ser “Ultrasonido Focalizado de Baja Intensidad” (LIFUS). La aplicación de LIFUS a nivel neuronal genera ondas mecánicas en la membrana neuronal, produciendo despolarización y activando canales iónicos dependientes de voltaje que desencadenan un potencial de acción (Tufail et al., 2011). Al ajustar los canales iónicos de esta manera, la excitabilidad del tejido neuronal cambia temporalmente sin que aumente la temperatura (Zhang et al., 2019). Se cree que el mecanismo físico predominante en la neuromodulación por ultrasonido es la fuerza de radiación acústica (ARF) (Lu et al., 2021).

Mediante registros electroencefalográficos se ha mostrado que el tratamiento con ultrasonido es capaz de atenuar la actividad epiléptica inducida químicamente en gatos y ratas (Tufail et al., 2011; Zhang et al., 2019). Es una técnica neuromoduladora ventajosa porque es menos invasiva que otros tipos de estimulación, como la ECP y métodos optogenéticos. También tiene una resolución espacial más alta y una penetración más profunda que EMT (Wang et al., 2021), modula la actividad cerebral usando intensidades

que no causan un calentamiento sustancial o efectos irreversibles (Schafer et al., 2021), y puede enfocarse en haces controlados (Li et al., 2019). Se desconocen las intensidades requeridas para la supresión de la actividad epiléptica en focos epileptogénicos, y los autores refieren que se requieren más estudios para llegar a un consenso (Bubrick et al., 2022).

En un artículo reciente (Lescrauwaet et al., 2022) se plantea la hipótesis de que el calentamiento causado por la absorción de energía acústica podría interrumpir la señalización sináptica en el tejido objetivo. Si se justifica una mayor investigación, el ultrasonido podría proporcionar a los médicos un instrumento potencial futuro para abordar y resolver de forma no invasiva los focos epilépticos refractarios, descartando procedimientos invasivos. La ventaja de utilizar el ultrasonido es la capacidad de variar sus parámetros para irradiar la cantidad exacta de energía ajustada a las necesidades de cada paciente (Garay Badenian et al., 2022).

5.3 Propiedades acústicas

Velocidad de ultrasonido

La velocidad de propagación del sonido es similar en el agua y en los tejidos biológicos blandos, debido a su alto contenido de agua. En el agua es de 1500 m/s, en el cerebro es de 1510-1580 m/s (Zoric et al., 1999) (Tofts, 2003). Si se mantienen las condiciones de temperatura y presión, la velocidad de propagación en el medio permanece constante (Oliveira, 2016).

Las características acústicas del tejido biológico fueron arduamente estudiadas para el uso de ecografía medicinal (Barnett et al., 1997), demostrando que los tejidos blandos y los órganos del cuerpo tienen similares impedancias por su alto contenido de agua y similar velocidad de conducción del sonido.

Impedancia acústica

La impedancia acústica es la resistencia impuesta por el medio a la propagación del haz ultrasónico (Oliveira, 2016). Depende de la densidad del tejido y de la velocidad de

propagación. En el tejido cerebral, la impedancia acústica es de 1.58×10^6 Rayls (Tofts, 2003).

Atenuación acústica

La atenuación acústica se refiere a la pérdida total de energía del ultrasonido en función de la distancia recorrida. La atenuación se debe principalmente a efectos termo-viscosos, que representan la pérdida de energía debido a la transformación de energía mecánica en energía térmica. Este fenómeno se denomina absorción termo-viscosa. Además, se incluyen efectos geométricos, como dispersión, reflexión y refracción de energía. Es el resultado de varias características de la interacción del sonido con el tejido, como la absorción y la dispersión. En el cerebro, el coeficiente de atenuación es de 0.6 dB/cm a 1 MHz (Goss et al., 1979) (Surry et al., 2004).

Para construir fantomas de ultrasonido, se deben tener en cuenta las propiedades acústicas, dependiendo del objetivo del fantoma. El coeficiente de absorción controla la cantidad de energía acústica convertida en calor y, por lo tanto, debe ser similar a la del tejido replicado. La velocidad de propagación del sonido, junto con la densidad de la masa, determinan la impedancia acústica del material, lo que influye en la capacidad de transmisión y reflexión de la energía acústica en las interfaces entre dos medios y, por lo tanto, la fracción real de energía acústica que se propaga a través del fantoma.

Capítulo 6

Dispositivos experimentales en ultrasonografía

6.1 Laboratorio de Acústica Ultrasonora

Los ensayos para este trabajo fueron realizados en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias, Universidad de la República.

El LAU tiene amplia experiencia en elastografía ultrasonora y en estudio de efectos térmicos del ultrasonido en tejido blando (Garay et al., 2020, Ramirez et al., 2022). Hasta el momento, la mayoría de las publicaciones del LAU en esta dirección se enfocan en modelar y explicar la física de la propagación de ondas en el tejido con el objetivo de mejorar la capacidad de diagnóstico y/o terapia con ultrasonido. Esta maestría se adecúa al interés del LAU de incorporar una visión clínica a la investigación que permita enfocar mejor el trabajo a aplicaciones concretas, sabiendo las necesidades que enfrenta la clínica y el estado del arte actual en la materia.

Previo a las experiencias de laboratorio, fueron realizadas lecturas dirigidas, necesarias para formar la base teórica que permitió comprender los fenómenos ablativos por ultrasonido. Las experiencias de laboratorio fueron una serie de trabajos con un seguimiento cercano y con un nivel de complejidad creciente.

Inicialmente se determinaron las características de los emisores ultrasónicos (mapeamiento de la intensidad acústica) en agua libre e interponiendo huesos humanos y fantomas de tejido cerebral, con el objetivo de determinar la efectividad y precisión de la ablación térmica generada por ultrasonido de alta potencia focalizado.

Las experiencias realizadas en el laboratorio caracterizaron los campos ultrasónicos y permitieron conocer la energía ultrasónica depositada en el medio / fantoma sometido a la sonificación. La intensidad ultrasónica (proporcional a la energía) es el parámetro fundamental en la ecuación biotérmica.

A lo largo del tiempo se han equipado los laboratorios del Instituto de Física para este tipo de investigaciones. En particular, en el área biomédica, el LAU cuenta con equipamiento de última generación: un sistema Verasonics con un módulo de potencia acoplado, es un sistema de ultrasonido multicanal para investigación en aplicaciones médicas que es completamente programable, tanto en la emisión como en la recepción del ultrasonido. El módulo de potencia permite enviar ondas acústicas de alta intensidad para investigar efectos asociados a la alta potencia y la terapia por ultrasonido.

6.2 Instrumentación del laboratorio

A continuación se realizará una descripción de la instrumentación del LAU, para facilitar la comprensión de la configuración utilizada y detallada más adelante en este capítulo y en los siguientes.

Hidrófono: es un transductor electroacústico que convierte las vibraciones sonoras presentes en forma de presión dentro de agua en energía eléctrica para su posterior estudio. Está diseñado para ser usado en medios acuosos. Se utilizaron 2 hidrófonos, uno para captar altas intensidades y otro para bajas intensidades.

Transductor de ultrasonido: es el encargado de enviar el haz de ondas sonoras. Puede utilizarse para captar el eco (reflejo de ondas ultrasonoras) o solamente para enviar la sonificación. Puede ser plano o focalizado, con diferentes distancias focales definidas por la geometría. Se utilizó el modelo *Imasonic, l'Ognon*, Francia; 3790 H101, 2.25 MHz, \varnothing 38 mm monoelemento y distancia focal de 38 mm y el modelo *Sonic* de distancia focal 45 mm monoelemento.

Sistema robótico de posicionamiento: es un controlador que realiza movimientos del hidrófono o de transductor en los 3 ejes dentro de la cuba de agua, mediante motores controlados por el usuario. Tiene una precisión de décima de milímetro y se utiliza para posicionar los dispositivos en coordenadas específicas. En la adquisición de datos se utiliza para mover el hidrófono permitiendo realizar un mapeamiento del campo ultrasónico. Se utilizó el modelo escáner mecánico *Arrick Robotics® XY-18* y el sistema

implementado propio del LAU.

Emisor-receptor de pulsos: se encarga de generar el pulso eléctrico, de amplitud controlada, que se convierte en pulso ultrasónico cuando pasa por el transductor. Se utilizó el modelo *Olympus, Panametrics 5073 PR*.

Osciloscopio: es un instrumento de medición electrónica para visualizar y digitalizar señales eléctricas. Registra las señales de salida del transductor de ultrasonido. Se utilizó el modelo *Tektronix Inc. Beaverton TDS 2024B*.

Amplificador: se utiliza para amplificar la amplitud del pulso eléctrico. Utilizado para pruebas de alta intensidad. Se utilizó el modelo ENI (*Electronic Navigation Industries, Rochester y NY; modelo 2400L*).

MATLAB®: es un software que se utilizó para controlar en sistema robótico de posicionamiento y para análisis de datos y gráficas posteriores.

Para los trabajos de laboratorio de esta maestría utilizamos una configuración con un sistema robótico de posicionamiento ultrasónico que controla el movimiento del hidrófono mientras se recopilan los datos. Siguiendo el protocolo de la Norma IEC IEC-61102:1991, el transductor de potencia y el hidrófono se sumergen en un cuba de agua desgasificada para evitar la posible cavitación, que es un efecto no deseado. El sistema robótico de posicionamiento (Figura 1) controla los motores para mover los hidrófono ya sea el de baja intensidad (hidrófono de aguja acústica de precisión) o el de alta intensidad (ONDA, hidrófono de aguja HNP- 0400), a lo largo de los ejes longitudinal y transversal. Un emisor-receptor de pulsos genera el pulso ultrasónico del transductor, y el motor, controlado por computadora, mueve el hidrófono en una secuencia de posiciones separadas por 0.0127 cm mientras un osciloscopio registra las señales de salida. El osciloscopio permite digitalizar la señal recibida para procesarla (Figura 2).

Para el procesamiento de datos y gráficos de este trabajo se utilizó MATLAB®.

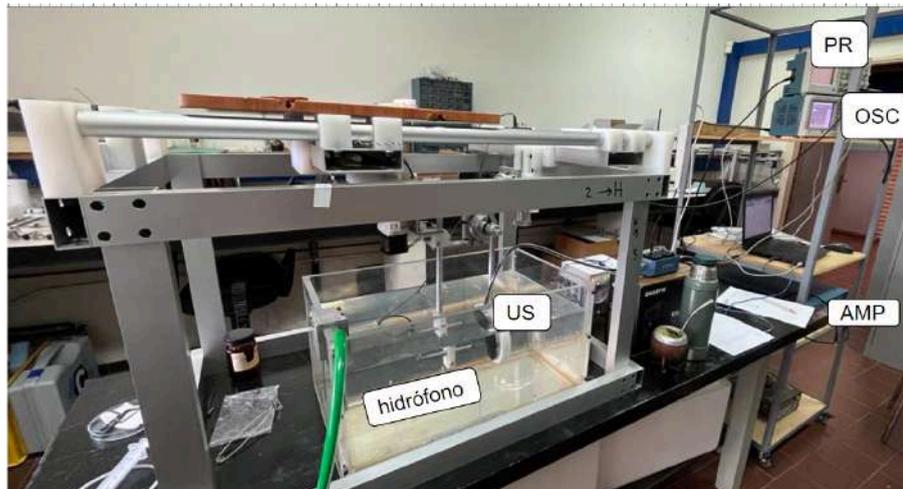


Figura 1. Sistema de escaneo ultrasónico en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora de la Facultad de Ciencias, Universidad de la República. Hidrófono. US = Transductor de ultrasonido. PR = pulser/receiver. OSC = Osciloscopio. AMP = Amplificador.

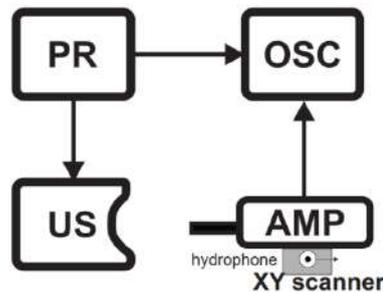


Figura. 2. Equipamiento utilizado en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora para medir amplitud. PR= pulser/receiver. OSC= osciloscopio. US= Transductor de ultrasonido. AMP= Amplificador. Hidrófono.

Para las pruebas en donde se busca evaluar el aumento de temperatura en un área, se utilizó un emisor-receptor de pulsos, amplificado por un amplificador de potencia ENI (Figura. 3). Los parámetros de operación y exposición son controlados por MATLAB® a través de un bus serie universal (USB). El procedimiento de medición se describe en Cortela et al. (2020).

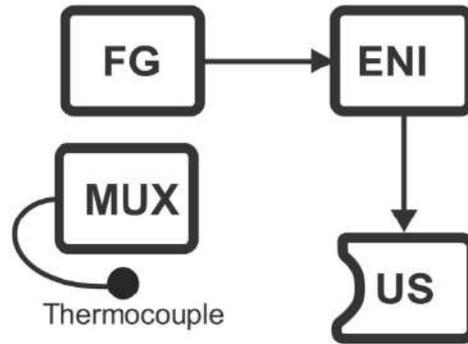


Figura. 3. Equipamiento utilizado en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora para medir aumento de temperatura. MUX= multiplexor. ENI= Amplificador Electronic Navigation Industries. Thermocouple. FG= Function Generator. El Generador de funciones genera un pulso, que pasa por el amplificador ENI para llegar a un pulso amplificado al transductor de ultrasonido US.

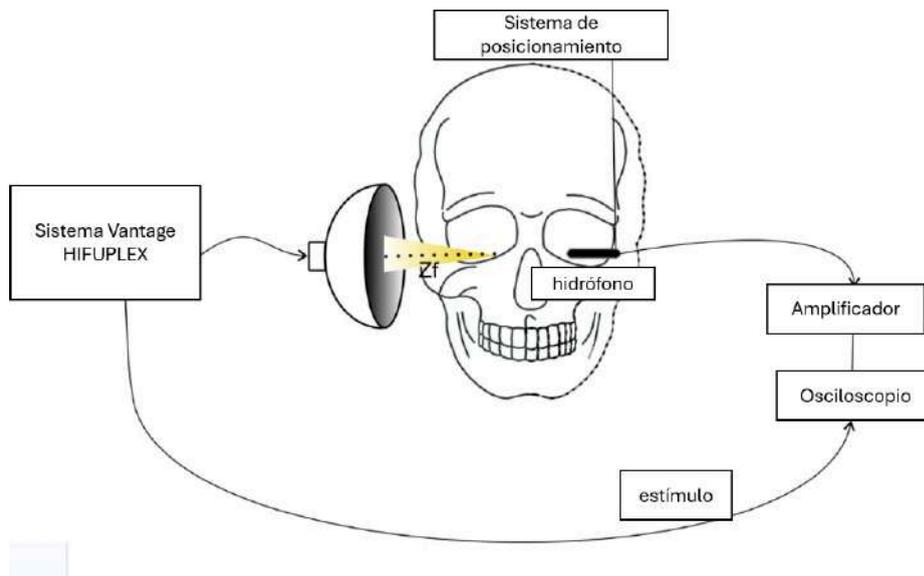


Figura. 4. Set up esquemático. Sistema de posicionamiento, Vantage System HIFUPLEX, estímulo, osciloscopio, amplificador, hidrófono. Zf= distancia focal.

En la Figura 4 se muestra el set up con el que se testeará la hipótesis, en donde el transductor envía energía ultrasonora con un foco de ultrasonido dentro del cráneo. El hidrófono para recibir el pulso de ultrasonido estará presente solamente en situaciones experimentales previas a la utilización de fantomas de tejido cerebral.

Capítulo 7

Fantomas de tejido cerebral

La creación de fantomas tiene como principal objetivo evidenciar visualmente la geometría de la ablación y permitir obtener experiencia en el manejo del sistema experimental. Los fantomas reproducen ciertas propiedades acústicas del tejido blando como el cerebro y así obtenemos resultados más verosímiles.

El nombre del proyecto CENEPSIA surge del acrónimo de Concentración de Energía en Epilepsia. Trabajamos bajo la hipótesis de que la energía radiante puede concentrarse por una disposición geométrica de uno o más haces en puntos definidos de un fantoma cerebral. Las radiaciones energéticas convergentes en los fantomas de cerebro y cabeza pueden evaluarse a la luz de las características físicas (aumento de temperatura, energía, presión ultrasónica) del tejido nervioso. Buscamos desarrollar un dispositivo experimental que responda al objetivo general de suministrar energía controlada a ubicaciones determinadas dentro del cráneo para el tratamiento de focos epilépticos. Se persiguen dos situaciones diferentes en las simulaciones: ablación térmica focalizada de alta intensidad y neuromodulación no invasiva de baja intensidad. Para llevar a cabo estas simulaciones y obtener parámetros específicos, es necesario diseñar y probar fantomas que simulen las propiedades del tejido cerebral.

El uso de modelos animales para pruebas de ultrasonido cerebral es costoso y difícil para probar protocolos específicos (Thomson et al., 2019). A diferencia de los estudios en animales, el uso de un fantoma protocolizado permite trabajar bajo condiciones controladas. Con un fantoma, esperamos obtener resultados más precisos y reproducibles (Menikou et al., 2015). Por otro lado, el uso de tejido biológico *in vitro* presenta el problema de que los tejidos experimentan una descomposición rápida que se traduce en cambios en el comportamiento del material cuando se expone a irradiación ultrasónica (López-Haro & Vera, 2010). Por lo tanto, para aplicar el ultrasonido como tratamiento, es necesario obtener y estandarizar modelos de fantomas cerebrales para que la investigación sea precisa y sin grandes costos.

Para que un fantoma sea válido, debe tener propiedades acústicas similares a las del tejido que está diseñado para simular, como la velocidad de propagación, el coeficiente de atenuación y la impedancia acústica (Thomson et al., 2019) (Menikou et al., 2015).

7.2 Revisión de fantomas de la literatura

En este capítulo se realiza una revisión de fantomas de tejido biológico (tejido cerebral y otros) para obtener valores comparativos de los parámetros acústicos de los diferentes materiales utilizados, en relación con el tejido que se va a simular. Esta evidencia nos permite diseñar y fabricar nuestro propio fantoma cerebral para probar nuestros protocolos de absorción de energía.

Para una revisión bibliográfica comparativa, se utilizó el portal Timbó Foco con las palabras clave *phantom + ultrasound*. Según el título y el contenido del trabajo, se seleccionaron las publicaciones más pertinentes sobre investigación de ultrasonido en tejidos blandos y cerebro.

La Tabla IV muestra los materiales utilizados para fabricar fantomas de tejidos blandos y tejidos específicos (cerebro, mama e hígado).

Tabla IV. Materiales del fantoma, velocidad de propagación y coeficiente de atenuación.

| Autor | Material utilizado | Tejido simulado | Vel . prop. del sonido (m/s) | Coef. atenuación (dB/cm/MHz) |
|----------------------------|---|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| (Thomson et al., 2019) | Molleja e hígado de pollo | Cerebro y tumor cerebral | 1510 (molleja) 1539 (hígado) | 0.81 (molleja) 0.66 (hígado) |
| (Surry et al., 2004) | PVAc | Cerebro y mama | 1520 - 1540 | 0.075 - 0.28 |
| (Martínez & Jarosz, 2015) | Gelatina bovina en etilenglicol | Cerebro | 1500 - 1720 | 0.62 |
| (Menikou & Damianou, 2017) | Agar, dióxido de sílice, leche evaporada, BSA. | Cerebro | 1485 - 1529 | 0.4 |
| (Takegami et al., 2004) | Poliacrilamida y clara de huevo. | Tejido blando | 1537 - 1544 | 0.14 - 0.31 |
| (Divkovic et al., 2007) | Poliacrilamida y clara de huevo. | Tejido blando | 1575 | 0.15 |
| (Cannon et al., 2011) | Aceite, surfactante, glicerol, carburo de silicio, óxido de aluminio. | Mama | 1490 - 1568 | 0.6 |
| (Choi et al., 2013) | BSA-PAG acrilamida con cuentas de vidrio. | Hígado | 1576 | 0.52 |
| (Lafon et al., 2005) | PAG, BSA | Tejido blando | 1544 | 0.17 |
| (Cortela et al., 2020) | Goma de gellan, cuentas de vidrio. | Tejido blando | 1540 | 0.54 - 0.92 |

BSA Albúmina sérica bovina - PVAc Polyvinyl alcohol cryogel - PAG Hidrogel de poliacrilamida

Para la realización de un fantoma reproducible en nuestro proyecto, consideramos los trabajos que investigan la simulación de tejido cerebral en tres grandes grupos de materiales:

(i) tejido de pollo ex vivo

(ii) criogel de alcohol polivinílico

(iii) mezcla de proteínas (leche evaporada, clara de huevo, BSA) y espesantes (agar, gelatina bovina).

En lo que respecta a los fantasmas simuladores de cerebro, la velocidad de propagación del sonido, según la literatura, estuvo en un rango de 1485 a 1720 m/s, y el coeficiente de atenuación acústica varió de 0.075 a 0.81 dB/cm/MHz. El resto de los fantasmas de tejido no cerebral tuvieron una velocidad de propagación similar, de 1490 a 1576 m/s, y un coeficiente de atenuación de 0.14 a 0.52 dB/cm/MHz.

El agar tiene una temperatura de fusión de 85 °C (Tofts, 2003) y mantiene su integridad hasta esta temperatura, lo que lo convierte en un material ideal para experimentos de ablación térmica. Además, el agar es un gel de rigidez media y lo suficientemente flexible como para soportar la fuerza compresiva del ultrasonido de alta intensidad sin romperse (Menikou et al., 2015) y puede durar varios días manteniendo sus propiedades acústicas. Si el fantoma de agar se calienta por encima de su temperatura de fusión durante el experimento, debe descartarse debido a la licuefacción (Menikou & Damianou, 2017). Es un material muy conveniente para trabajar, ya que además de tener una alta temperatura de fusión, no es tóxico, es fácil de preparar y no es costoso.

Por otro lado, Cortela et al., 2020 demuestran un punto de fusión más alto de > 100 °C en goma de gellan. Es un agente gelificante no tóxico, un polisacárido producido por el microorganismo *Sphingomonas elodea*. Para simular la atenuación biológica del tejido, los autores agregaron esferas de vidrio de diferentes tamaños. El coeficiente de atenuación aumentó de 0.54 a 0.92 en 240 días, y también aumentó con la temperatura. A 30 °C presenta un coeficiente de atenuación cercano al coeficiente de tejido blando a temperatura corporal. En este material, el aumento de la temperatura se mide con un termopar dentro del fantoma.

Las propiedades acústicas del tejido cerebral pueden simularse con una mezcla de componentes, cada uno abordando una característica única. La dispersión de ondas se puede simular utilizando materiales como proteínas, cuentas o geles de sílice (Choi et al., 2013; Menikou & Damianou, 2017). La proporción de dicho material es una forma de controlar la dispersión. Menikou y Damianou, en 2017, lograron aumentar el coeficiente de atenuación en un fantoma compuesto por proporciones crecientes de leche evaporada y agar: desde cero dispersión (sin leche evaporada) de agar puro hasta un 40% de leche evaporada que produjo un coeficiente de atenuación de 0.4 dB/cm/MHz.

Materiales industriales como la poliacrilamida también deben ir acompañados de otro material para mejorar la absorción acústica, como la albúmina sérica bovina (BSA). Además, los fantomas deben manipularse con cuidado, ya que la acrilamida es un conocido neurotóxico y probablemente cancerígeno Menikou & Damianou, 2017. En el trabajo de Lafon et al., 2005 utilizan BSA como reemplazo de la albúmina de huevo, ya que tiene más proteínas y mejora la atenuación acústica debido a la desnaturalización térmica. Altas concentraciones de clara de huevo en el fantoma tiene niveles más altos de atenuación del sonido y una propagación del sonido más rápida en comparación con la BSA. En un fantoma con las mismas características (poliacrilamida y BSA), Divkovic et al., 2007 prueban la conducción térmica y la capacidad calorífica para medir la coagulación a 67 °C y finalmente muestran que el coeficiente de atenuación aumenta después de la desnaturalización de las proteínas.

Los fantomas visuales son muy útiles para ver las lesiones inducidas por el ultrasonido sin tener que medir ningún aumento de temperatura (con termopares) o examinar con imágenes de tomografía computarizada / resonancia magnética. En Takegami et al., 2004, la mezcla de claras de huevo con poliacrilamida funciona como un indicador de altas temperaturas, con una concentración de albúmina del 10% al 40%. El gel transparente se vuelve blanco en áreas coaguladas, útil para experimentos de ultrasonido de alta intensidad. Choi et al., 2013 buscan imitar el hígado, utilizando BSA-PAG con cuentas de vidrio de 40–80 μm de diámetro para agregar disipación, simulando la dispersión de tejido vivo. El fantoma es visualmente transparente, pero las lesiones térmicas aparecen opacas. Lafon et al., 2005 utilizan BSA como una proteína sustituta de las claras de huevo, esperando tener propiedades acústicas similares. En este caso, la BSA también

funciona como un indicador visual, ya que la desnaturalización de las proteínas produce un color ámbar en el gel.

Dentro de los alcoholes, el material de criogel de alcohol polivinílico (PVAc) utilizado por Surry et al., 2004 tiene la desventaja de no lograr un coeficiente de atenuación similar al del tejido biológico. Obtuvieron coeficientes de atenuación de 0.075 a 0.28 dB/cm/MHz, no lo suficientemente altos para simular los 0.6 dB/cm/MHz del tejido cerebral. El PVAc es un material que se solidifica en ciclos de enfriamiento. En Reinertsen & Collins, 2006 utilizan el mismo material para simular deformaciones cerebrales que pueden ocurrir durante la neuronavegación, sin embargo, no realizan mediciones de ultrasonido.

Con otro material del grupo de alcoholes, Cannon et al., 2011 crearon fantomas variando la concentración de glicerol y demostraron que cuanto mayor es la concentración, más rápida es la propagación del sonido.

Thomson et al., 2019 utilizan tejidos de pollo ex vivo, con el objetivo de diferenciar las propiedades acústicas de un cerebro sano de un tumor cerebral, bajo la hipótesis de que el tejido cerebral canceroso dispersará el ultrasonido de manera diferente al tejido cerebral sano, debido a diferencias microestructurales, como la correlación espacial y el número de células.

Martínez & Jarosz, 2015 también utilizan un material animal: fantomas de gelatina bovina en polvo disueltos en etilenglicol. Este fantoma se utiliza para estudiar la terapia térmica en el cáncer cerebral. Se refieren a la necesidad de un fantoma que sea fácil de construir, fácil de ensamblar, económico y lo suficientemente compacto como para facilitar su transporte. Obtienen parámetros más similares a los del cerebro en un fantoma con una concentración de gelatina bovina del 10 al 11% en etilenglicol.

Existe un fantoma comercial HIFU PHANTOM GEL (para Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad) que simula las propiedades acústicas de los tejidos. El gel HIFU es transparente y se vuelve blanco en la zona lesionada cuando la temperatura inducida por el ultrasonido alcanza los 70 °C, lo que facilita ver su tamaño y forma. Vienen en formas y tamaños estándar y son caros para investigaciones (*Onda Corporations, «HIFU Phantom Gel», 2022*).

Hay una variedad de materiales utilizados para los fantasmas de ultrasonido, algunos de ellos específicos para tejido cerebral. Muchos estudios muestran la necesidad de estandarizar las recetas de composición de los fantasmas que deben ser reproducibles, fáciles de fabricar, con materiales económicos y, sobre todo, con propiedades acústicas similares al tejido que se va a simular (Garay Badenian et al, 2023b).

7.3 Diseño de un fantoma para CENEPSIA

Para la formulación de fantasmas cerebrales, se llevó a cabo un análisis de los materiales. El objetivo consiste en desarrollar fantasmas visuales que reflejan alteraciones en sus propiedades una vez afectados por ultrasonido, tornándose perceptibles a simple vista. Numerosos estudios ya vistos en el apartado superior, indican que al incorporar albúmina, ya sea procedente de claras de huevo o albúmina sérica bovina, se obtiene un fantoma que, al ser expuesto a ultrasonido, presenta una mancha blanca en la región de mayor temperatura, análoga a la clara en un huevo cocido.

La preparación de estos materiales de albúmina exige su mezcla con un agente consistente. La literatura científica sugiere el uso de polivinil alcohol (PVA), una opción de fácil preparación aunque requiere altas temperaturas para su disolución, con la consecuente coloración blanca de la clara de huevo en la mezcla. Otra alternativa es el uso de poliacrilamidas, que, si bien demandan una manipulación más cuidadosa y son menos accesibles, presentan la ventaja de no requerir calentamiento para alcanzar la consistencia deseada, evitando así que la clara de huevo adquiriera un tono blanco en la preparación.

Inicialmente, consideramos como opción más accesible el agar o gellan gum; sin embargo, su empleo implicaba también el calentamiento necesario para obtener la viscosidad deseada, lo que los descalifica como materiales idóneos para la creación de fantasmas visibles. La idea de combinarlos con albúmina de huevo en polvo se descartó, ya que este último componente, al ser blanco desde el principio, no adquiere la característica de volverse blanca al calentarse, además de la necesidad de mezclarlo en caliente con agar o gellan gum.

La consideración de utilizar fantomas no-visibles representa una alternativa ante los desafíos químicos asociados a la preparación de fantomas visibles. En este caso, la obtención de imágenes del foco de ultrasonido se realizaría mediante resonancia magnética (RM). El agar y el gellan gum, al no alterar visualmente sus propiedades durante el proceso, ofrecen una base química más manejable para la confección de fantomas. La posterior obtención de imágenes mediante RM permitiría evaluar con precisión el impacto del ultrasonido sin la necesidad de contar con características visuales en el fantoma. Aunque la opción de fantomas no-visibles podría carecer de la visualización directa, la capacidad de obtener datos precisos a través de técnicas de imagenología como la RM podría compensar esta limitación.

En relación con la obtención de fantomas que permitan visualizar la lesión mediante RM, no encontramos trabajos que utilicen la imagenología para observar el volumen del foco de ultrasonido. Sin embargo, existen estudios adicionales que abordan la cuestión del tiempo de relajación longitudinal (T1, tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperarse al 63% de su valor máximo después de haber sido excitada por un pulso de radiofrecuencia) y tiempo de relajación transversal (T2, tiempo que tarda la magnetización transversal en decaer al 37% después de haber sido excitada) en el contexto de la RM. Como se señala en el estudio de (Bouchard & Bronskill, 2000), debido a que los cambios inducidos por el calor son permanentes y reflejan la historia acumulativa del protocolo de calentamiento, la imagenología por resonancia magnética se puede realizar en cualquier momento después del tratamiento sin riesgo de cambios en el patrón de daño térmico.

En el ámbito de los fantomas visibles con albúmina y poliacrilamida, observamos que (Divkovic et al., 2007; Lafon et al., 2005; Takegami et al., 2004) han utilizado poliacrilamida en sus estudios. Los geles de poliacrilamida se producen mediante una copolimerización entrecruzada de acrilamida y N,N-metilenobisacrilamida en una solución acuosa (Lafon et al., 2005).

En el trabajo de Divkovic et al., 2007 la concentración de acrilamida en los fantomas fue del 5% en peso (w/w). Se utilizó una solución acuosa del 40% en volumen (w/v) de acrilamida. Como indicador térmicamente sensible, emplearon claras de huevo en una proporción de 87% (w/w). Añadieron una solución al 10% de persulfato de amonio APS

y el catalizador tetrametiletilendiamina (TEMED) como iniciador de polimerización a la solución del fantoma.

Dada la dificultad para encontrar acrilamida en la región, debimos optar por utilizar materiales que se consiguen de manera fácil en Uruguay, como es el agar. Como ya fue descrito anteriormente, el agar tiene la desventaja de que debe ser calentado a 80 °C para lograr su consistencia. En este caso, al utilizar claras de huevo para un fantoma visible, la clara quedaría blanca en el momento de la preparación del fantoma, perdiendo su utilidad de darle visibilidad a la región del fantoma calentado. Sin embargo, realizamos un protocolo en donde calentamos el agar pero sin calentar las claras de huevo, para lograr un fantoma accesible, útil y medianamente fácil de realizar.

La albúmina en polvo fue considerada para la creación de los fantomas, pero por su característica de ser liposoluble, no logramos incorporarla a la mezcla sin calentarla.

Protocolo para la realización del fantoma

Reunir los siguientes ingredientes para elaborar el fantoma de tejido cerebral:

- 3 g de agar.
- 30 g de claras de huevo.
- 100 ml de agua.

En un becker, calentar 100 ml de agua con 3 g de agar a fuego lento.

Revolver constantemente, controlando la temperatura hasta que alcance los 80 °C.

Apagar el fuego y continuar revolviendo hasta que la mezcla descienda a los 55 °C.

Incorporar la mezcla de claras de huevo, asegurándose de remover de manera uniforme.

Continuar revolviendo evitando la generación de burbujas de aire.

Proceder a fraccionar la mezcla en los recipientes adecuados.

Protocolización del proceso:

- Documentar detalladamente cada paso del proceso de elaboración del fantoma.
- Registrar la temperatura en cada etapa y cualquier observación relevante.
- Mantener el fantoma en su soporte durante su conservación, en un medio refrigerado a temperatura constante de 4°C .
- Establecer un protocolo estandarizado para garantizar la reproducibilidad del fantoma.



Figura 5. Procedimiento de producción de fantomas. Medición de Agar 3g. Calentamiento de Agar y agua hasta punto de fusión de Agar, más de 80 °C.



Figura 6. Fantoma resultante, de 6 cm de diámetro x 2 cm de altura.

Medición de propiedades acústicas del fantoma:

- Realizar mediciones detalladas de las propiedades acústicas del fantoma utilizando los equipos y métodos pertinentes.
- Registrar los resultados de manera sistemática, incluyendo frecuencias, velocidad del sonido, y cualquier otra propiedad relevante, utilizando el set up detallado en el capítulo 6.

Protocolo de utilización de los fantomas de tejido cerebral

1. Realizar los fantomas según indicaciones ya mencionadas.
2. Dentro de las 72hs siguientes, realizar los ensayos:
 - 2.1 Conociendo la intensidad disipada, corroborar el fantoma con el material ablacionado térmicamente (blanco).
 - 2.2 Realizar la misma medición con un **hueso temporal pediátrico** interpuesto entre transductor y fantoma. Corroborar el fantoma con el material ablacionado térmicamente (blanco).
 - 2.3 Realizar la misma medición con un **hueso temporal adulto** interpuesto entre transductor y fantoma. Corroborar el fantoma con el material ablacionado térmicamente (blanco).

Este protocolo sistemático permitirá evaluar las propiedades acústicas de los fantomas de tejido cerebral, verificar su validez mediante la comparación con materiales ablacionados térmicamente (blanco), y explorar la respuesta ante la ablación con diferentes tipos de huesos en condiciones pediátricas y adultas.

Capítulo 8

Cráneo humano y sus variantes anatómicas

Este capítulo tiene como objetivo explorar de manera detallada la anatomía del cráneo humano, abordando aspectos importantes como la densidad ósea, la presencia de aire en los huesos, variantes anatómicas relevantes y las áreas donde el hueso craneal presenta menor espesor.

8.1 Densidad ósea en el cráneo humano:

La densidad ósea en el cráneo humano impacta directamente en la transmisión de ondas acústicas y es de estudio relevante para el uso de ultrasonido por ecografía (para interpretación de imágenes médicas).

La densidad ósea varía en distintas regiones del cráneo, determinada por la composición mineral, principalmente la proporción de calcio y fósforo y la organización de la matriz ósea (Caeiro et al., 2005).

Además, la organización de las fibras colágenas y la presencia de minerales en la matriz ósea influyen en la capacidad del hueso para absorber y transmitir ondas acústicas (Facultad de Medicina UNAM, 2017). Las regiones del hueso frontal y parietal suelen ser más densas debido a su función protectora sobre el cerebro, mientras que el hueso esfenoides y temporal exhibe variaciones en su densidad debido a la presencia de estructuras como senos y cavidades (Serrano & Nova, 2023).

La densidad ósea impacta directamente en la velocidad de propagación de las ondas acústicas a través del tejido (Carroll et al., 2023). La capacidad del hueso para absorber y refractar estas ondas determina, en ultrasonido, la calidad de las imágenes médicas. Estas características también repercuten en esta investigación, en donde nos interesa evaluar la

onda de ultrasonido por su pasaje por el hueso. En nuestra investigación, la variación en la densidad ósea puede incidir en la eficacia de tratamientos como la ablación por ultrasonido. Las regiones con una mayor densidad presentan desafíos particulares en la sonificación, ya que suelen requerir niveles de intensidad más elevados. Por otro lado, en áreas menos densas, es necesario aplicar la técnica con mayor precaución para evitar posibles daños (Suo et al., 2021).

La variabilidad de estos parámetros debe ser examinada de manera detallada. Aumentar la intensidad del ultrasonido para abordar regiones óseas más densas puede conllevar riesgos, como el corrimiento del foco ultrasónico y el calentamiento de áreas no deseadas.

8.2 Presencia de aire en el cráneo.

La presencia de aire en el cráneo agrega complejidad a la propagación de ondas acústicas (Radiology Info, 2022). Dos de las principales fuentes de aire en el cráneo son la cavidad mastoidea y los senos paranasales. La cavidad mastoidea, ubicada en el hueso temporal, es un espacio lleno de aire que se comunica con el oído medio. Los senos paranasales, presentes en varios huesos del cráneo, son cavidades llenas de aire que rodean la cavidad nasal (Drake et al., 2010).

Estas estructuras introducen variabilidad en la densidad del tejido óseo y afectan las propiedades acústicas del cráneo. El aire es un medio menos denso que el tejido óseo circundante, lo que resulta en fenómenos como la refracción y reflexión de las ondas de ultrasonido.

8.3 Variantes anatómicas

La anatomía del cráneo presenta variaciones notables, desde el tamaño y forma de la cavidad craneal hasta la configuración de las suturas craneales y la estructura de los senos paranasales. Estas variantes anatómicas son muchas veces dependientes de la edad.

En el recién nacido, existen grandes espacios membranosos no osificados (fontanelas) entre los huesos del cráneo, particularmente entre los grandes huesos planos que cubren la

parte superior de la cavidad craneal. Esto permite que la cabeza se deforme durante su paso por el parto y permite el crecimiento posnatal. La mayoría de las fontanelas se cierran durante el primer año de vida. La osificación completa de los finos ligamentos del tejido conectivo que separan los huesos en las líneas de sutura comienza a finales de los veinte años y normalmente se completa en la quinta década de vida (Stanford Medicine, 2020).

Además, las suturas craneales y las uniones fibrosas entre los huesos del cráneo, exhiben variabilidad en su patrón y fusión. Las suturas pueden identificarse de ser necesario, ya que pueden ser suturas completamente fusionadas o pueden permanecer abiertas en la edad adulta (Hansen et al., 2019).

8.4. Espesor óseo:

Identificar áreas en el cráneo humano donde el hueso presenta menor espesor es importante para este trabajo, ya que para la utilización de ultrasonido, será una ventaja encontrar lugares en donde el espesor óseo es menor, para poder abordar con menor intensidad y con la menor refracción posible, para evitar correcciones en la onda de ultrasonido.

Región pterional: La región pterional, ubicada en la unión del hueso frontal y temporal, es una de las localizaciones que presentan menor espesor óseo en el cráneo (Hansen et al., 2019). Este sitio es especialmente relevante en procedimientos neuroquirúrgicos, ya que se utiliza comúnmente como acceso para cirugías cerebrales.

Cavidad orbitaria: La cavidad orbitaria está compuesta por pequeños huesos cortos y delgados, que se dividen en techo orbitario o pared superior (lámina orbitaria del frontal y ala menor del esfenoides) y piso orbitario o pared inferior (cara orbitaria de la apófisis cigomática del maxilar, apófisis orbitaria del cigomático y apófisis orbitaria del palatino). Todos estos huesos que componen la cavidad orbitaria tienen menor espesor óseo. Su proximidad a estructuras oculares y al seno frontal la convierte en una zona crítica en intervenciones oftalmológicas y craneofaciales (Hacking & Fahrenhorst-Jones, 2017). Esto también convierte a esta zona en una zona difícil para el ultrasonido, por el pasaje de zonas de importancia como los globos oculares.

Región temporal: En la región temporal, cerca de la articulación temporomandibular, se encuentran áreas con menor densidad ósea. No está cerca de otras estructuras críticas ya que se encuentra sobre el oído, y parece ser un buen plan para el acceso de ultrasonido (Gharavi et al., 2022). Según la revisión de las referencias anatómicas, el conducto auditivo externo o meato acústico externo, está ubicado en el hueso temporal hasta la membrana timpánica. El meato acústico externo no tiene una trayectoria recta, viaja en una forma ligeramente curva (Jones, 2022).

8.5 Material anatómico disponible:

Para llevar a cabo las pruebas de laboratorio, se obtuvieron préstamos de muestras de material biológico provenientes de la cátedra de anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Específicamente, se utilizaron huesos craneales para realizar evaluaciones con ultrasonido, con el objetivo de analizar la propagación de ondas acústicas al atravesar el tejido óseo.

Los huesos utilizados en las pruebas, al encontrarse en un estado ex vivo, presentan la particularidad de contener aire en sus trabéculas, el cual en un tejido vivo equivaldría a material acuoso. Aunque las pruebas buscan reproducir condiciones similares al ambiente del cuerpo humano, la presencia de aire en los huesos representa una dificultad para las ondas ultrasónicas. Esta característica se convierte en un factor relevante a considerar, ya que puede influir en la eficacia y precisión de las mediciones ultrasónicas al interactuar con este tipo de material biológico.

A partir del conocimiento teórico expuesto en los capítulos anteriores, se concluye que la estrategia más adecuada para acceder al cerebro con ultrasonido es mediante una región que carezca de hueso o que posea huesos delgados. En este proyecto, proponemos abordar esta cuestión focalizando el acceso en las partes más delgadas del hueso temporal, conocidas como ventanas temporales del cráneo.

En todos los escenarios considerados, la elección de utilizar huesos pediátricos se presenta como una facilitación significativa en el laboratorio de ultrasonido. Este enfoque favorece el acceso a las áreas de interés y nos permite tener mayor posibilidades de exploración en la práctica de laboratorio.

Las imágenes detalladas del material anatómico disponible se encuentran en el Apéndice 1.

Capítulo 9

Medidas de energía ultrasonora

9.1 Pruebas de laboratorio

El primer paso en la investigación de laboratorio implica el análisis de la distribución de energía absorbida en un cuerpo a consecuencia de una irradiación ultrasonora controlada. Este capítulo detalla las mediciones de energía ultrasonora conforme al progreso de la investigación.

Nos interesa determinar dónde se concentra la mayor parte de la energía de ultrasonido, para ello debemos conocer la distancia focal (distancia entre el punto de mayor energía y el transductor de ultrasonido), y el volumen del foco de ultrasonido (tamaño del volumen que recibe la energía concentrada).

Para las pruebas de laboratorio se utiliza el sistema robótico de posicionamiento ultrasónico como está descrito anteriormente en el capítulo 6 y se registran los datos en forma continua. Se sumergen el transductor de ultrasonido y el hidrófono en una cuba de agua desgasificada, se excita eléctricamente el transductor y se genera un pulso ultrasónico, según el procedimiento descrito en el capítulo 6.

Cada prueba es nombrada con una letra y explicada a continuación.

Prueba A

Para poder realizar pruebas confiables, debemos llevar a cabo una verificación de las propiedades ondulatorias, retomando los conceptos experimentales que involucran los fenómenos de deposición de energía ultrasónica en el agua o en un fantoma.

El funcionamiento de los transductores utilizados se basa en una cerámica piezoeléctrica que, al deformarse la cerámica, genera una diferencia de potencial entre sus caras y viceversa. Este fenómeno se denomina efecto piezoeléctrico. Inicialmente, excitamos al

transductor con un breve pulso eléctrico y de él emerge un pulso ultrasónico. Este pulso, al reflejarse en alguna estructura, retorna y es captado por el transductor. Pulso que denominaremos "eco" debido a que se obtiene por el método pulse-eco (Hann et al., 2013).

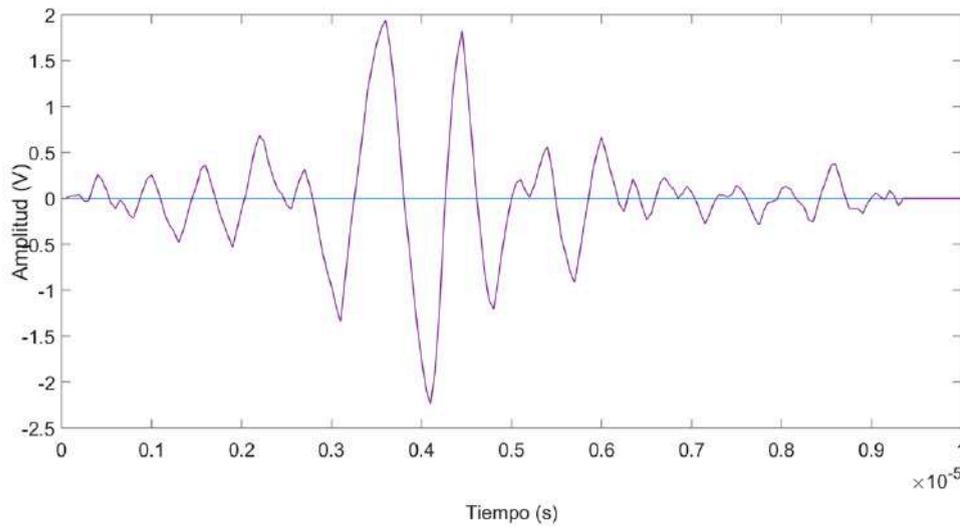


Figura 7. Pulso de ultrasonido de 1.1 MHz, graficado en amplitud y tiempo (s) que se manifiesta en 10 μ s.

Como muestra la figura 7, el pulso de ultrasonido de 1.1 MHz se manifiesta en menos de 10 μ s con una amplitud pico a pico de 4 voltios. Analizamos la morfología de la respuesta que presenta un claro foco de mayor intensidad que se diferencia del resto de la señal. En este caso evaluamos el eco de la onda acústica.

Prueba B

En esta etapa realizamos medidas de ultrasonografía para verificar en un transductor los parámetros descritos por el fabricante. Utilizamos un transductor focalizado de 2.25 MHz con una distancia focal de 3.8 cm, y un hidrófono posicionado a 1.0 ± 1.0 mm del transductor. Para la adquisición de medidas, desplazamos el hidrófono hacia atrás horizontalmente. Al ser un transductor focalizado de 3.8 cm (Imasonic definido en el capítulo 6.2) esperamos que el eco con mayor amplitud esté a 3.8 cm del transductor. En esta etapa el hidrófono es el receptor ultrasónico y el transductor es el generador de la señal.

El objetivo en esta prueba es verificar la distancia focal del transductor. Para adquirir los datos, posicionamos el hidrófono a 1.0 ± 1.0 mm del transductor en el eje de la radiación acústica. Encendida la irradiación, se adquiere la señal captada por el hidrófono con un osciloscopio. Con Matlab se procesa la señal adquirida obteniendo la gráfica de la Figura 8.

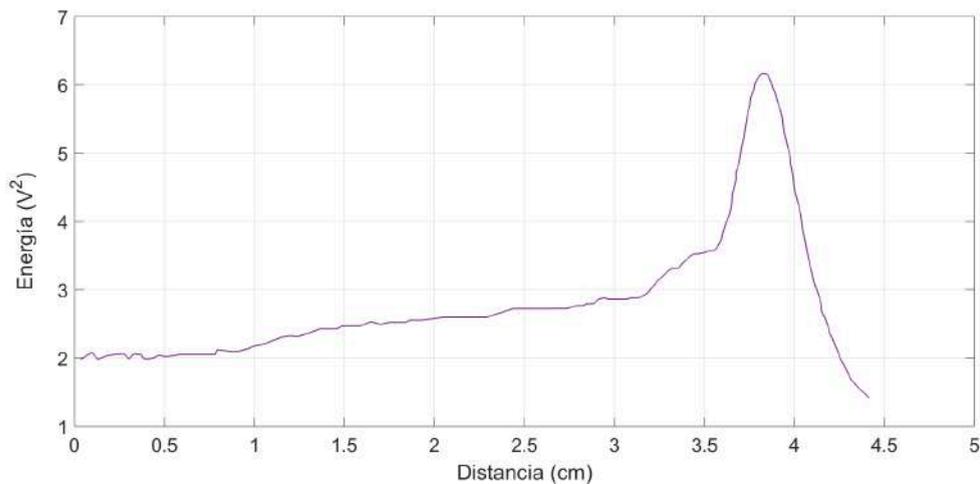


Figura 8. Datos de energía en función de la distancia, señal captada por el hidrófono. El pico de energía se encuentra en el foco de ultrasonido, con una distancia focal de 3.78 ± 0.1 cm. La relación entre la energía entregada en el foco de US y la energía entregada en el camino hacia el foco, es de 3.

En esta prueba tomamos 174 medidas, desde el transductor hasta 50 mm de distancia del transductor. En oportunidad de cada paso que da el hidrófono, se realiza una medida. El paso es $(0.127 \text{ mm} \cdot 2)$. En esta prueba se verifica la distancia focal del transductor, que es de 3.78 ± 0.1 cm como lo especifica el fabricante.

Además nos planteamos obtener la energía promedio disipada en el foco que recibe el ultrasonido (Figura 9). La señal entregada por el hidrófono, al recibir la irradiación ultrasonora, está expresada en voltios. En las medidas tomadas por el hidrófono, el error porcentual $<3\%$, asumiendo que Z (impedancia acústica) tiene error 0 (ver Apéndice 7). El manual del hidrófono indica el factor de calibración para obtener una lectura en presión. El factor de conversión de voltios a pascuales es $1.1061 \cdot 10^7 \text{ Pa/V}$ y la sección del hidrófono es $1.2566 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2$ en base a la especificación del hidrófono ONDA HNA-0400 cuya hoja de datos está en Anexo 1.

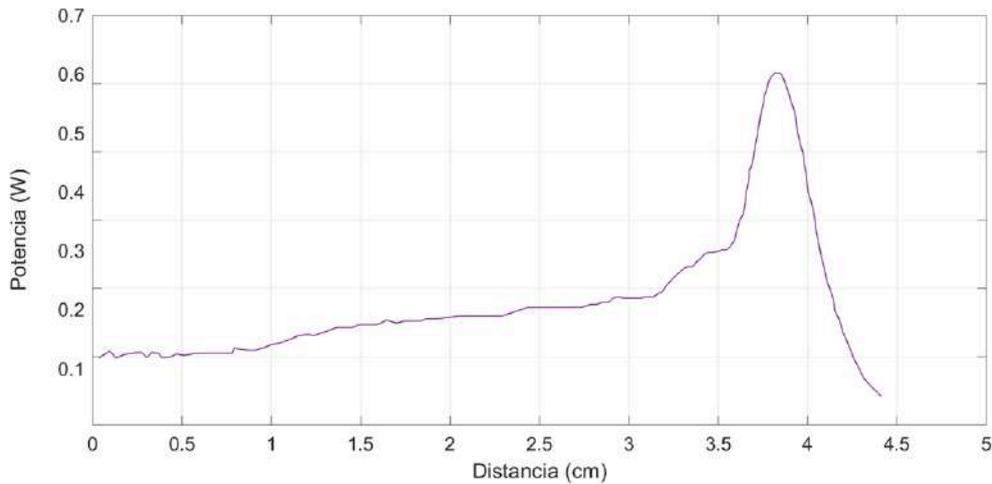


Figura 9. Potencia (W) en función de distancia (cm). En el foco se disipan 0.62 W de potencia, con una entrega de 10 mV. La relación entre la potencia en el foco de US y la energía entregada en el camino hacia el foco, es de 6.

Prueba C

Esta prueba tuvo como objetivo obtener un mapeo de campo para determinar el volumen focal. Definimos al volumen focal como la zona donde la intensidad es superior a -6 dB con respecto al valor máximo de amplitud de la señal resultante. Se expresa la intensidad en dB. La potencia también es expresada en dB como $20 \times \log(W/\max(W))$, siendo W la potencia en un determinado punto del espacio, $W(x,y,z,t)$.

Para esto el hidrófono recorrió el eje x además del eje z (eje paralelo y eje perpendicular al emisor), en un área de 2×2 cm en un plano perpendicular a la horizontal, considerando la irradiación ultrasonora en un eje horizontal. Se obtuvieron valores cada 1mm, iniciando el mapeo a 1.0 ± 0.1 cm del foco y por lo tanto a 2.8 ± 0.1 cm del transductor. Se asumió que existe una perfecta simetría del emisor en los ejes x e y, siendo el eje z el eje de propagación del ultrasonido. Por esta razón, se analizan los desplazamientos según el eje x y según el eje z.

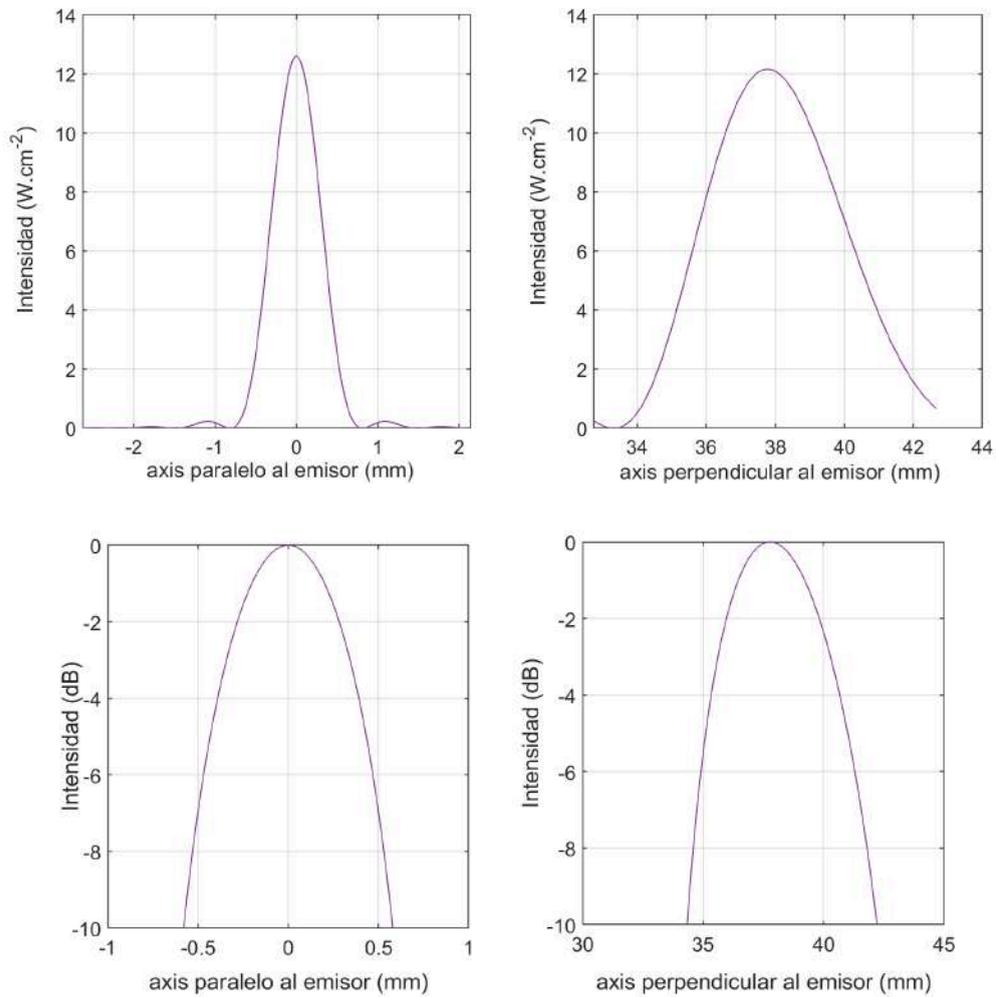


Figura 10. Mapeo de campo para determinar el volumen focal del transductor. Se asume la simetría del emisor $x=z$, por lo tanto solo se analizan los ejes x e y (eje paralelo y eje perpendicular al emisor). La intensidad se expresa en dB (gráficas inferiores) y $W \cdot cm^{-2}$ (gráficas superiores).

Conociendo la forma del foco de ultrasonido (forma de elipsoide) por datos del fabricante, y asumiendo la simetría entre los ejes x además de z , se puede utilizar la fórmula de volumen de un elipsoide:

Volumen = $(4\pi/3) \times \text{altura } (6.0 \pm 0.1 \text{ mm}) \times \text{ancho } (1.0 \pm 0.1 \text{ mm}) \times \text{largo } (1.0 \pm 0.1 \text{ mm})$

siendo el volumen donde se concentra la energía: $25.1 \pm 3.6 \text{ mm}^3$ (ver Apéndice 7)

En esta etapa también se comprueba que la distancia focal descrita por el fabricante es de $3.8 \pm 0.1 \text{ cm}$.

Además calculamos la potencia disipada (W) para estimar la energía disipada (W.s) utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\text{ecuación I Potencia disipada } (W) = \dot{A} \cdot I$$

donde \dot{A} es el área objetivo por el emisor e I es la intensidad.

$$\text{ecuación II Energía disipada } (W.s) = (\text{duty cycle} \cdot \text{segundos} \cdot \text{potencia depositada})/2.$$

Prueba D

Este experimento busca evaluar el aumento de temperatura en un área determinada, dentro de un fantoma comercial de consistencia similar a una gelatina espesa. El material utilizado fue CP Kelco Gellan Gum Phantom, que es un polisacárido producido por fermentación y utilizado en forma de polvo (CP Kelco, 2022). Esta estructura tiene forma de cilindro, de 5 cm de diámetro y 10 cm de altura. La temperatura fue medida con termopares insertados en el fantoma.

Se realizó una sonificación en el laboratorio con los instrumentos ya descritos. Se ubica el fantoma de tal forma que el foco del transductor utilizado esté aproximadamente en el centro de masa del fantoma. Se realizaron 5 pruebas de estimulación con onda continua (OC), a potencias crecientes de 6.00 ± 0.02 , 9.00 ± 0.01 , 12.00 ± 0.08 , 15.00 ± 0.07 y $24.00 \pm 0.09 \text{ W}$ (ver cálculo de errores en Apéndice 7).

La intensidad medida fue de 0.533 ± 0.002 , 0.800 ± 0.0001 , 1.067 ± 0.007 , 1.333 ± 0.006 y $2.133 \pm 0.008 \text{ W.cm}^{-2}$ respectivamente (ver cálculo de errores en Apéndice 7), durante 320 segundos, 100% duty cycle. Involucramos el análisis de energía en el volumen: calculamos que los posibles niveles de irradiaciones en un volumen de intervención de

$25.1 \pm 3.6 \text{ mm}^3$ oscilan entre $15.2 \pm 0.8 \text{ W.s}$ y $60.8 \pm 3.2 \text{ W.s}$ de energía disipada (ver cálculo de errores en Apéndice 7).

La prueba inició con una temperatura del fantoma de $25 \text{ }^\circ\text{C}$, y aumentó $2.3 \text{ }^\circ\text{C}$ con la menor intensidad ($0.533 \pm 0.002 \text{ W.cm}^{-2}$) y $3.6 \text{ }^\circ\text{C}$ con la mayor ($2.133 \pm 0.008 \text{ W.cm}^{-2}$). Esta prueba nos permitió evaluar el aumento de temperatura de acuerdo al valor de intensidad entregado. Observamos que aumentando la potencia por un factor de 4, tiene como consecuencia en la temperatura obtenida a los 320 segundos, un aumento de tan solo 37% entre $2.3 \text{ }^\circ\text{C}$ y $3.6 \text{ }^\circ\text{C}$.

Prueba E

En esta prueba involucramos nuestros propios fantomas. Estos fantomas fueron creados para ser visuales, es decir que tienen la capacidad de cambiar su color en las zonas en donde aumenta la temperatura. El procedimiento para la creación de los fantomas es detallado en el capítulo 7.

El transductor empleado en este experimento presenta una distancia focal específica de 4.5 cm. Con el objetivo de garantizar la confiabilidad de los resultados, cada prueba se lleva a cabo con un nuevo fantoma, y toda la serie de pruebas es repetida con nuevos fantomas que son elaborados bajo el mismo protocolo. Esta redundancia en la replicación permite la repetición del protocolo en caso de ser necesario, fortaleciendo la consistencia y validez de los datos obtenidos. Se descarta el uso del mismo fantoma más allá de una serie de cuatro irradiaciones.

En un esfuerzo por recrear un entorno más cercano a las condiciones del cuerpo humano, se eleva la temperatura de la cuba de agua a $36 \text{ }^\circ\text{C}$. Este aumento térmico busca simular de manera más precisa las condiciones fisiológicas internas, contribuyendo a una representatividad clínica de los resultados en el contexto de las pruebas de laboratorio.

Durante la fase experimental, se captura una imagen del fantoma antes de sumergirlo en la cuba de agua, en un soporte adaptado y posicionado a una distancia de 4 cm del transductor. La realización de la prueba implica la adquisición de una imagen ecográfica para evaluar posibles daños sin alterar la disposición del fantoma en el soporte inicial. Luego de cada prueba, se procede a girar el fantoma 45° dentro de su soporte, llevando a

cabo una nueva prueba que mantiene la intensidad, pero incrementa el tiempo de irradiación en 5 segundos. Cada fantoma se somete a este protocolo en una serie de cuatro instancias, permitiendo así una evaluación de las variaciones en los resultados en condiciones controladas y consistentes.

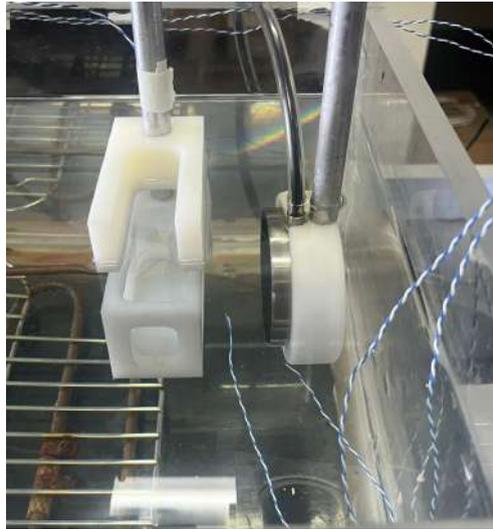


Figura 11. Soporte de fantoma a la izquierda, transductor de ultrasonido a la derecha, sumergidos en una cuba de agua.

Al concluir la fase de prueba, se lleva a cabo una evaluación minuciosa del fantoma, y seguidamente se inicia una nueva serie de pruebas utilizando un nuevo fantoma. En este ciclo, se aumenta la intensidad 25 mV en cada fantoma. El aumento de intensidad busca proporcionar datos sobre las respuestas del fantoma ante diferentes niveles de estímulo.



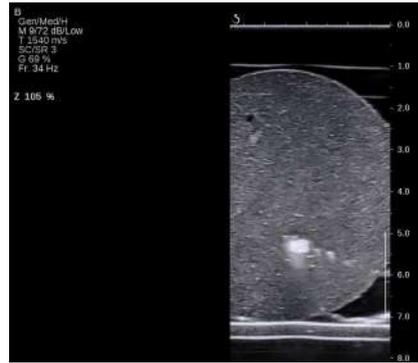
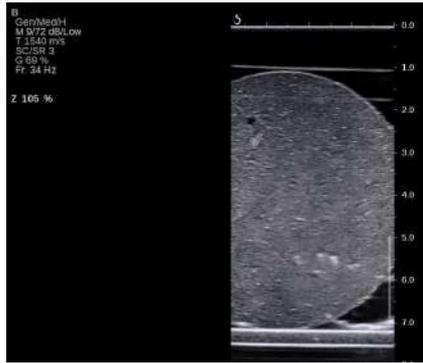
Figura 12. Fotografía a contraluz del preparado de un fantoma, antes de ser irradiado.

Para cada fantoma seguimos el siguiente **protocolo**:

- Capturamos una imagen del fantoma.
- Sumergimos el fantoma en la cuba de agua, a 4 cm de la cara del transductor, en la dirección del eje de la irradiación ultrasonora transversal "y".
- Con el ecógrafo vemos la imagen del fantoma por ultrasonido (Figura 13).

Las pruebas del protocolo fueron:

- 1- Estimular con 250 mV, por 25 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 2- Estimular con 250 mV, por 30 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 3- Estimular con 250 mV, por 35 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 4- Estimular con 250 mV, por 40 s. Tomar imagen por ecografía. Retirar el fantoma.



Figura

13. Imagen

por ecografía de fantoma antes y después de la irradiación de 275 mV durante 35 segundos.

De esta manera, las pruebas recorren los 180° en cuatro posiciones, que es equivalente a tener cuatro fantomas con material sin uso al recibir la irradiación. Una vez retirado el fantoma de la cuba de agua, se procede a una inspección visual para detectar posibles cambios evidentes. Se captura una nueva imagen con el objetivo de documentar cualquier alteración que pueda haber ocurrido durante las cuatro irradiaciones.

Dado que no se observan cambios visibles en la coloración del fantoma, seguimos con la prueba utilizando un nuevo fantoma y aumentando la intensidad, ampliando así la gama de condiciones evaluadas en el estudio.

Realizamos el mismo protocolo en un nuevo fantoma, aumentando la intensidad a 275 mV.

- 1- Estimular con 275 mV, por 25 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 2- Estimular con 275 mV, por 30 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 3- Estimular con 275 mV, por 35 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 4- Estimular con 275 mV, por 40 s. Tomar imagen por ecografía. Retirar el fantoma.

Una vez retirado el fantoma de la cuba de agua, se observan dos cambios algo discernibles en la coloración, coincidiendo con las últimas dos pruebas (275 mV durante 35 segundos y 40 segundos, respectivamente). Continuamos la prueba con un nuevo fantoma, incrementando la intensidad en otros 25 mV.

- 1- Estimular con 300 mV, por 25 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.

- 2- Estimular con 300 mV, por 30 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 3- Estimular con 300 mV, por 35 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 4- Estimular con 300 mV, por 40 s. Tomar imagen por ecografía. Retirar el fantoma.

Una vez retirado el fantoma de la cuba de agua, se observan dos notables cambios de coloración blanca, y dos perforaciones que no presentan ninguna coloración definida. Estos hallazgos indican los posibles efectos significativos de la irradiación en estas condiciones de prueba de la integridad del fantoma.



Figura 14. Fantoma con dos manchas blancas y dos perforaciones, consecuencia de irradiación de 300 mV por 25, 30, 35 y 40 segundos. (23.00 ± 0.57 , 25.00 ± 0.41 , 27.00 ± 1.53 y 30.00 ± 3.4 W de potencia máxima)



Figura 15. Fantoma coloreado de blanco, consecuencia de irradiación de 300 mV por 25 y 30 segundos (23.00 ± 0.57 y 25.00 ± 0.41 W de potencia máxima respectivamente)



Figura 16. Marcas de ablación en fantoma, de tamaño $5\pm 1 \times 1\pm 1 \times 1\pm 1$ mm.

Con el propósito de confirmar si las perforaciones observadas fueron ocasionadas por el incremento en la fuerza mecánica originada por el ultrasonido, se prosigue con la prueba utilizando un nuevo fantoma. En esta instancia, se opta por un aumento más moderado de la intensidad, utilizamos 310 mV en lugar de 325 mV.

Esta estrategia tiene como objetivo explorar los límites de respuesta del fantoma. La elección de un incremento más controlado busca facilitar una evaluación más precisa de las condiciones de estimulación, permitiendo así discernir la relación entre la intensidad objetivo del ultrasonido y las posibles alteraciones observadas en el fantoma. En estas condiciones se repitió la estimulación con termopares dentro del fantoma, para poder obtener medidas cuantitativas de la temperatura que está coloreando de blanco la clara de huevo en el fantoma.

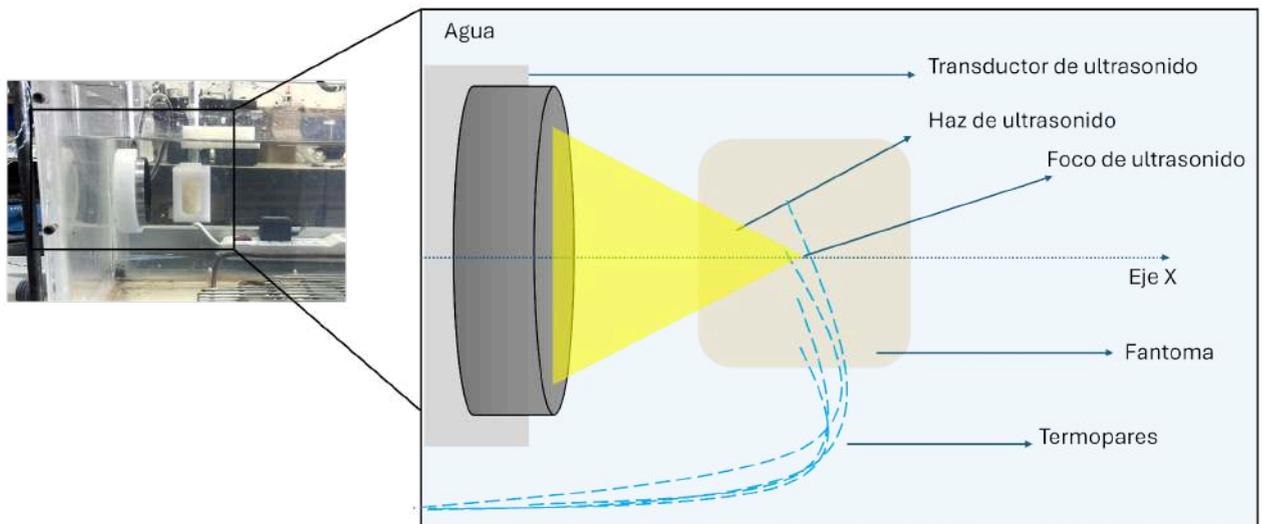


Figura 17. Montaje de ultrasonido con el fantoma y los termopares. Los termopares se encuentran a 1 cm de distancia entre ellos.

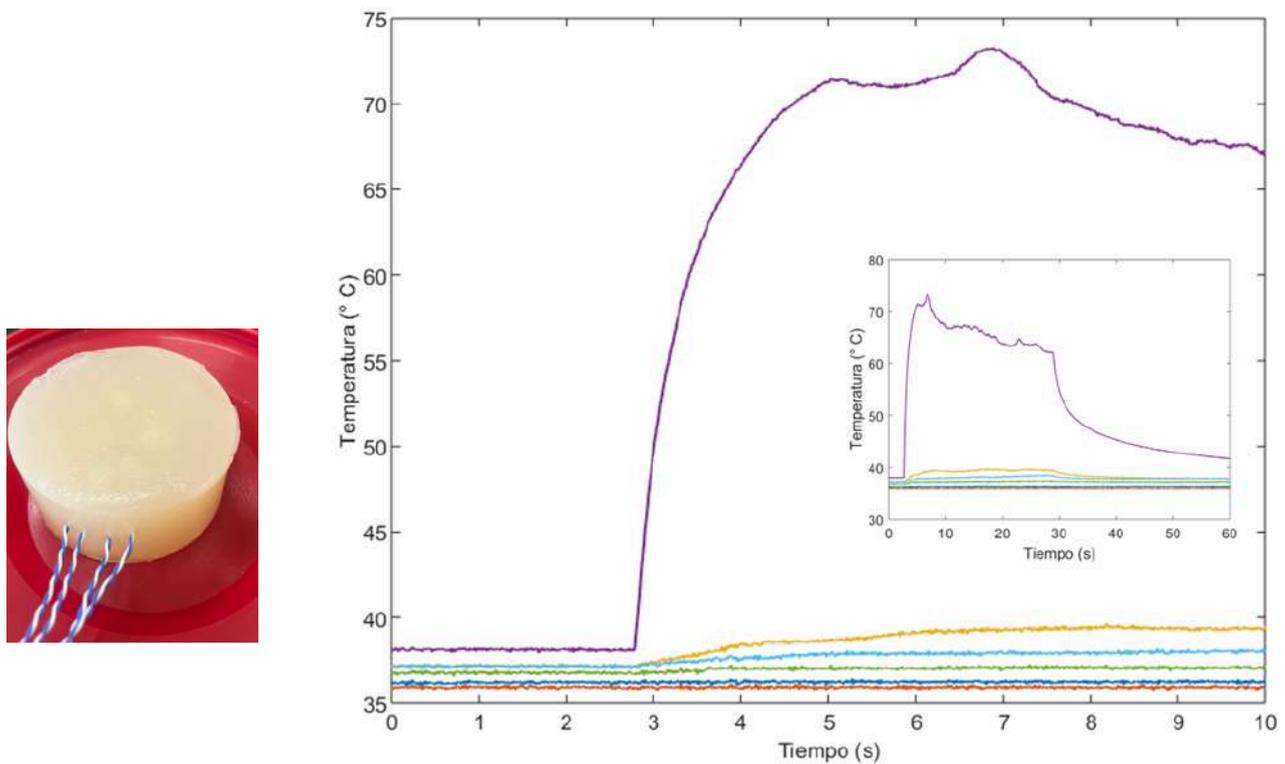


Figura 18. Fantoma con cuatro termopares. A la derecha temperatura medida por los cuatro termopares incluidos en el fantoma y dos termopares en el agua desgasificada. Los termopares están a 0.5cm de distancia entre ellos. El termopar 4 está ubicado en el centro del volumen que se volvió blanco a consecuencia de una irradiación preliminar. La irradiación fue de 300 mV (23.00 ± 0.57 W de potencia) durante 25 segundos. Se muestra el gráfico de 10 segundos y dentro el gráfico de 60 segundos.

Se continúan las pruebas aumentando la intensidad.

- 1- Estimular con 310 mV, por 25 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 3- Estimular con 310 mV, por 30 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 5- Estimular con 310 mV, por 35 s. Tomar imagen por ecografía. Girar el fantoma 45°.
- 7- Estimular con 310 mV, por 40 s. Tomar imagen por ecografía. Retirar el fantoma.

Al retirar el fantoma de la cuba de agua, se observan claramente cuatro perforaciones que no presentan ninguna coloración definida. Esto se debe a que el aumento de la intensidad de ultrasonido rompe el tejido del fantoma, realizando una perforación en lugar de un cambio de coloración.

Prueba F

En esta última parte de las pruebas involucramos los huesos de cráneo humano. Los materiales anatómicos son préstamo del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina, UDELAR, detallados en el Apéndice 1.

Nuestra primera aproximación al trabajo con huesos consistió en determinar su efecto sobre las radiaciones de ultrasonido. Interesa en estas pruebas comparar el efecto de las radiaciones en un punto del espacio en dos condiciones: con hueso y sin hueso interpuesto. Colocamos el hueso directamente entre el transductor y el hidrófono. Durante estas mediciones, tuvimos como objetivo ver el comportamiento del haz de ultrasonido al atravesar el hueso. Observamos una marcada atenuación en el foco de ultrasonido y un desplazamiento focal haciendo la posición del foco alejarse del transductor.

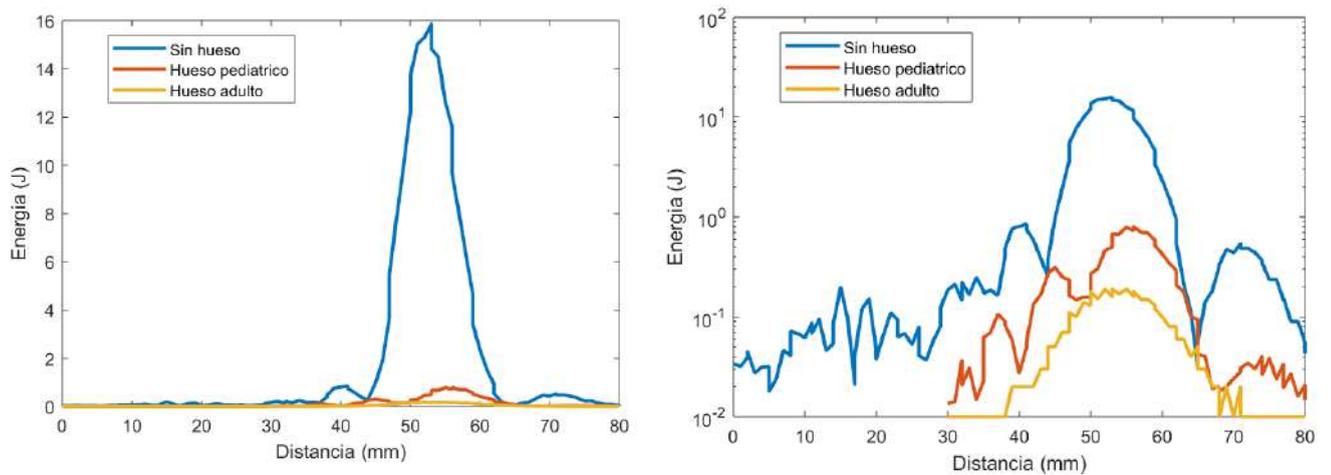


Figura 19. Haz de ultrasonido analizado sin hueso y atravesando hueso pediátrico y adulto. Mismos datos presentados en escala logarítmica a la derecha. La atenuación de energía es de hasta 2 órdenes de magnitud.

En este caso, los focos de ultrasonido se trasladaron a la derecha.

Prueba G

Esta prueba consistió en estimar el efecto del hueso interpuesto sobre el calentamiento focal en un fantoma. Esta prueba se diferencia de la prueba F, en cuanto la prueba F midió las radiaciones en agua desgasificada, mientras que la prueba G involucra un material que simula el tejido nervioso. La prueba en huesos continuó utilizando un preparado de nuestro fantoma sobre un hueso craneal humano. Probamos la irradiación a través de huesos temporales pediátricos y de adulto, con el objetivo de ver el efecto del hueso en la concentración de energía ultrasonora en el foco establecido.

Para lograr el objetivo, las piezas anatómicas fueron incluidas en el fantoma descrito en el capítulo 7) como se muestra en la Figura 20 y Figura 21.



Figura 20. Huesos temporales (dos de adulto, el de abajo pediátrico) embebidos en fantomas de tejido cerebral.



Figura 21. Fantoma de tejido cerebral que incluye un hueso temporal adulto ubicado en el soporte que lo fijará a la cuba de agua. Atrás otros dos fantomas de tejido cerebral sin el soporte.

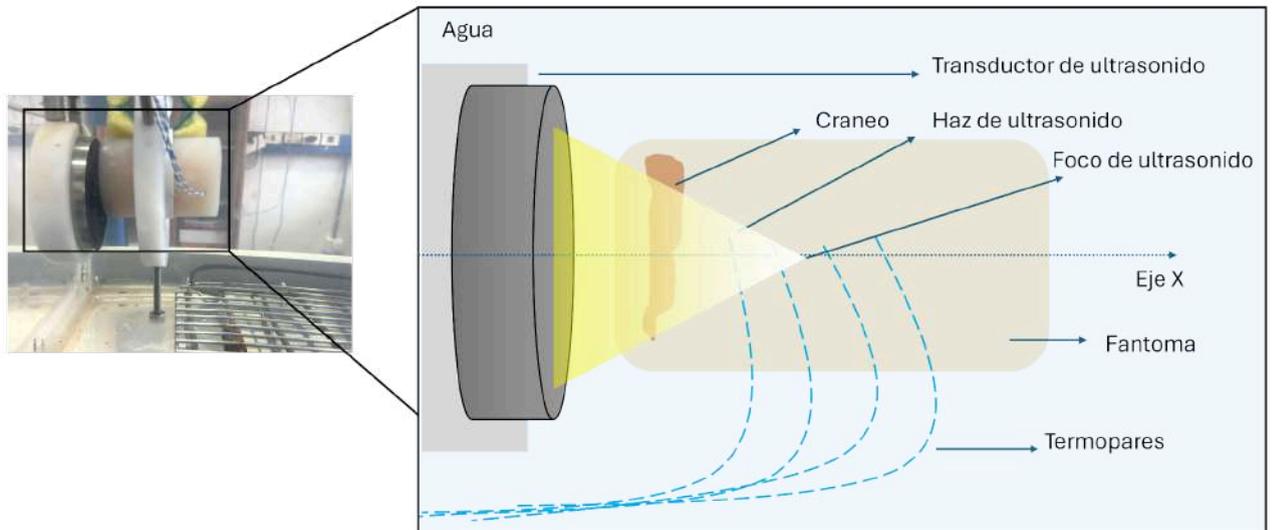


Figura 22. Fantoma con hueso, en un soporte, enfrentado al transductor de ultrasonido, en una cuba de agua.

Considerando que el hueso constituye una barrera para el ultrasonido con una impedancia acústica de 7.8×10^6 Rayls [8] comenzamos el protocolo con el máximo valor de intensidad utilizado en la prueba sin hueso (310 mV). La modalidad fue la misma, realizando cuatro intervenciones por fantoma y aumentando en 25 mV por paso hasta 550 mV, en pasos de 25, 30, 35 y 40 segundos. El valor establecido como límite de seguridad para la fuente de ultrasonido es de 550 mV.

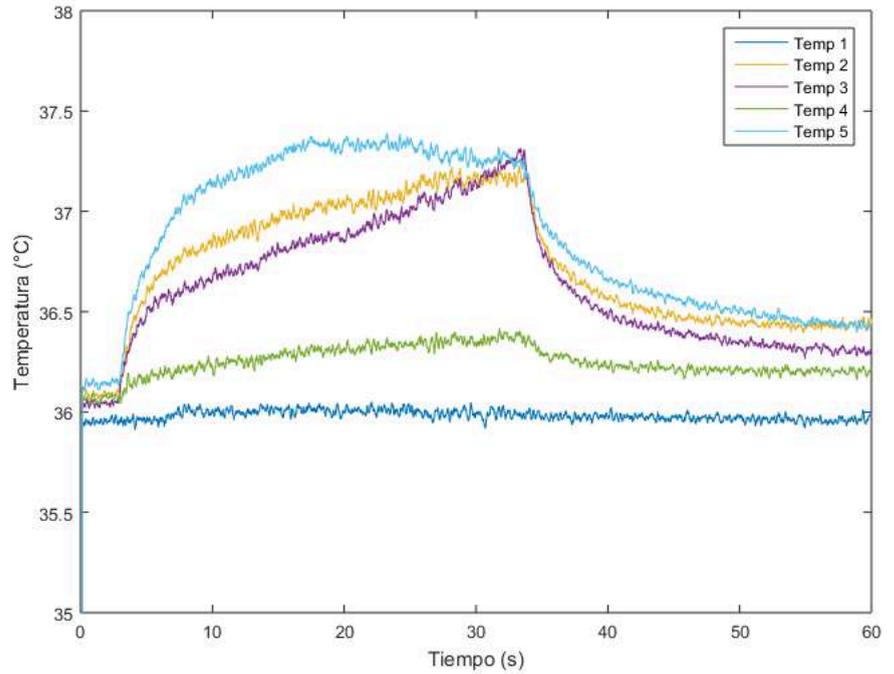
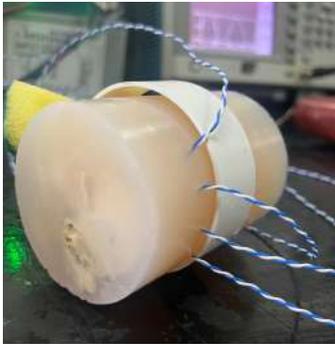


Figura 23. Fantoma con hueso temporal adulto y cuatro termopares separados entre sí 1 cm y a 2 cm del borde. A la derecha temperatura tras 30 segundos de 550 mV (78.00 ± 49.92 W de potencia entregada), con un aumento de 1.2 °C. El termopar 5 se encuentra en la cuba de agua, fuera del fantoma.

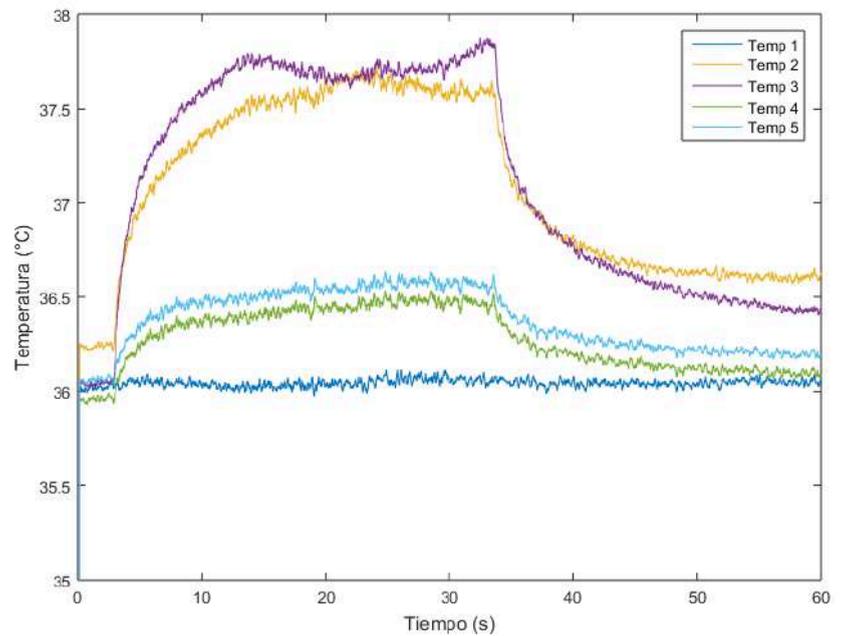
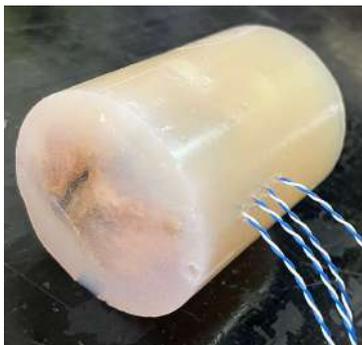


Figura 24. Fantoma con hueso temporal pediátrico y termopares para medición de temperatura. Entre cada termopar hay 1 cm de distancia. A la derecha gráfica de aumento de temperatura tras 30 segundos de 550 mV (78.00 ± 49.92 W de potencia entregada), con un aumento de 1.8 °C. El termopar 5 se encuentra en la cuba de agua, fuera del fantoma.

Los incrementos se realizaron hasta 550 mV de excitación al transductor, observando en los experimentos con hueso interpuesto un aumento de la temperatura mucho menor que en ausencia de hueso. En ausencia de hueso, la temperatura en 25 segundos con una irradiación de 300 mV, 23.00 ± 2.51 W de potencia máxima, llega a $74 \pm 1^\circ\text{C}$ (Figura 18).

Con hueso, sin embargo, la temperatura obtenida es de pocos grados superior al baño termostático (Figura 23 y 24), con una irradiación por 30 segundos, de 550 mV, 78.00 ± 49.92 W de potencia entregada, sin llegar a niveles de ablación ($>55^\circ\text{C}$). En el fantoma con hueso pediátrico, aumentó hasta 1.8°C y hasta 1.4°C en el hueso adulto. Además en ambos casos se notan áreas del fantoma antes del hueso con signos de haber llegado a temperaturas más elevadas por su color blanco. Aparentemente se disipa más energía en la interfaz inicial del hueso que en el punto focal del transductor del otro lado del hueso. Esto podría explicarse por la reflexión del ultrasonido en la primera interfaz agua - hueso, generando un aumento de la temperatura en áreas fuera del foco. Los termopares están ubicados en una zona en donde sólo hay fantoma, y alejados al menos 2 cm del hueso. El aumento discreto de temperatura sin mostrar cambios en la coloración del fantoma indica que el haz de ultrasonido no logró entregar energía suficiente para alterar las características de la proteína del fantoma más allá del hueso.

Esta serie de pruebas permite verificar la capacidad que tiene nuestro fantoma de delatar un aumento de temperatura por medio de un cambio de color, dado por la coagulación de albúmina de huevo (Figura 14, 15 y 16). Esta propiedad visual del fantoma permite apreciar los diferentes niveles de energías disipadas en el foco.

En pruebas de aumento de temperatura de más de 75° , se producen cambios en las condiciones del fantoma por fusión del agar, lo que no permite un registro del aumento de temperatura por los termopares. Esto demuestra que el fantoma es útil en mediciones de temperaturas menores a 75°C .

Los rangos de energía disipada durante estas condiciones fueron precisamente determinados, favoreciendo el análisis de los resultados obtenidos. Hemos verificado que allí donde suficiente energía se disipa, el fantoma cambia a color blanco, dejando la transparencia para todas las zonas donde la energía depositada por el ultrasonido es

inferior. El objetivo de disipar una energía significativa en el foco, no parece factible atravesando los huesos utilizados. Queda por verificar el efecto del ultrasonido en dos situaciones: aumentando más allá de 550 mV la potencia de la fuente o haciendo coincidir en el mismo punto dos o más haces de ultrasonido confluyentes.

9.2 Comparación con la bibliografía

Recordando el objetivo de estudiar la factibilidad de un instrumento que permita asumir la función de neuromodulación y neuroablación, es necesario determinar el orden de magnitud de las variables involucradas, y en particular las características de la irradiación ultrasonora en cuanto a su intensidad, duty cycle, y distancia focal. Antes de proceder a realizar medidas con HIFU y fantasmas, se consultó la bibliografía internacional para obtener esos órdenes de magnitud necesarios para la investigación.

En nuestro experimento inicial, sin hueso y sin fantoma de cerebro, la potencia resultante en el foco en la cuba de agua fue de 0.095 a 0.38 W.cm⁻² y, por lo tanto, la energía depositada después de 320 segundos fue de hasta 60.8 ± 3.2 W·s.. Asumiendo la simetría entre los ejes x y z, calculamos el volumen donde se concentra la energía: 25.1 ± 3.6 mm³ que equivale al volumen de media gota. En los experimentos con fantoma en donde se realiza una ablación visible, sin hueso, la energía emitida por el transductor de ultrasonido fue de 23.00 ± 2.51 W y 25.00 ± 1.64 en 25 y 30 segundos de sonificación a 300 mV, respectivamente.

A modo de comparación, solo pudimos encontrar información sobre la potencia y la energía depositada en el área objetivo en una pequeña cantidad de los artículos que analizamos (Tabla IV), ya que la mayoría de ellos no proporcionaban cifras específicas de potencia o energía. Inspirado en el trabajo de (Tufail et al., 2011), en la Tabla IV se muestran los parámetros utilizados en estimulación US por diferentes autores aplicados a tejidos vivos y fantasmas.

Tabla IV. Medidas de ultrasonido en tejidos y fantasmas.

| <i>Autor, año</i> | <i>Frecuencia (MHz)</i> | <i>Intensidad (W.cm⁻²)</i> | <i>Modo de transmisión</i> | <i>Volumen focal US</i> | <i>Duty Cycle (%)</i> | <i>Energía depositada (W.s)</i> | <i>Aplicación clínica</i> | <i>Modelo</i> |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|---|--------------------|
| (Tufail et al., 2011) + | <1 | 0.03 – 0.3 | OC 5s | | 100 | | inhibir actividad epiléptica electrográfica | in vivo |
| (Hakimova et al., 2015)+ | 0.2 | | OP 1ms FRP 50Hz 200 ciclos | | 5 | | inhibir crisis epilépticas | in vivo |
| (Li et al., 2019) + | 0.5 | Baja intensidad | OC 30s OP 30s FRP50Hz | | 50 OP 100 OC | | inhibir crisis epilépticas | in vivo |
| (Zhang et al., 2019)+ | 0.5 | Baja intensidad | OP np 200 CPP 150 FRP1.5kHz FA 0.5MHz | | 50 | | inhibir crisis epilépticas | in vivo |
| (Lu et al., 2021)+ | 0.5 | 115.8 | OC (2ms - 15ms) OP (0.5 – 30ms) FRP(100-500Hz) | 0.12cm ³ | | | ceguera | in vivo |
| (X. Huang et al., 2021)+ | 0.5 - 0.68 | 0.07, 0.165, 0.235 | OP 40 min FRP 500Hz | | | | trastornos neurodegenerativos | in vitro / in vivo |
| (Schafer et al., 2021)+ | 0.65 | 0.729 | OP 30s ON 30s OFF 10 min. FRP100Hz | | 50 | | neuromodulación | review |
| (Cain et al., 2022)+ | 0.65 | 0.719 - 14.39 | OP 0.5ms FRP 100Hz | | 5 | 0.002 -0.003 | estado de conciencia | in vivo |
| (Choi et al., 2013)* | 1 | | OP FRP 1Hz 100 pulsos | 0.3cm ³ | | | ablación tumoral | in vivo |
| (Cortela et al., 2020)* | 1 - 10 | | OC 21 s | | 100 | 25 - 159 | ablación | fantoma |
| (Wang et al., 2021)+ | 3.8 | 0.14 - 0.70 | OP 1200s | | | | trastornos comportamentales | in vivo |

OC Onda continua. OP Onda pulsada. CPP Ciclos por pulso. FRP Frecuencia de repetición de pulso.

np número de pulsos. FA frecuencia acústica. + Neuromodulación. * Ablación.

En los artículos revisados, la frecuencia utilizada estuvo en un rango de 0.2 a 3.8 MHz y la intensidad varió de 0.03 a 115 W.cm⁻². El volumen focal se calculó para los artículos que especifican la información para el cálculo, además de nuestro trabajo, dando como resultado un rango de 0.025 cm³ a 0.3 cm³.

La energía depositada es un parámetro imprescindible para poder comprender los objetivos obtenidos por los autores. Es importante considerar el tiempo de sonificación, el tamaño del área objetivo y el duty cycle. Calculamos la energía depositada en los trabajos que fue posible. Para poder calcular la energía depositada, primero calculamos la potencia depositada (W) con la ecuación I y luego la energía depositada (W.s) con la ecuación II.

ecuación I Potencia depositada (W) = $\dot{A} \cdot I$

donde \dot{A} es el área objetivo por el emisor e I es la intensidad.

ecuación II Energía depositada (W.s) = (duty cycle . segundos . potencia depositada)/2.

En nuestro laboratorio hemos mapeado la temperatura alrededor del foco. Los niveles de irradiación en un volumen de intervención de 25.1 ± 3.6 mm³ oscilan entre 15.2 ± 0.8 W·s y 60.8 ± 3.2 W·s. de energía depositada. Dichos niveles de energía entregados en una onda continua dieron como resultado aumentos de 2.3 a 3.6 °C (con una temperatura inicial de 25 °C después de 320 segundos de irradiación). Los valores de energía entregados en un fantoma visible de tejido cerebral aumentaron la temperatura de 36.2 °C a 74 °C en 25 segundos. En un fantoma de tejido cerebral con cráneo adulto de por medio, la temperatura aumentó 1.2 °C en 30 segundos de sonificación. En un fantoma de tejido cerebral con cráneo pediátrico de por medio, la temperatura aumentó 1.8 °C en 30 segundos de sonificación.

El rango de valores de los experimentos publicados en la Tabla IV respalda las conclusiones sobre la factibilidad de entregar cantidades controladas de energía al tejido cerebral. Lo primero que se debe notar en la Tabla IV es que la mayoría de los autores usan ultrasonido a una frecuencia de 1 MHz, lo cual es consistente con nuestra intención de atravesar hueso para aplicaciones neurológicas no invasivas.

En los trabajos revisados, la intensidad del US fue muy variable (desde 0.03 W.cm^{-2} en Tufail et al. (2011) hasta 115.8 W.cm^{-2} en Lu et al. (2020)). Dependiendo de la zona y el tiempo de estimulación, se depositan diferentes cantidades de energía en el tejido. Algunos trabajos refieren a "baja intensidad" sin determinar valores.

En varios trabajos, la transmisión de potencia era bimodal, utilizando onda continua (OC) u onda pulsada (OP). En nuestro caso, utilizamos OC para alcanzar un mayor aumento de temperatura en el menor tiempo posible, diseñado para la ablación. En los estudios de neuromodulación es habitual el uso de OP para evitar el sobrecalentamiento del tejido, aunque podemos notar una controversia en los estudios de Tufail et al. (2011) y Hakimova et al. (2015) ya que tienen el mismo objetivo de inhibir las crisis epilépticas pero utilizan criterios opuestos para lograrlo.

Con los datos de los autores pudimos calcular los volúmenes de Choi et al. (2020) y Lu et al. (2020) que fueron de 0.3 cm^3 y 0.12 cm^3 , respectivamente. En nuestro experimento sin fantoma, el volumen involucrado fue menor, $0.025 \pm 0.003 \text{ mm}^3$, lo que significa que conseguimos una mayor precisión en el enfoque de la energía.

La variedad en los parámetros de los estudios revisados sugiere que es necesario continuar investigando el uso de US para el tratamiento neurológico con el fin de llegar a un consenso mundial para su uso clínico. Todavía no existe un gran número de trabajos que aborden la epilepsia desde el punto de vista del ultrasonido como tratamiento, por lo que muchas de las variaciones que se observan en los parámetros de la Tabla III son diferentes por los problemas que abordan, además de la epilepsia. Los resultados van desde la neuromodulación de la corteza visual para el tratamiento de la ceguera (Lu et al. 2021), activación de la autofagia para la mejora de enfermedades neurodegenerativas (Huang et al. 2021), cambios en el estado de conciencia (Cain et al. 2022), la ablación de tumores (Choi et al. 2021) o para tratar trastornos del comportamiento (Wang et al. 2021).

La evidencia publicada por varios autores sugiere fuertemente que enfocar el ultrasonido en los focos epilépticos puede tener algún efecto sobre ellos, ya sea por neuromodulación o por ablación (Hakimova et al. 2011; Li et al. 2019; Zhang et al. 2019; Tufail et al. 2011). En caso de que se conozca la ubicación anatómica exacta de los focos epilépticos, nuestros resultados preliminares sugieren preparar una configuración experimental para administrar una energía exacta ajustada a las necesidades del caso (neuromodulación o

neuroablación).

El sistema de hueso craneal impacta el ultrasonido porque la impedancia acústica es más alta que en los tejidos blandos, por lo que se deben usar más de un transductor con fuentes de alta energía para tener un efecto significativo en la fisiología de los focos. El efecto del hueso en la propagación del ultrasonido produce atenuación, aberración y refracción. Además, las irregularidades en el grosor del cráneo producen aberración y desenfoque. Sin embargo, hay ventanas más delgadas en el cráneo donde las aberraciones son más pequeñas y es posible un acercamiento a las regiones de interés; estas ventanas se encuentran en el hueso temporal y el hueso occipital (Qiu et al., 2021). Aprovechando las partes del cráneo con menor grosor, abordamos nuestros experimentos a través del hueso temporal adulto y pediátrico. Un abordaje de estas características podría actuar sobre el tipo más común de epilepsia refractaria focal: la epilepsia temporal mesial por esclerosis del hipocampo o de la amígdala.

Calcular la energía depositada en fantasmas o tejidos es de importancia ya que integra el factor tiempo con la intensidad del transmisor. A mayor tiempo, mayor será la energía depositada, pero también se presenta más interferencia del coeficiente de absorción, ya que parte de esa energía se disipará en los tejidos en forma de calor (Cortela et al., 2020).

Capítulo 10

Neuromodulación y neuroablación por ultrasonido

En este capítulo se describen los principios físicos de la transferencia de energía radiante en el contexto de la neuromodulación y la neuroablación por ultrasonido. Además se examina la localización y el comportamiento de los focos epilépticos en relación con la aplicación de estas técnicas. Se analizan también los sistemas de medición de energía radiante en fantomas para evaluar la eficacia y seguridad de los procedimientos, de acuerdo a los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas con ultrasonido en fantomas, incluyendo la distribución de temperatura, el volumen focal y la potencia disipada. Se discuten las ventajas y limitaciones de la neuromodulación y la neuroablación por ultrasonido en comparación con la cirugía tradicional y se estudian las perspectivas futuras de CENEPSIA como un proyecto para desarrollar un instrumento de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia.

10.1 Interacción del ultrasonido con el tejido biológico

El ultrasonido consiste en ondas mecánicas de alta frecuencia que se propagan a través de un medio material. La energía del ultrasonido se puede transferir al tejido mediante diversos mecanismos, como la absorción, la dispersión y la reflexión.

En la neuromodulación por ultrasonido, se utilizan intensidades bajas para estimular la actividad neuronal sin causar daño tisular. La neuromodulación de la actividad cerebral se logra mediante la fuerza de radiación acústica (ARF) (Lu et al., 2021), que produce un efecto mecánico en la membrana celular sin aumentar la temperatura. En la neuroablación por ultrasonido, se utilizan intensidades elevadas para producir un aumento de la temperatura en el tejido focalizado, lo que conduce a la necrosis y la destrucción del tejido objetivo.

Los focos epilépticos son áreas del cerebro donde se originan las crisis epilépticas. El conocimiento de la ubicación y el comportamiento de los focos epilépticos es de importancia para el diagnóstico y planificación de los procedimientos de neuromodulación y neuroablación por ultrasonido u otros métodos.

Los fantomas son modelos físicos que se utilizan para simular las propiedades del tejido biológico. La medición de la energía radiante en fantomas permite evaluar la distribución de la energía y la eficacia de los procedimientos de neuromodulación y neuroablación por ultrasonido. Las pruebas de laboratorio realizadas con ultrasonido en fantomas demuestran que los fantomas son confiables para evaluar efectos del ultrasonido, que es posible concentrar la energía en un volumen muy pequeño, previamente determinado y focalizado permitiendo una acción precisa sobre el tejido objetivo, controlar la potencia disipada en el foco, ajustando la intensidad, frecuencia y tiempo de exposición del ultrasonido y con alta intensidad lograr la necrosis y destrucción del tejido objetivo en la neuroablación.

Para alcanzar distintas dimensiones del cerebro, el transductor de ultrasonido debe focalizarse a una distancia determinada. La distancia focal del transductor puede variar, utilizando distintos transductores. Cada transductor focalizado viene con una distancia de foco determinada. En nuestro caso trabajamos con los dos transductores disponibles en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora, pero se comercializan otros transductores con otras distancias focales, que pueden ser útiles para alcanzar distintas profundidades del cerebro.

En las pruebas con fantasmas que incluyen hueso, se vio que la radiación de una fuente ultrasonora, debido a la dificultad de atravesar el hueso, disipa parte de su energía antes de atravesarlo. Esta observación sugiere que la limitante de disponer de un solo transductor deberá ser superada para lograr la concentración de energía ultrasonora proveniente de una matriz de transductores distribuidos sobre la zona craneana que comprende el foco epileptógeno.

Sin el cráneo las ondas de ultrasonido tienen menos impedimentos para penetrar en el tejido cerebral. Pueden alcanzar regiones más profundas del cerebro con menor absorción y disipación en las estructuras óseas. La falta de cráneo reduce las reflexiones de las ondas ultrasonoras, lo que podría resultar en una mayor eficacia de la terapia en áreas específicas. La ausencia de hueso reduce la absorción de energía por parte del tejido óseo, lo que influye en la distribución y la cantidad de energía absorbida por el tejido cerebral circundante. Con menos estructuras óseas, hay un menor riesgo de generación de calor significativo en la región del cráneo.

Con el cráneo hay una barrera significativa que dificulta la penetración profunda de las ondas ultrasónicas. La absorción por parte del hueso limita la penetración efectiva y requiere mayor energía para alcanzar regiones del cerebro. La presencia del cráneo da lugar a reflexiones y difracciones que afectan la distribución y la uniformidad de la energía ultrasonora transmitida. El hueso tiene una mayor absorción de ultrasonido en comparación con el tejido cerebral, lo que conduce a una mayor generación de calor en la región ósea. Esta disipación de energía en el hueso fue demostrada en nuestras pruebas de laboratorio y demuestra una necesidad de incorporar más transductores para irradiar al mismo tiempo.

Las pruebas realizadas junto con la bibliografía consultada demuestran ventajas del ultrasonido como uso terapéutico. Los parámetros de la irradiación son variables, lo que permite ajustar el tratamiento en función de la respuesta del paciente, además de que ha demostrado ser preciso y eficiente en el aumento de temperatura en zonas controladas. Por otro lado, es una técnica que aún requiere de investigación.

Para evaluar la neuromodulación, se requiere de un cerebro vivo con actividad epileptógena, como trabajan Choi et al., 2013 y Zhang et al., 2019 en ratones y ratas

respectivamente, de manera transcraneal. De esta manera, con un registro de electroencefalograma, se demuestra la reducción de la actividad epiléptica con la irradiación del ultrasonido, sin aumentar la temperatura del tejido cerebral.

10.2 Perspectivas futuras de CENEPSIA

CENEPSIA es un proyecto en desarrollo que utiliza ultrasonido con el objetivo de explorar aplicaciones potenciales en neuromodulación y neuroablación. Basándonos en las mediciones experimentales realizadas, se observa que utilizando transductores de ultrasonido de alta potencia controlados, se demuestra un aumento de la temperatura en fantomas con y sin tejido óseo.

Las pruebas de pre-factibilidad con CENEPSIA han mostrado resultados prometedores en cuanto a precisión en la focalización del ultrasonido. Fue determinado el volumen de un foco de ultrasonido en el espacio que es del orden de $25.1 \pm 3.6 \text{ mm}^3$. Fue determinada la temperatura dentro de un fantoma por un único haz de ultrasonido de 300 mV en una zona de volumen $5 \pm 1 \times 1 \pm 1 \times 1 \pm 1 \text{ mm}$, que fue de $74 \text{ }^\circ\text{C}$ en el foco ubicado a 4.5 cm del transductor en 25 segundos. Fue determinado el aumento de temperatura en fantomas a través de hueso pediátrico y hueso adulto, temporales, siendo de $1.8 \text{ }^\circ\text{C}$ en pediátrico y $1.2 \text{ }^\circ\text{C}$ en adulto, por la diferencia en el grosor del hueso. Este es un primer paso hacia el diseño de instrumentación original con características de precisión anatómica.

El control electrónico constante de la potencia entregada por el transductor al fantoma y en etapas posteriores, al preparado biológico cuál paciente, permite lograr una seguridad por el lado de inhibir toda entrega de energía por encima de los valores límites que comenzaron a ser determinados en la presente tesis.

CENEPSIA emerge como un proyecto innovador con la capacidad de mejorar la precisión, seguridad y eficacia de estas técnicas, con la necesidad de continuar la investigación para confirmar estos resultados en ensayos clínicos con pacientes.

10.3 Avances de la utilización de ultrasonido en el tratamiento de la epilepsia refractaria

Al momento de planificar los objetivos de esta tesis, no existían publicaciones que relacionaran el ultrasonido y la epilepsia de manera práctica y efectiva. Los artículos asociados a las palabras claves “ultrasonido” + “epilepsia” trataban del efecto del ultrasonido continuo o pulsado, en diferentes frecuencias ultrasonoras y por diferente duración en fantasmas y tejido ex vivo. Los trabajos que relacionaban pacientes neurológicos con ultrasonido, describen el uso de ultrasonido para tratar el temblor esencial (Stanford Medicine, 2023 y Brigham and Women's Hospital, 2023) de una manera ya comercial. Estos tratamientos al resultar exitosos en su intento de entregar energía ultrasonora a zonas intracraneanas determinadas, alentaron nuestra hipótesis original de buscar mediante el proyecto CENEPSIA un efecto generado igualmente por una radiación no ionizante como el ultrasonido, en una zona limitada como el hipocampo, la amígdala, u otras ubicaciones de focos epilépticos.

En los últimos meses de 2023 e inicios de 2024, se han publicado artículos muy relevantes en el tema de esta tesis. En forma sincrónica con nuestra planificación de los experimentos de laboratorio (reportados en el capítulo 9), y su posterior ejecución, algunos autores han presentado trabajos que describen el uso de ultrasonido en el tratamiento de la epilepsia.

En noviembre de 2023 se publicó un artículo informativo en Children's Hospital of Philadelphia (Children's Hospital of Philadelphia, 2023) sobre el tratamiento de un paciente epiléptico, con un hamartoma hipocampal que fue intervenido quirúrgicamente por cirugía tradicional teniendo un resultado exitoso por dos años. Sin embargo, el paciente volvió a tener más de 50 crisis epilépticas gelásticas al día. Los autores afirman que habiendo aplicado un tratamiento de ultrasonido no especificado, fuera de un ensayo clínico, observaron una reducción total de las crisis epilépticas. Este resultado fue publicado fuera de los canales habituales de revisión por pares.

En enero del 2024 se publicó el primer artículo que describe un ensayo clínico en pacientes epilépticos utilizando el ultrasonido como tratamiento (Bubrick et al., 2024), en donde realizan sesiones de 140 segundos de sonificación, con 18% a 50% de duty cycle y

0.5 a 1.1 W/cm² de intensidad entregada para una neuromodulación transcraneal, a través del canal auditivo. No tuvieron efectos adversos ni secundarios durante o después del tratamiento, y los 6 participantes experimentaron una reducción de las crisis epilépticas reduciendo en un promedio de 50% la frecuencia semanal de las crisis. Esta investigación, a pesar de no contar con un grupo control, es un avance muy importante en el tema de ultrasonido.

Además, hay otro ensayo clínico iniciado en University of California, Estados Unidos, (número NCT02151175) (University of California, 2023) que continúa en búsqueda de pacientes, titulado Pulsos de Ultrasonido Focalizado de Baja Intensidad para el tratamiento de Epilepsia del lóbulo temporal. En este trabajo, utilizan un transductor de ultrasonido para irradiar el hipocampo, con una frecuencia de repetición de pulso (PRF) de 500 Hz, con 5% de duty cycle y una intensidad promedio de 0.72–5.8 W/cm².

En enero de 2024 se patentó por la Universidad de Stanford, Estados Unidos, el primer instrumento de ultrasonido diseñado para detectar e inhibir focos epilépticos con ultrasonido (Khuri-Yakub et al., 2024). Los detalles del procedimiento y de su eventual efecto en pacientes, al tratarse de una patente, no fueron publicados.

En abril de 2024 se publicó un trabajo que analiza el uso de animales para la investigación de ultrasonido en epilepsia (Chu et al., 2024) resaltando la importancia de los modelos animales para guiar la configuración óptima de ultrasonido para aplicaciones humanas. Establece parámetros de estimulación, para garantizar la seguridad en los pacientes y para demostrar la necesidad de continuar con la investigación mundial de epilepsia con ultrasonido, por sus buenos resultados en investigaciones y su margen de seguridad por su carácter de no invasivo.

Esta manifestación de sincronía en la investigación global en la misma línea de investigación y en distintas partes del mundo, nos merece dos observaciones: (i) se verifica en este caso también un fenómeno habitual en la ciencia de investigaciones científicas paralelas, en sincronía en distintas partes del mundo, y (ii) los objetivos de nuestra investigación resultan ampliamente respaldados.

Debido a nuestros resultados de laboratorio, y la experiencia en ensayos clínicos de otros investigadores, creemos necesario encontrar caminos para llegar al foco epileptico sin pasar por el cráneo y sin ser invasivos. En la Figura 23 se describe un abordaje con las mismas características de los autores (Bubrick et al., 2024), en donde el haz de ultrasonido deberá ingresar al cráneo por el conducto auditivo, (la ventana auditiva con pasaje al cerebro sin grandes huesos, a pesar de la presencia de los huesecillos del oído), recordando que desde el transductor al foco de ultrasonido, sin hueso de por medio, no existe ningún efecto en la materia. Se muestran las estructuras cerebrales de mayor interés para la epilepsia refractaria, hipocampo y amígdala, por la frecuente condición de epilepsia focal por esclerosis hipocampal y/o amigdalina, descrito en el capítulo 2.

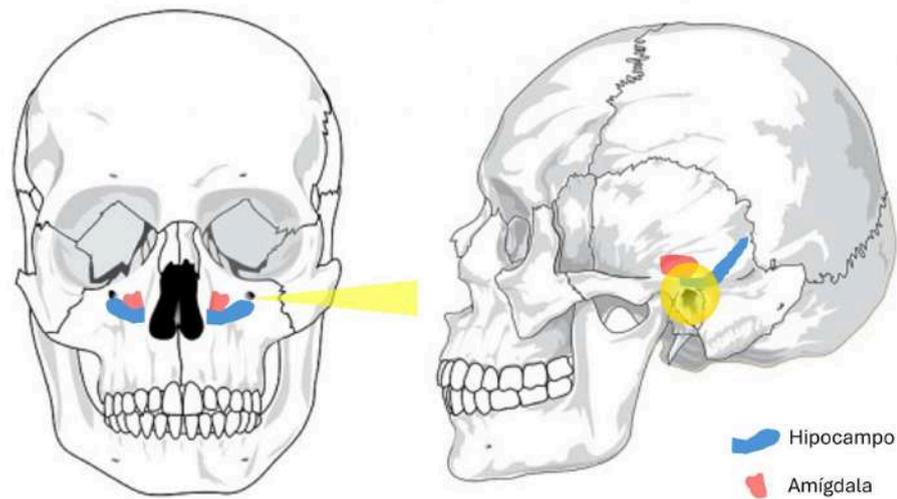


Figura 25. Cráneo con estructuras anatómicas resaltadas: hipocampo y amígdala. Abordaje posible del haz de ultrasonido en amarillo.

Capítulo 11

Discusión y aportes

En el mercado mundial no existen aún dispositivos médicos que aseguren a los pacientes con epilepsia una reducción de sus crisis epilépticas de manera no invasiva, sin efectos adversos y eficaz. El ultrasonido como técnica para el tratamiento de la epilepsia refractaria está en desarrollo. La variedad de parámetros físicos en los que basar la ablación y la neuromodulación con ultrasonido hace necesario llegar a un consenso sobre hechos concretos, como la frecuencia, la intensidad y la tasa de depósito de energía.

Dado que contamos con el equipo que nos permite variar los focos de ultrasonido de 22 a 75 mm, en un futuro próximo se podrían alcanzar focos de epilepsia tanto superficiales como profundos. Al concentrar la energía necesaria en el foco epiléptico, se alteraría su temperatura hasta obtener el efecto terapéutico deseado.

Nuestro trabajo sugiere que podría ser factible usar ultrasonido para depositar energía en un pequeño volumen cerebral. El trabajo futuro incluirá estudios con animales y un proyecto de ingeniería para desarrollar un nuevo instrumento biomédico dentro del proyecto CENEPSIA, basado en la evidencia de factibilidad actual.

El desarrollo de dispositivos médicos como el que se plantea en el proyecto CENEPSIA puede dar lugar a una nueva ola de innovación en el campo de la neurología y la neuromodulación. La investigación y el desarrollo en este proyecto pueden sentar las bases para futuras investigaciones y avances tecnológicos en el tratamiento de trastornos neurológicos.

Este proyecto tiene el potencial de transformar el abordaje del tratamiento de la epilepsia refractaria. Sin embargo, es importante señalar que este es un campo en desarrollo y que se requerirán más investigaciones, pruebas clínicas y regulaciones antes de que el

ultrasonido se convierta en un método de tratamiento ampliamente aceptado para la epilepsia en Uruguay.

Según la OMS, existen más de 50 millones de personas con epilepsia en el mundo, de las cuales el 30% padecen refractariedad al tratamiento farmacológico. El proyecto CENEPSIA tiene como objetivo proporcionar un tratamiento a las más de 15 millones de personas que no logran controlar sus crisis epilépticas con los tratamientos existentes. Además, la precisión y la focalización del ultrasonido podrían permitir un tratamiento más efectivo y personalizado, no sólo con el objetivo de reducir la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La investigación y el desarrollo necesarios para crear este dispositivo podrían desbloquear una comprensión más profunda de la relación entre el ultrasonido y el cerebro humano, lo que podría dar lugar a futuros avances en neurociencia y tratamiento médico.

11.1 Desarrollo del proyecto CENEPSIA

CENEPSIA fue reconocida en 2023 con uno de los seis premios otorgados en América Latina para propuestas innovadoras en ingeniería biomédica por la Sociedad Brasileira de Ingeniería Biomédica (SBEB). Este reconocimiento refleja el potencial del proyecto, que se implementará en varias etapas a lo largo de un tiempo considerable. La primera fase implica la realización de investigaciones exhaustivas sobre la aplicación del ultrasonido en el tratamiento de focos epilépticos refractarios, junto con estudios de viabilidad técnica que evalúan tanto la seguridad como la eficacia del dispositivo propuesto.

El desarrollo inicial puede llevar entre 3 y 5 años y se centrará en pruebas preclínicas. Estas pruebas incluirán ensayos en animales con crisis epilépticas inducidas, que se llevarán a cabo tras la aprobación del comité de ética.

La aprobación regulatoria de las agencias de salud requerirá la presentación de datos clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del dispositivo. La búsqueda de socios empresariales para el desarrollo y la comercialización del dispositivo podría insumir otros 3 años, proyectando que la distribución del producto se realice entre 6 y 8 años después

de su concepción. Si el proyecto resulta exitoso, los beneficios para la salud podrían materializarse una década después de la idea original.

Para llevar a cabo este proyecto, se requieren diversos recursos. En el ámbito tecnológico, será necesario adquirir computadoras de alta capacidad, software de modelado y simulación, herramientas de diseño asistido por computadora, así como transductores de ultrasonido para el laboratorio de pruebas.

Desde una perspectiva financiera, se necesitarán fondos para cubrir las investigaciones iniciales, el desarrollo de prototipos, las pruebas preclínicas, el reclutamiento de pacientes y el análisis de datos. Además, es fundamental establecer canales de distribución y cumplir con las regulaciones pertinentes.

En cuanto a los recursos humanos, se requerirá un equipo interdisciplinario compuesto por ingenieros biomédicos, físicos especializados en ultrasonido, diseñadores industriales, médicos, neurólogos y personal de enfermería. Este enfoque colaborativo no solo fortalecerá el proyecto, sino que también fomentará el desarrollo de habilidades en estudiantes de medicina, ingeniería biomédica e investigación científica. Además, se prevé financiar otras tesis de maestría y doctorado, así como la adquisición de elementos para fantasmas, circuitos electrónicos y recursos informáticos y de laboratorio.

Referencias bibliográficas

- Acherar, S. (2024). Editorial: Recent advances in medical radiation technology. *Frontiers in Chemistry*, *12*, 1360379. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1360379>
- Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. (2023). *Efectos de la radiación sobre la salud*. Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. <https://espanol.epa.gov/espanol/effectos-de-la-radiacion-sobre-la-salud>
- Al Omari, A. I., Alzoubi, F. Q., Alsalem, M. M., Aburahma, S. K., Mardini, D. T., & Castellanos, P. F. (2017). The vagal nerve stimulation outcome, and laryngeal effect: Otolaryngologists roles and perspective. *American Journal of Otolaryngology*, *38*(4), 408-413. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.03.011>
- Albano, L., Losa, M., Barzaghi, L. R., Niranjana, A., Siddiqui, Z., Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., & Mortini, P. (2021). Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, *13*(19). <https://doi.org/10.3390/cancers13194998>
- Albert, G. C., Cook, C. M., Prato, F. S., & Thomas, A. W. (2009). Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(7), 1042-1060. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.04.006>
- Aldosari, M. M., Joswig, H., Marti, A. S., Parrent, A., & Mirsattari, S. M. (2020). Non-lesional eating epilepsy with temporo-insular onset: A stereo-EEG study. *Epilepsy & Behavior Reports*, *14*, 100368. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100368>
- Armijo, J., Valdizán, E., de las Cuevas, I., & Cuadrado, A. (2002). Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: Aspectos moleculares. *34*, *05*, 409-429.
- Assis, T. M. R., Bacellar, A., Costa, G., & Nascimento, O. J. M. (2015). Mortality predictors of epilepsy and epileptic seizures among hospitalized elderly. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *73*(6), 510-515. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150043>
- Auvichayapat, N., Rotenberg, A., Gersner, R., Ngodklang, S., Tiamkao, S., Tassaneeyakul, W., & Auvichayapat, P. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Refractory Childhood Focal Epilepsy. *Brain Stimulation*, *6*(4), 696-700. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.009>
- Badoiu, A., Mitran, S. I., Catalin, B., Balseanu, T. A., Popa-Wagner, A., Gherghina, F. L., Albu, C. V., & Sandu, R. E. (2023). From Molecule to Patient Rehabilitation: The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation and Magnetic Stimulation on Stroke—A Narrative Review. *Neural Plasticity*, *2023*, 1-23. <https://doi.org/10.1155/2023/5044065>
- Barnett, S. B., Rott, H. D., ter Haar, G. R., Ziskin, M. C., & Maeda, K. (1997). The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *23*(6), 805-812. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(97\)00027-6](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(97)00027-6)
- Bekar, L., Libionka, W., Tian, G.-F., Xu, Q., Torres, A., Wang, X., Lovatt, D., Williams, E., Takano, T., Schnermann, J., Bakos, R., & Nedergaard, M. (2008). Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor. *Nature Medicine*, *14*(1), 75-80. <https://doi.org/10.1038/nm1693>
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, *50*(1-6), 344-346. <https://doi.org/10.1159/000100803>
- Benech, N., & Negreira, C. A. (2010). Monitoring heat-induced changes in soft tissues with 1D transient elastography. *Physics in Medicine and Biology*, *55*(6), 1753-1765. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/014>
- Bergey, G. K., Morrell, M. J., Mizrahi, E. M., Goldman, A., King-Stephens, D., Nair, D., Srinivasan, S., Jobst, B., Gross, R. E., Shields, D. C., Barkley, G., Salanova, V., Olejniczak, P., Cole, A., Cash, S. S., Noe, K., Wharen, R., Worrell, G., Murro, A. M., ... Seale, C. G. (2015). Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*, *84*(8), 810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001280>
- Bouchard, L., & Bronskill, M. J. (2000). Magnetic resonance imaging of thermal coagulation effects in a phantom for calibrating thermal therapy devices. *Medical Physics*, *27*(5), 1141-1145. <https://doi.org/10.1118/1.598980>
- Bouwens Van Der Vlis, T. A. M., Schijns, O. E. M. G., Schaper, F. L. W. V. J., Hoogland, G., Kubben, P., Wagner, L., Rouhl, R., Temel, Y., & Ackermans, L. (2019). Deep brain stimulation of the anterior

- nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurgical Review*, 42(2), 287-296. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0941-x>
- Brigham and Women's Hospital. (2023). MRI Guided Focused Ultrasound (MRgFUS). brighamandwomens.org.
- Bubrick, E. J., McDannold, N. J., Orozco, J., Mariano, T. Y., Rigolo, L., Golby, A. J., Tie, Y., & White, P. J. (2024). Transcranial ultrasound neuromodulation for epilepsy: A pilot safety trial. *Brain Stimulation*, 17(1), 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.11.013>
- Bubrick, E. J., McDannold, N. J., & White, P. J. (2022). Low Intensity Focused Ultrasound for Epilepsy—A New Approach to Neuromodulation. *Epilepsy Currents*, 22(3), 156-160. <https://doi.org/10.1177/15357597221086111>
- Caeiro, J., Robleda, S., Vaquero-Cervino, E., Roca Ruiz, L., & Ramos, M. (2005). Factores determinantes de la resistencia ósea. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 14. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(05\)72686-6](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(05)72686-6)
- Cain, J. A., Spivak, N. M., Coetzee, J. P., Crone, J. S., Johnson, M. A., Lutkenhoff, E. S., Real, C., Buitrago-Blanco, M., Vespa, P. M., Schnakers, C., & Monti, M. M. (2022). Ultrasonic Deep Brain Neuromodulation in Acute Disorders of Consciousness: A Proof-of-Concept. *Brain Sciences*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci12040428>
- Cameron, J. R., & Skofronick, J. G. (1978). *Física Médica: Principios y aplicaciones*. (4.^a ed.).
- Cannon, L. M., Fagan, A. J., & Browne, J. E. (2011). Novel Tissue Mimicking Materials for High Frequency Breast Ultrasound Phantoms. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 37(1), 122-135. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.005>
- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, J., Ward, H., Lapidus, K., Goodman, W., Casuto, L., Feifel, D., Barnea-Ygael, N., Roth, Y., Zangen, A., & Zohar, J. (2019). Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931-938. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>
- Carroll, D., Hacking, C., & Chieng, R. (2023). *Attenuation (ultrasound)*. <https://doi.org/10.53347/rID-67529>
- Carstensen, E. L. (1981). Absorption of ultrasound in tissues. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 69(S1), S3-S3. <https://doi.org/10.1121/1.386254>
- Children's Hospital of Philadelphia. (2023). Broc's Story: High-intensity Focused Ultrasound to Treat Seizures. www.chop.edu.
- Choi, M. J., Guntur, S. R., Lee, K. I., Paeng, D. G., & Coleman, A. (2013). A Tissue Mimicking Polyacrylamide Hydrogel Phantom for Visualizing Thermal Lesions Generated by High Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39(3), 439-448. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.002>
- Chu, P.-C., Yu, H.-Y., Fisher, R. S., & Liu, H.-L. (2024). Neuromodulatory Focused Ultrasound for Epilepsy: Are Animal Models Useful? *ACS Chemical Neuroscience*, 15(9), 1728-1731. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.4c00198>
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *American Journal of Human Genetics*, 68(6), 1327-1332. <https://doi.org/10.1086/320609>
- CNS Consejo de Seguridad Nuclear. (2013). *Interacción de la radiación con la materia*. Curso de supervisores de instalaciones radioactivas.
- Colicchio, G., Policicchio, D., Barbati, G., Cesaroni, E., Fuggetta, F., Meglio, M., Papacci, F., Rychlicki, F., Scerrati, M., & Zamponi, N. (2010). Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Child's Nervous System*, 26(6), 811-819. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1069-2>
- Cortela, G. A., Negreira, C. A., & Pereira, W. C. A. (2020). Durability study of a gellan gum-based tissue-mimicking phantom for ultrasonic thermal therapy. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 147(3), 1531-1545. <https://doi.org/10.1121/10.0000813>
- Cortela, G. A., Von Krüger, M. A., Negreira, C. A., & Pereira, W. C. A. (2016). Influence of ultrasonic scattering in the calculation of thermal dose in ex-vivo bovine muscular tissues. *Ultrasonics*, 65, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2015.10.011>
- CP Kelco. (2022). *Gellan Gum CP KELCO*. A HUBER COMPANY. <https://www.cpkelco.com/products/gellan-gum/>
- Cruz, V. M. (2023). RIESGO PARA LA SALUD POR RADIACIONES NO IONIZANTES DE LAS REDES DE ENERGÍA ELÉCTRICA EN EL PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*.
- Di Mario, R. (2014). *Neuronal Mechanism of Epileptogenesis*. *Frontiers Research Topics*.
- Divkovic, G. W., Liebler, M., Braun, K., Dreyer, T., Huber, P. E., & Jenne, J. W. (2007). Thermal Properties

- and Changes of Acoustic Parameters in an Egg White Phantom During Heating and Coagulation by High Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 33(6), 981-986. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.11.021>
- Dos Santos, D. S., Cardoso, F. M., & Furuie, S. S. (2020). Two-dimensional ultrasonic transducer array for shear wave elastography in deep tissues: A preliminary study. *Research on Biomedical Engineering*, 36(3), 277-289. <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00068-6>
- Dougal, G., & Lee, S. Y. (2013). Evaluation of the efficacy of low-level light therapy using 1072 nm infrared light for the treatment of herpes simplex labialis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38(7), 713-718. <https://doi.org/10.1111/ced.12069>
- Drake, R. L., 1950-, Vogl, W., Mitchell, A. W. M., & Gray, H., 1827-1861. (2010). *Gray's anatomy for students* (2nd ed). Churchill Livingstone/Elsevier; WorldCat.
- Ebrahimzadeh, E., Shams, M., Rahimpour Jounghani, A., Fayaz, F., Mirbagheri, M., Hakimi, N., Rajabion, L., & Soltanian-Zadeh, H. (2021). Localizing confined epileptic foci in patients with an unclear focus or presumed multifocality using a component-based EEG-fMRI method. *Cognitive Neurodynamics*, 15(2), 207-222. <https://doi.org/10.1007/s11571-020-09614-5>
- Englot, D. J. (2020). Responsive Neurostimulation in Epilepsy: Wall to Block Seizures or Bridge to Resection? *Epilepsy Currents*, 20(5), 265-266. <https://doi.org/10.1177/1535759720935841>
- Facultad de Medicina UNAM. (2017). *Notas de Histología*. Dr. Miguel A. Lecuona Rodríguez Dra. Alejandra Guerrero Álvarez Dra. Karla Zarco Ordóñez.
- Falco-Walter, J. J., Roehl, K., Ouyang, B., & Balabanov, A. (2019). Do certain subpopulations of adults with drug-resistant epilepsy respond better to modified ketogenic diet treatments? Evaluation based on prior resective surgery, type of epilepsy, imaging abnormalities, and vagal nerve stimulation. *Epilepsy & Behavior*, 93, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.010>
- FDA (2017). Premarket Approval (PMA) for VNS Therapy System by LivaNova. Acceso online set 2024 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P970003S207>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531-542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Stern, J., DeSalles, A., Chung, S., Shetter, A., ... the SANTE Study Group. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
- Fregni, F., Otachi, P. T. M., Do Valle, A., Boggio, P. S., Thut, G., Rigonatti, S. P., Pascual-Leone, A., & Valente, K. D. (2006). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology*, 60(4), 447-455. <https://doi.org/10.1002/ana.20950>
- Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., Prinzo, H., & Simini, F. (2022). Review of Ultrasound as Neurological Treatment -. *CLAIB CBEB X Latin American Congress on Biomedical Engineering and XXVIII Brazilian Congress on Biomedical Engineering*, 100.
- Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., Prinzo, H., & Simini, F. (2023a). CENEPSIA: Feasibility of an ultrasound device to treat epileptic refractory foci. *Research on Biomedical Engineering*, 39(2), 427-436. <https://doi.org/10.1007/s42600-023-00280-0>
- Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., Prinzo, H., & Simini, F. (2024). Brain Tissue Phantom Review to Study Ultrasound Energy Delivery Towards Epileptic Foci Inhibition with CENEPSIA. En F. E. Ballina, R. Armentano, R. C. Acevedo, & G. J. Meschino (Eds.), *Advances in Bioengineering and Clinical Engineering* (pp. 263-269). Springer Nature Switzerland.
- Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., & Simini, F. (2023b). Fantomas de tejido cerebral para interacción con ultrasonido en el proyecto CENEPSIA. *Congreso Sociedad Argentina de Bioingeniería*.

- Garay Badenian, N., Prinzo, H., & Simini, F. (2020). Refractory Epilepsy Treatment Devices: A Review. *Rev. Arg. de Bioingeniería*, 24.
- Garay Badenian, N., Simini, F., & Prinzo, H. (2021). Tratamientos quirúrgicos de la epilepsia refractaria en América Latina. *Congr. ILAE Medellín*.
- Garay, G., Benech, N., Abraham, Y., & Negriera, C. (2020). Nonlinear wave propagation through multiple scattering media and virtual time reversal focusing. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 148, 1315-1324. <https://doi.org/10.1121/10.0001887>
- García-Navarrete, E., Torres, C. V., Gallego, I., Navas, M., Pastor, J., & Sola, R. G. (2013). Long-term results of vagal nerve stimulation for adults with medication-resistant epilepsy who have been on unchanged antiepileptic medication. *Seizure*, 22(1), 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.008>
- Gharavi, S. M., Qiao, Y., Faghihimehr, A., & Vossen, J. (2022). Imaging of the Temporomandibular Joint. *Diagnostics*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12041006>
- Gigliotti, M. J., Mao, G., Dupré, D. A., & Wilberger, J. (2018). Vagal Nerve Stimulation: Indications for Revision in Adult Refractory Epilepsy. *World Neurosurgery*, 120, e1047-e1053. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.008>
- Goss, S. A., Frizzell, L. A., & Dunn, F. (1979). Ultrasonic absorption and attenuation in mammalian tissues. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 5(2), 181-186. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90086-3)
- Hacking, C., & Fahrenhorst-Jones, T. (2017). Bony orbit. *Reference article*. <https://doi.org/10.53347/rID-53679>
- Hakimova, H., Kim, S., Chu, K., Lee, S. K., Jeong, B., & Jeon, D. (2015). Ultrasound stimulation inhibits recurrent seizures and improves behavioral outcome in an experimental model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 49, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.008>
- Hann, L. J., & Ruan, H. (2013). Principles of Ultrasound in Medicine. In *Ultrasound: Principles and Instruments* (pp. 1-40). Elsevier.
- Hansen, J. T., Netter, F. H., & Machado, C. A. G. (2019). *Netter's Clinical Anatomy*. Elsevier. <https://books.google.com.uy/books?id=bqdAtAEACAAJ>
- Harid, V., Kim, H., Li, B.-Z., & Lei, T. (2023). A method for non-destructive microwave focusing for deep brain and tissue stimulation. *PLOS ONE*, 18(2), e0278765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278765>
- Hatton, S. N., Huynh, K. H., Bonilha, L., Abela, E., Alhusaini, S., Altmann, A., Alvim, M. K. M., Balachandra, A. R., Bartolini, E., Bender, B., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Bernhardt, B., Carr, S. J. A., Cavalleri, G. L., Cendes, F., Concha, L., Davoodi-bojd, E., Desmond, P. M., ... McDonald, C. R. (2020). *White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: An ENIGMA-Epilepsy study*. 143(8), 2454-2473. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa200>
- Huang, H., Zhang, L., Moser, M. A. J., Zhang, W., & Zhang, B. (2021). A review of antenna designs for percutaneous microwave ablation. *Physica Medica*, 84, 254-264. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.010>
- Huang, X., Niu, L., Meng, L., Lin, Z., Zhou, W., Liu, X., Huang, J., Abbott, D., & Zheng, H. (2021). Transcranial Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation Induces Neuronal Autophagy. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 68(1), 46-53. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3028619>
- IAEA Organismo Internacional de Energía Atómica. (2023). *Protección radiológica*. <https://www.iaea.org/es/temas/proteccion-radiologica>
- Iida, K., & Otsubo, H. (2017). Stereoelectroencephalography: Indication and Efficacy. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 57(8), 375-385. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0008>
- ILAE. (2020). *International League Against Epilepsy, "Grey matter heterotopia"*. *Epilepsydiagnosis.org*, [En línea]. Disponible en: Epilepsydiagnosis.org.
- Instituto de Neurología Sección Neuroepidemiología. (1993). *Estudio de la prevalencia de las principales enfermedades neurológicas en una población del Uruguay*.
- Ismail, E., Fiáth, R., Szabó, Á., Horváth, Á. C., & Fekete, Z. (2023). Thermal neuromodulation using pulsed and continuous infrared illumination in a penicillin-induced acute epilepsy model. *Scientific Reports*, 13(1), 14460. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41552-0>
- Jacobson, S., Jones, C., Lusk, R., Jenkins, M., Chamunyonga, C., Pinkham, M. B., & Brown, E. (2021). Clinical impact of magnetic resonance imaging distortions on gamma knife radiosurgery. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 68(3), 274-281. <https://doi.org/10.1002/jmrs.472>
- Järvenpää, S., Peltola, J., Rainesalo, S., Leinonen, E., Lehtimäki, K., & Järventausta, K. (2018). Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 88, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.006>

- Jaseja, H. (2010). EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: Clinical neurophysiological evidence. *Medical Hypotheses*, 74(5), 855-856. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.031>
- Jiang, S., Wu, X., Rommelfanger, N. J., Ou, Z., & Hong, G. (2022). Shedding light on neurons: Optical approaches for neuromodulation. *National Science Review*, 9(10), nwac007. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwac007>
- Jin, H., Li, W., Dong, C., Wu, J., Zhao, W., Zhao, Z., Ma, L., Ma, F., Chen, Y., & Liu, Q. (2016). Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 37, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.018>
- Jolesz, F. A., Hynynen, K., McDannold, N., & Tempny, C. (2005). MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: A noninvasive image-guided surgery. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 13(3), 545-560. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2005.04.008>
- Jones, O. (2022). The Temporal Bone. *Teach Me Anatomy*.
- Joudi Mashhad, M., Harati, H., Parooie, F., & Salarzaei, M. (2020). Epilepsy surgery for refractory seizures: A systematic review and meta-analysis in different complications. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00168-1>
- Kahlow, H., & Olivecrona, M. (2013). Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 22(10), 827-833. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.06.011>
- Kassiri, H., Tonekaboni, S., Salam, M. T., Soltani, N., Abdelhalim, K., Velazquez, J. L. P., & Genov, R. (2017). Closed-Loop Neurostimulators: A Survey and A Seizure-Predicting Design Example for Intractable Epilepsy Treatment. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 11(5), 1026-1040. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2017.2694638>
- Kaye, H. L., San-Juan, D., Salvador, R., Biagi, M. C., Dubreuil-Vall, L., Damar, U., Pascual-Leone, A., Ruffini, G., Shafi, M. M., & Rotenberg, A. (2023). Personalized, Multisession, Multichannel Transcranial Direct Current Stimulation in Medication-Refractory Focal Epilepsy: An Open-Label Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 40(1). https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/2023/01000/personalized,_multisession,_multi_channel.8.aspx
- KHURI-YAKUB, B. T., FIROUZI, K., & STEDMAN, G. Q. (2024). DETECTION, LOCALIZATION, AND/OR SUPPRESSION OF NEURAL ACTIVITY USING ACOUSTIC WAVES AND/OR ULTRASOUND. *THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY*.
- Kim, S. H., Lim, S. C., Kim, J., Son, B.-C., Lee, K. J., & Shon, Y.-M. (2017). Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure*, 52, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.009>
- Kleinjung, T., Steffens, T., Londero, A., & Langguth, B. (2007). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: Clinical effects. *En Progress in Brain Research* (Vol. 166, pp. 359-551). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66034-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66034-8)
- Ko, H., & Yoon, S.-P. (2022). Optogenetic neuromodulation with gamma oscillation as a new strategy for Alzheimer disease: A narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 39(4), 269-277. <https://doi.org/10.12701/jyms.2021.01683>
- Krishna, V., King, N. K. K., Sammartino, F., Strauss, I., Andrade, D. M., Wennberg, R. A., & Lozano, A. M. (2016). Anterior Nucleus Deep Brain Stimulation for Refractory Epilepsy: Insights Into Patterns of Seizure Control and Efficacious Target. *Neurosurgery*, 78(6), 802-811. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001197>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshe, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069-1077, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Lafon, C., Zderic, V., Noble, M. L., Yuen, J. C., Kaczowski, P. J., Sapozhnikov, O. A., Chavrier, F., Crum, L. A., & Vaezy, S. (2005). Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 31(10), 1383-1389. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2005.06.004>
- Lai, H., & Levitt, B. B. (2023). Cellular and molecular effects of non-ionizing electromagnetic fields. *Reviews on Environmental Health*, 0(0). <https://doi.org/10.1515/reveh-2023-0023>
- Lescrauwaet, E., Vonck, K., Sprengers, M., Raedt, R., Klooster, D., Carrette, E., & Boon, P. (2022). Recent Advances in the Use of Focused Ultrasound as a Treatment for Epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 886584. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.886584>

- Li, X., Yang, H., Yan, J., Wang, X., Yuan, Y., & Li, X. (2019). Seizure control by low-intensity ultrasound in mice with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *154*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.04.002>
- Lin, P.-T., Yu, H.-Y., Lu, Y.-J., Wang, W.-H., Chou, C.-C., Hsu, S. P. C., Lin, C.-F., & Lee, C.-C. (2020). Social functioning and health-related quality of life trajectories in people with epilepsy after epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, *103*, 106849. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106849>
- Lippitz, B. E., Bartek, J., Mathiesen, T., & Förander, P. (2020). Ten-year follow-up after Gamma Knife radiosurgery of meningioma and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*, *162*(9), 2183-2196. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04350-5>
- López-Haro, S. A., & Vera, A. (2010). *MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD DE PROPAGACIÓN DEL ULTRASONIDO EN TEJIDO ANIMAL EMPLEANDO REFLECTORES FIJOS*.
- Lu, G., Qian, X., Castillo, J., Li, R., Jiang, L., Lu, H., Kirk Shung, K., Humayun, M. S., Thomas, B. B., & Zhou, Q. (2021). Transcranial Focused Ultrasound for Noninvasive Neuromodulation of the Visual Cortex. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, *68*(1), 21-28. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3005670>
- Luo, L., Molnar, J., Ding, H., Lv, X., & Spengler, G. (2006). Ultrasound absorption and entropy production in biological tissue: A novel approach to anticancer therapy. *Diagnostic Pathology*, *1*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-1-35>
- Mai, X., Wu, N., Nan, Q., & Bi, S. (2023). Simulation Study of Microwave Ablation of Porous Lung Tissue. *Applied Sciences*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/app13010625>
- Mann, E., Gaillard, J., & Armour, E. (2023). Surgical Evaluation and Treatment for Genetic Epilepsies. 27-30.
- Maqbool, M. (2017). Interaction of Gamma Rays and X-Rays with Matter. En M. Maqbool (Ed.), *An Introduction to Medical Physics* (pp. 43-61). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61540-0_3
- Marar, C., Jiang, Y., Li, Y., Lan, L., Zheng, N., Yang, C., & Cheng, J.-X. (2022). *Wireless Neuromodulation at Submillimeter Precision via a Microwave Split-Ring Resonator*. <https://doi.org/10.1101/2022.07.22.501150>
- Martínez, J. M., & Jarosz, B. J. (2015). 3D perfused brain phantom for interstitial ultrasound thermal therapy and imaging: Design, construction and characterization. *Physics in Medicine and Biology*, *60*(5), 1879-1900. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/1879>
- Mayor, L. C., Burneo, J. G., Tobón, A., & Quiñónez, J. (2003). *Esclerosis mesial temporal*. *19*(1), 9.
- Menikou, G., Dadakova, T., Pavlina, M., Bock, M., & Damianou, C. (2015). MRI compatible head phantom for ultrasound surgery. *Ultrasonics*, *57*, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2014.11.004>
- Menikou, G., & Damianou, C. (2017). Acoustic and thermal characterization of agar based phantoms used for evaluating focused ultrasound exposures. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, *5*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0093-z>
- Menon, V., Varadharajan, N., Bascarane, S., & Andrade, C. (2023). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in focal hand dystonia: Systematic review of intervention trials. *Asian Journal of Psychiatry*, *80*, 103437. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103437>
- Meyer, C. R., & Foster, F. S. (2013). *Fundamentos físicos de las imágenes por ultrasonido*. (Ultrasound in Medicine&Biology., Vol. 39).
- Milh, M., & Villeneuve, N. (2013). Epilepsias graves del niño: Diagnóstico electroclínico y etiológico, principios terapéuticos. *EMC - Pediatría*, *48*(3), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(13\)64498-4](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(13)64498-4)
- Moosa, A. N., & Wyllie, E. (2013). *Focal epileptogenic lesions*. *111*, 493-510.
- Morrow, J. I., Bingham, E., Craig, J. J., & Gray, W. J. (2000). Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life. *Seizure*, *9*(6), 442-445. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0417>
- Nakken, K. O., Henriksen, O., Røste, G. K., & Lossius, R. (2003). Vagal nerve stimulation—The Norwegian experience. *Seizure*, *12*(1), 37-41. <https://doi.org/10.1016/S1059131102001383>
- Nardone, R., Versace, V., Höller, Y., Sebastianelli, L., Brigo, F., Lochner, P., Golaszewski, S., Saltuari, L., & Trinka, E. (2018). Transcranial magnetic stimulation in myoclonus of different aetiologies. *Brain Research Bulletin*, *140*, 258-269. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.05.016>
- Noohi, S., & Amirsalari, S. (2016). *History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy*. *10*(1).
- Oh, Y.-S., Kim, H. J., Lee, K. J., Kim, Y. I., Lim, S.-C., & Shon, Y.-M. (2012). Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*, *21*(3), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.003>

- Oliveira, L. de S. (2016). *CORPO DE PROVA DE PARAFINA GEL PARA ENSAIOS DE ULTRASSOM DERMATOLÓGICO MICROFOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE*. Onda Corporations, «HIFU Phantom Gel». (2022). <https://www.ondacorp.com/hifu-phantom/>
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208-1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Parker, K. E., Lee, J., Kim, J. R., Kawakami, C., Kim, C. Y., Qazi, R., Jang, K.-I., Jeong, J.-W., & McCall, J. G. (2023). Customizable, wireless and implantable neural probe design and fabrication via 3D printing. *Nature Protocols*, 18(1), 3-21. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00758-8>
- Payne, A., Vyas, U., Blankespoor, A., Christensen, D., & Roemer, R. (2010). Minimisation of HIFU pulse heating and interpulse cooling times. *International Journal of Hyperthermia*, 26(2), 198-208. <https://doi.org/10.3109/02656730903436459>
- Pennes, H. H. (1948). *Analysis of Tissue and Arterid Blood Temperatwes*. 1(2).
- Pérez-Lanzac, A., Parra-Serván, P., León-Delgado, C., Okhunov, Z., Lusch, A., & Álvarez-Ossorio, J. L. (2017). Combination of extracorporeal lithotripsy and flexible ureterorenoscopy optimize renal lithiasis therapy. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 41(3), 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2017.02.009>
- Pernot, M., Aubry, J.-F., Tanter, M., Boch, A.-L., Marquet, F., Kujas, M., Seilhean, D., & Fink, M. (2007). In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *Journal of Neurosurgery*, 106(6), 1061-1066. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.6.1061>
- Phi, J. H., & Cho, B.-K. (2019). Epilepsy Surgery in 2019: A Time to Change. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 62(3), 361-365. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0078>
- Picot, M., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49(7), 1230-1238. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Pracca, F., Biestro, A., Gorrassi, J., David, M., Simini, F., & Cancela, M. (2011). ABDOPRE: Dispositivo de aplicação externa para redução da pressão intra-abdominal: Experiencia clínica preliminar. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(2), 238-241. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200018>
- Programa de Cirugía de Epilepsia. (2006). *Cirugía de epilepsia. Experiencia en el Hospital de Clínicas de Montevideo*. 22, 36-45.
- Qiu, W., Bouakaz, A., Konofagou, E. E., & Zheng, H. (2021). Ultrasound for the Brain: A Review of Physical and Engineering Principles, and Clinical Applications. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 68(1), 6-20. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3019932>
- Quarato, C. M., Lacedonia, D., Salvemini, M., Tuccari, G., Mastrodonato, G., Villani, R., Fiore, L. A., Scioscia, G., Mirijello, A., Saponara, A., & Sperandio, M. (2023). A Review on Biological Effects of Ultrasounds: Key Messages for Clinicians. *Diagnostics*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050855>
- Radiology Info. (2022). *Ultrasonido de cráneo*. <https://www.radiologyinfo.org/es/info/ultrasound-cranial>
- Ramírez J. A. R., Gutiérrez, M. I., Hernández, A. V., Casares C. A. N and Salas, L. L "Acoustic and Thermal Analysis in Blood Vessel into Muscle for Pressure Study Related to Cavitation," 2022 19th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE), Mexico City, Mexico, 2022, pp. 1-5, doi: 10.1109/CCE56709.2022.9975863.
- Reinertsen, I., & Collins, D. L. (2006). A realistic phantom for brain-shift simulations: A realistic phantom for brain-shift simulations. *Medical Physics*, 33(9), 3234-3240. <https://doi.org/10.1118/1.2219091>
- Rocha, D. T. (2022). *Fabrication of soft, miniaturized and wireless optogenetic implants for neuromodulation and behavioral neuroscience* [Universidade D Coimbra]. <https://hdl.handle.net/10316/105993>
- Roemer, R. B., Forsyth, K., Oleson, J. R., Clegg, S. T., & Sim, D. A. (1988). The effect of hydralazine dose on blood perfusion changes during hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 4(4), 401-415. <https://doi.org/10.3109/02656738809016493>
- Rossignol, E., Lortie, A., Thomas, T., Bouthiller, A., Scavarda, D., Mercier, C., & Carmant, L. (2009). Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure*, 18(1), 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.06.010>
- Rychlicki, F., Zamponi, N., Trignani, R., Ricciuti, R. A., Iacoangeli, M., & Scerrati, M. (2006). Vagus nerve

- stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*, *15*(7), 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.06.001>
- Sánchez-Escandón, O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez, G., Ruiz-Chow, A., González-Robles, R., Shkurovich-Bialik, P., Collado-Corona, M. A., & Velázquez-Moctezuma, J. (2016). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep pattern and quality of life in patients with focal epilepsy. *Sleep Medicine*, *20*, 37-40. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.11.022>
- San-Juan, D., Espinoza López, D. A., Vázquez Gregorio, R., Trenado, C., Fernández-González Aragón, M., Morales-Quezada, L., Hernandez Ruiz, A., Hernandez-González, F., Alcaraz-Guzmán, A., Ansel, D. J., & Fregni, F. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimulation*, *10*(1), 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013>
- Santos, A., Morales, L. M., & Dearriba, M. (2019). *Actualización sobre la etiología de la epilepsia Update on the etiology of epilepsy*. *2*(9), e312.
- Schafer, M. E., Spivak, N. M., Korb, A. S., & Bystritsky, A. (2021). Design, Development, and Operation of a Low-Intensity Focused Ultrasound Pulsation (LIFUP) System for Clinical Use. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, *68*(1), 54-64. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3006781>
- Serrano, C., & Nova, S. (2023). *Hueso esfenoideas*. Anatomy FASTER. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/hueso-esfenoides>
- Seynaeve, L., Devroye, A., Dupont, P., & Van Paesschen, W. (2016). Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia*, *57*(1), 141-150. <https://doi.org/10.1111/epi.13247>
- Shin, C. (2009). Prolonged Video Electroencephalography. En *Clinical Neurophysiology*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780195385113.003.0013>
- Shon, Y.-M., Lim, S. C., & Lim, S. H. (2019). Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on non-lesional focal refractory epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, *63*, 130-133. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.025>
- Simini, F., Santos, D., Artigas, J., Gigirey, V., Dibarbouré, L., & Francescoli, L. (2017). Measurement of knee articulation laxity by videofluoroscopy image analysis: CINARTRO. *Medical Imaging and Radiology*, *5*(1), 4. <https://doi.org/10.7243/2054-1945-5-4>
- Simini, F., Vienna, B., & Goñi, M. (2019). *Interdisciplinary Collaboration in Biomedical Engineering in Uruguay*. *20*(10).
- Song, J. Y., Lee, J.-I., Shin, H. J., Lee, J., & Lee, J. (2021). Gamma-Knife Radiosurgery for Hypothalamic Hamartoma-Related Epilepsy. *Annals of Child Neurology*, *29*(3), 124-133. <https://doi.org/10.26815/acn.2021.00360>
- Sonka, M., Fitzpatrick, J., & Masters, B. (2002). Handbook of Medical Imaging, Volume 2: Medical Image Processing and Analysis. *Optics & Photonics News - OPT PHOTONICS NEWS*, *13*, 50-51. <https://doi.org/10.1117/3.831079>
- Stanford Medicine. (2020). *Anatomy of the Newborn Skull*.
- Stanford Medicine. (2023). Conditions Treated by MRgFUS. stanfordhealthcare.org.
- Stone, E., Coote, J. H., & Lovick, T. A. (2015). Effect of electrical vs. Chemical deep brain stimulation at midbrain sites on micturition in anaesthetized rats. *Acta Physiologica*, *214*(1), 135-145. <https://doi.org/10.1111/apha.12491>
- Suo, M., Zhang, D., & Yang, Y. (2021). Application of an Improved Ultrasound Full-Waveform Inversion in Bone Quantitative Measurement. *Symmetry*, *13*(2). <https://doi.org/10.3390/sym13020260>
- Surry, K. J. M., Austin, H. J. B., Fenster, A., & Peters, T. M. (2004). Poly(vinyl alcohol) cryogel phantoms for use in ultrasound and MR imaging. *Physics in Medicine and Biology*, *49*(24), 5529-5546. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/24/009>
- Suzuki, M. (2004). Male-specific Volume Expansion of the Human Hippocampus during Adolescence. *Cerebral Cortex*, *15*(2), 187-193. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh121>
- Szabo, T. L. (2004). *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out*. Academic Press.
- Takegami, K., Kaneko, Y., Watanabe, T., Maruyama, T., Matsumoto, Y., & Nagawa, H. (2004). Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *30*(10), 1419-1422. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.07.016>
- Tergau, F., Naumann, U., Paulus, W., & Steinhoff, B. J. (1999). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *The Lancet*, *353*(9171), 2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01301-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01301-X)
- Terra, V. C., Furlanetti, L. L., Nunes, A. A., Thomé, U., Nisiyama, M. A., Sakamoto, A. C., & Machado, H.

- R. (2014). Vagus nerve stimulation in pediatric patients: Is it really worthwhile? *Epilepsy & Behavior*, 31, 329-333. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.011>
- Thomson, H., Yang, S., Stritch, T., Baldwin, M., Mulvana, H., & Cochran, S. (2019). Quantitative Ultrasound Differentiates Brain and Brain Tumour Phantoms. *2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2420-2423. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2019.8925982>
- Tofts, P. S. (2003). PD: Proton Density of Tissue Water. En *Quantitative MRI of the Brain* (pp. 83-109). <https://doi.org/10.1002/0470869526.ch4>
- Trihan, J.-E., Mahé, G., Laroche, J.-P., Dauzat, M., Perez-Martin, A., Croquette, M., & Lanéelle, D. (2023). Arterial Blood-Flow Acceleration Time on Doppler Ultrasound Waveforms: What Are We Talking About? *Journal of Clinical Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12031097>
- Trujillo-Romero, C., Rico-Martinez, G., & Gutiérrez-Martinez, J. (2018). *Ablación térmica: Una alternativa para el cancer óseo*. 7(1), 35-46.
- Tufail, Y., Yoshihiro, A., Pati, S., Li, M. M., & Tyler, W. J. (2011). Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. *Nature Protocols*, 6(9), 1453-1470. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.371>
- Ulate-Campos, A., Cean-Cabrera, L., Petanas-Argemi, J., García-Fructuoso, G., Aparicio, J., López-Sala, A., Palacio-Navarro, A., Mas, M. J., Muchart, J., Rebollo, M., & Sanmartí, F. X. (2015). Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: Outcomes and effect on quality of life. *Neurología (English Edition)*, 30(8), 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.08.007>
- University of California. (2023). Low-intensity Focused Ultrasound Pulsation (LIFUP) for Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Health*.
- University of Pittsburgh. (2022). *Gamma Knife Technical Overview*. <https://www.neurosurgery.pitt.edu/centers/image-guided-neurosurgery/gamma-knife/technical-overview>
- UTEC Universidad de Ingeniería y Tecnológica. (2022). *Las aplicaciones biomédicas de las microondas en la NASA para la exploración espacial*. <https://utec.edu.pe/blog-de-carreras/bioingenieria/las-aplicaciones-biomedicas-de-las-microondas-en-la-nasa-para-la-exploracion-espacial>
- Vassileva, A., Van Blooijis, D., Leijten, F., & Huiskamp, G. (2018). Neocortical electrical stimulation for epilepsy: Closed-loop versus open-loop. *Epilepsy Research*, 141, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.02.010>
- Vergara, M., Lira, M., Huerta, C., Sainz, S., Simini, F., & Lopez Arredondo, A. (2020). *PARKIBIP - Retroalimentación activa en la marcha de personas con Enfermedad de Parkinson*.
- Villasmil, R. (2022). *Encefalitis de Rasmussen*.
- Von Wrede, R., Moskau-Hartmann, S., Rüber, T., Helmstaedter, C., & Surges, R. (2019). Sustained seizure freedom with transcutaneous vagal nerve stimulation in drug-resistant epilepsy caused by subcortical band heterotopias. *Seizure*, 70, 25-26. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.026>
- Wang, Y., Niu, L., Meng, W., Lin, Z., Zou, J., Bian, T., Huang, X., Zhou, H., Meng, L., Xie, P., & Zheng, H. (2021). Ultrasound Stimulation of Periaqueductal Gray Induces Defensive Behaviors. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 68(1), 38-45. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.2975001>
- World Health Organization,. (2019). "Epilepsy", jun-2019. www.who.int/.
- World Health Organization,. (2023). *Efectos en la salud de las radiaciones ionizantes*. World Health Organization; 2023. www.who.int
- Yang, D., Wang, Q., Xu, C., Fang, F., Fan, J., Li, L., Du, Q., Zhang, R., Wang, Y., Lin, Y., Huang, Z., Wang, H., Chen, C., Xu, Q., Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, Z., Zhao, X., Zhao, X., ... Wang, Y. (2020). Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimulation*, 13(1), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.006>
- Yoganathan, K., Malek, N., Torzillo, E., Paranathala, M., & Greene, J. (2023). Neurological update: Structural and functional imaging in epilepsy surgery. *Journal of Neurology*, 270(5), 2798-2808. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11619-z>
- Zaheer, S., Kumar, D., Khan, M. T., Giyanwani, P. R., & Kiran, F. (2018). Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3278>
- Zhang, M., Tang, R., Lang, & He, J. (2019). Construction of a focused ultrasound neuromodulation system for the treatment of epileptic seizure. *2019 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS)*, 52-56. <https://doi.org/10.1109/ICIIBMS46890.2019.8991534>
- Zhao, P., Guo, X., Liu, W., Shi, W., & Wang, Y. (2023). Numerical Study on the Application of Near-Infrared Temperature Distribution Measurement of HIFU. *Applied Sciences*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/app132312648>

- Zhu, X., Lin, J.-W., & Sander, M. Y. (2020). Infrared inhibition impacts on locally initiated and propagating action potentials and the downstream synaptic transmission. *Neurophotonics*, 7(4), 045003. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.7.4.045003>
- Zoric, I., Ivancevic, B., & Jambrosic, K. (1999). The velocity of ultrasound propagation through brain tissue at low ultrasound frequencies. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 105(2_Supplement), 1370-1370. <https://doi.org/10.1121/1.426486>

Apéndice

1. Material anatómico

Pieza 1. Hemicraneo adulto. 19 x 15 cm.



Pieza 2. Cráneo pediátrico. 11 x 9 cm.



Pieza 3. Cráneo pediátrico. 9 x 7 cm.



Pieza 4. Hueso temporal adulto. 9 x 6 cm.



Pieza 5. Hueso temporal adulto. 8 x 6 cm.



Pieza 6. Maxilar superior adulto (unguis). 5 x 4 cm.



Pieza 7. Hueso temporal pediátrico. 5 x 4 cm.



Pieza 8. Hueso temporal pediátrico. 4 x 3 cm



Pieza 9. Hueso temporal pediátrico. 3 x 3 cm.



2. Publicaciones en congresos

SABI2020 / 22 CONGRESO DE BIOINGENIERÍA / 11 JORNADA DE INGENIERÍA CLÍNICA / 4-6 MARZO / PIRIAPOLIS



Universidad de la República
Uruguay
nib
núcleo de ingeniería biomédica

Refractory Epilepsy Treatment Devices: a Review

Natalia Garay Badenian¹, Franco Simini¹, Humberto Prinzo²

¹ Núcleo de Ingeniería Biomédica de las facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

² Cátedra de Neurocirugía de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición permanente del cerebro a generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición [1]. La primera elección en el tratamiento de la epilepsia es el uso de fármacos antiepilépticos, sin embargo, un 30% de los pacientes son refractarios al uso de medicamentos [2]. En estos pacientes se llevan a cabo diferentes acciones terapéuticas. Aun así, existen epilepsias de difícil control en donde no se logra un tratamiento óptimo, ya sea por la poca eficacia de los tratamientos o por los efectos secundarios y adversos que éstos conllevan.

OBJETIVO

Realizar una revisión de los dispositivos para el tratamiento de las epilepsias refractarias comparando su eficacia, accesibilidad y efectos adversos.

MÉTODOS

Se recabaron artículos del sitio Timbó Foco con las palabras clave "Deep Brain Stimulation + epilepsy", "Vagal Nerve Stimulation + epilepsy", "Transcranial Magnetic Stimulation + Epilepsy", "Devices + Refractory Epilepsy". De un total de 235 artículos resultaron 18 pertinentes.

RESULTADOS

Estimulación del Nervio Vago

Es una técnica de neuromodulación invasiva que consiste en implantar mediante cirugía un sistema con electrodos de estimulación sobre el nervio vago izquierdo. El mayor mecanismo de su acción anti epiléptica sería la desincronización electroencefalográfica que está asociada a la resistencia a las crisis epilépticas [3]. Los parámetros utilizados para la estimulación del nervio van desde 0.25 a 3.5mA de intensidad, de 20 a 30 Hz de frecuencia, con una ventana de estimulación (ON) de 7 a 30 segundos y un periodo sin estímulo (OFF) de 0.3 a 5 minutos. Se logra una reducción de las crisis epilépticas a la mitad entre un 36% y 71% de los pacientes en 2 años de tratamiento (Tabla 1).

Estimulación Cerebral Profunda

La estimulación eléctrica aplicada sobre el sistema nervioso alivia en algunos casos los síntomas de trastornos neurológicos controlando la liberación de neurotransmisores [4]. De 54% a 100% de los pacientes redujo su frecuencia de crisis epilépticas en al menos un 50% en 2 años. Sin embargo otros autores plantean que 16,4% de los pacientes abandonan el tratamiento por efectos adversos (Tabla 1).

Referencias

- [1] R. S. Fisher et al., "Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)", *Epilepsia*, vol. 46, no. 4, pp. 470-472, abr. 2005.
- [2] M.-C. Picot, M. Baidy-Moulinier, J.-P. Daurès, P. Dujols, y A. Crespeil, "The prevalence of epilepsy and pharmoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country", *Epilepsia*, vol. 49, no. 7, pp. 1230-1238, jul. 2008.
- [3] M. J. Gajwani, O. Hoo, D. A. Duerst, y J. Wilberger, "Vagal Nerve Stimulation: Indications for Revision in Adult Refractory Epilepsy", *World Neurosurg.*, vol. 120, pp. e1047-e1053, dic. 2018.
- [4] G. K. Bergqvist et al., "Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures", *Neurology*, vol. 84, no. 8, pp. 810-817, feb. 2015.
- [5] S. Nochi y S. Amirsalan, "History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy", vol. 10, no. 1, p. 8, 2016.

Estimulación Magnética Transcaneal

Aplica inducción electromagnética para generar una corriente eléctrica dentro del cerebro, sin necesidad de contacto físico lo que generaría una reducción de la excitabilidad de la corteza cerebral [5]. Los efectos terapéuticos de este tratamiento permanecen aún en controversia. Algunos autores han podido demostrar que este tratamiento tiene efectos positivos sobre la reducción de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsias refractarias, mientras que otros no han demostrado mejoría alguna (Tabla 1).

Tabla 1. Tratamientos existentes: resultados, efectos adversos y parámetros

| | Resultados favorables | Efectos Adversos | Parámetros |
|------------------------------------|-----------------------|---|---|
| Estimulación del Nervio Vago | 50% | Ronquidos, tos, parestesias, disnea, disfagia, singulto | 0.25 - 3.5 mA 20-30Hz 7s ON 5min OFF |
| Estimulación Cerebral Profunda | 70% | Dolor, parestesias, depresión, suicidio, infección, hemorragia, status epiléptico, muerte | Hasta 7.5 V Estímulo continuo o intermitente |
| Estimulación Magnética Transcaneal | 36% | Aumento de crisis, cefaleas | Sesiones de 500-1500 pulsos |

DISCUSIÓN

Los métodos de neuromodulación del nervio vago y cerebral parecen ser más eficientes que la estimulación magnética en cuanto a la reducción de las crisis epilépticas. Estos métodos, a pesar de lograr mayor efectividad, también provocan efectos adversos, lo que mantiene vigente la controversia sobre la utilización de dispositivos para el tratamiento de las epilepsias refractarias: los efectos adversos adjudicados a los tratamientos invasivos junto con la incertidumbre sobre su eficacia hacen que sea la última elección terapéutica, mientras que los métodos no invasivos aún no tienen la validación suficiente como para establecerse como terapia de elección.

CONCLUSIÓN

En la actualidad no existen dispositivos invasivos o no invasivos que aseguren una reducción de las crisis epilépticas con efectos adversos tolerables o inexistentes. Es muy necesario avanzar en la investigación para desarrollar instrumentos no invasivos, seguros y eficientes que permitan ofrecer tratamientos inhibitorios adecuados para estos pacientes. El planteo de nuevas formas de interacción con el tejido nervioso en forma no invasiva constituye nuestra línea de trabajo en respuesta a la necesidad de tratar las crisis epilépticas en forma no invasiva y no farmacológica. El desarrollo de dispositivos implantables e inteligentes que detecten e inhiban las crisis epilépticas se complementa entonces con posibles futuros instrumentos basados en la coincidencia espacial de magnitudes emitidas desde fuera del encéfalo.



Ingrese en:
sabi2020.com



Por más información
de los autores



INTRODUCCIÓN

La epilepsia focal se caracteriza por tener un inicio localizado en una región de un lóbulo de uno de los hemisferios [1]. La localización primaria y sugesta del foco epiléptico deriva de la clínica de las crisis epilépticas. El comportamiento y la duración de las crisis orienta a localizar el foco epiléptico. La semiología clínica y el patrón eléctrico son esenciales en la clasificación del tipo de epilepsia, por ejemplo trastornos visuales en focos occipitales o automatismos manuales en focos temporales [3].

Para tratar la epilepsia focal ya sea con intervención quirúrgica o colocación de dispositivos de neuromodulación es necesario conocer con precisión la localización del foco epiléptico. Se entiende por foco epiléptico el área cerebral responsable de las crisis cuya resección o modulación tiende a suprimirlas. La identificación de los focos es un problema mayor cuya solución incluye necesariamente el trabajo interdisciplinario de neurofisiología clínica, neurología, neuropsicología, ingeniería biomédica, física e imagenología [1]-[2].

El diagnóstico de epilepsia es clínico. Se realiza teniendo en cuenta la anamnesis y el examen físico, y se sustenta en estudios paracrínicos como el electroencefalograma y las neuroimágenes [3].

Actualmente se utilizan distintos estudios que aportan información sobre la localización del foco epiléptico, como electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y está en investigación el uso de la tomografía por impedancia eléctrica (EIT).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recabaron artículos sobre métodos de localización de focos epilépticos en portal Timbó Foco. Las palabras clave utilizadas fueron "epilepsy" agregado a cada nombre de cada estudio. La lectura de los títulos y en segundo lugar de los resúmenes permite reducir la cantidad de publicaciones de interés. Los artículos pertinentes fueron escrutados extrayendo información sobre la localización de focos epilépticos.

RESULTADOS

ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)
Es el primer método objetivo de localización de focos epilépticos. El EEG confirma o descarta la naturaleza epiléptica de los eventos [4]. Para obtener una localización más precisa se utilizan electrodos estereotaxiales, subdurales o de grilla profundos para aumentar la posibilidad de detectar la zona de inicio ictal [7]. La correlación clínica (registrada con V-EEG) con la actividad cerebral (EEG) determina la naturaleza de los eventos paroxísticos y ofrece una caracterización objetiva de cada evento [3].

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)
La TAC tiene alta sensibilidad en detectar anomalías importantes (tumores, hematomas, hemorragias) que puedan estar asociadas a un debut de crisis epilépticas [5]. La TAC por otra parte tiene poca sensibilidad para caracterizar lesiones de tamaño reducido y produce radiación ionizante. Por lo tanto la TAC está limitada en su uso al debut o cuando, al cambiar las crisis epilépticas, se sospechan otras lesiones o procesos [6].

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)
Las ventajas de la RM sobre la TAC son una resolución superior, imágenes de multiplanos y ausencia de radiación ionizante. Estas ventajas resultan en una mejor detección de lesiones pequeñas, mejorando la diferenciación entre las estructuras de materia gris y blanca y mejor visualización del hipocampo, de crucial importancia en la imagenología en epilepsia [5]. La RM funcional (RMf) utiliza propiedades de la hemoglobina para cuantificar la circulación sanguínea en sitios afectados por tareas específicas. De esta manera una zona afectada por repetidas crisis epilépticas tendrá un comportamiento distinto como por ejemplo en el área del lenguaje.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)
Ambas técnicas requieren la inyección previa de un radiofármaco que emite positrones (PET) o fotones gamma (SPECT). Se realiza el estudio PET en ausencia de crisis epilépticas y muestra una disminución del metabolismo de la glucosa en la zona de déficit funcional [7]. Se realiza el estudio SPECT durante la crisis epiléptica ictal y muestra un aumento del flujo sanguíneo en la zona de inicio ictal por lo que contribuye a localizar el foco epiléptico [2].

TOMOGRAFÍA POR IMPEDANCIA ELÉCTRICA (EIT)
Tiene la ventaja de ser rápida y portátil, sin embargo tiene una baja resolución espacial [8]. Se realiza inyectando corriente mediante los electrodos de superficie que están colocados en la parte del cuerpo a estudiar. Los electrodos colocados miden la diferencia de potencial en la superficie. En las crisis epilépticas, la impedancia del cerebro varía entre un 10 y un 100 debido a la inflamación celular, lo que se traduce en variaciones en el cuero cabelludo. Estudios han demostrado que la resolución de EIT para detectar focos epilépticos es comparable al EEG [9].

CONCLUSIONES

No hay un solo método para localizar de forma precisa los focos epilépticos. La interdisciplina entre neurología, neurofisiología e imagenología es de crucial importancia para que los pacientes epilépticos puedan tener un tratamiento acorde a las características de su condición.

Hay varios tratamientos que dependen de una localización lo más específica posible, como las cirugías de epilepsia o la neuromodulación por pulsos eléctricos. Para poder avanzar en otros métodos de tratamiento de epilepsia con dispositivos de neuromodulación es necesario establecer las bases de los métodos de localización de los focos que serán inhbidos. En la medida en que mejoren los métodos de detección automática de focos epilépticos se podrá encarar el desarrollo de elementos activos tendientes a su inhibición. Para ello es necesario por un lado profundizar en el procesamiento de señales de origen cerebral para determinar el foco y por otro lado poner a punto mecanismos de entrega de energía emitida en forma no invasiva que se concentre en el foco inhibiéndolo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] R. S. Fisher et al., "Instructions manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types", *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 531-542, abr. 2017, doi: 10.1111/epi.13891.
- [2] Programa de Cirugía de Epilepsia, "Cirugía de epilepsia. Experiencia en el Hospital de Clínicas de Montevideo", *Rev Médica Urug*, vol. 21, pp. 36-45, 2006.
- [3] D. L. A. Fialón, M. F. F. F. D. V. Álvarez, R. G. García, y D. E. S. Quaresia, "Experiencia en el uso del video-electroencefalograma en el servicio de neurofisiología clínica", *Rev. Cub. Pediatr.*, p. 21.
- [4] H. Watanabe, B. Triggeman, R. Babby, M. Hatan, L. Dehavi, y T. Lerman-Engel, "Adding Video Recording Increases the Diagnostic Yield of Routine Electroencefalograms in Children with Frequent Peronyctal Events", *Epilepsia*, vol. 48, no. 5, pp. 738-743, mar. 2007, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.13906.x.
- [5] M. Bargallo y E. Cando Blanco, "Crisis epilépticas: cómo interpretar la imagen? Correlación clínica-funcional", *Radiología*, vol. 62, no. 2, pp. 102-111, mar. 2020, doi: 10.1016/j.ra.2019.09.002.
- [6] J. W. Mitchell, C. Kallis, P. A. Dixon, R. Gonzalez, y A. G. Miron, "Computed tomography in patients with epilepsy: outcomes identified across 10 hospitals. A population based analysis of routinely collected healthcare data", *Clin. Med.*, vol. 20, no. 2, pp. 178-182, mar. 2020, doi: 10.7861/clinem.2019.0383.
- [7] M. Soveri et al., "Non-contrast Central Computer Tomography can Change the Emergency Management of Hemorrhagic Stroke Patients", *Epilepsia*, vol. 46, no. 1, p. 200, 2005, doi: 10.1176/j.epi.2005.46.014.
- [8] A. E. Zúñiga, A. Gassini, M. Aguilón, y D. Vilasant, "Propósito de tomografía por el método de impedancia eléctrica. Avances actuales", *Salud Ment.*, vol. 23, no. 2, 2000.
- [9] Santos, Luis Eduardo, "Análisis del sistema MPEITOM y uso de EIT en la detección del foco de ataques de epilepsia", *Noticias Ing. Bioméd.* Univ. Repúb. Urug., 2009.

Información de Contacto:

nataliagaray@ing.edu.uy
simini@ing.edu.uy
nib.fmed.edu.uy - NIB PISO 15 HOSPITAL DE CLÍNICAS

Semana Académica del Hospital de Clínicas. Universidad de la República. 2020.

Tratamientos quirúrgicos de la epilepsia refractoria en América Latina

Natalia Garay, Humberto Prinzo, Franco Simini
Núcleo de Ingeniería Biomédica, Universidad de la República, Uruguay
Cátedra de Neurocirugía, Hospital de Clínicas, Uruguay

Introducción

La primera elección en el tratamiento de la epilepsia es el uso de fármacos antiepilépticos sin embargo, un 30% de los pacientes son refractarios a la medicación [1]. En algunos pacientes se llevan a cabo diferentes acciones terapéuticas como la dieta cetogénica, el uso de cannabis medicinal, la cirugía o la neuromodulación [2].

La incidencia de la epilepsia es de 115 nuevos casos por 100.000 habitantes por año [3], en cifras absolutas: **719.900 nuevos casos por año en América Latina.**

La cirugía es actualmente el método más eficaz para el tratamiento de epilepsias refractorias por su alta probabilidad de disminución de crisis epilépticas [4]. Sin embargo debido a los efectos adversos de las cirugías, muchos pacientes se abstienen de someterse al tratamiento [5].

Objetivos

Realizar una revisión sobre experiencias de la utilización de cirugía como tratamiento de la epilepsia en países de América Latina en lo referente a accesibilidad, criterios de inclusión, efectos adversos y eficacia.

Materiales y métodos

Se recabaron artículos del sitio Timbó Foco con las palabras clave "Surgery + Epilepsy" agregado al nombre de cada país latinoamericano. Se excluyeron los artículos que no basaron su investigación en la cirugía como tratamiento o que fueran de países que no conforman América Latina. Finalmente se seleccionaron 7 artículos según su título, abstract y pertinencia del contenido.

Resultados

Se analizaron en total 73 pacientes de América Latina tratados mediante cirugía para la epilepsia refractoria de 1997 a 2016. El resultado fue considerado según la escala de eficacia de Engel, en donde eficacia I corresponde a aquellos pacientes que no presentan crisis incapacitantes. En promedio un 58% de los pacientes tratados obtienen una calificación de I con un mayor porcentaje en Perú (100%) y menor en México (14%). Las secuelas psiquiátricas incluyeron humillamiento, afecía, hemiplejía, cuadriplejía, sepsis, desórdenes psiquiátricos, retroceso cognitivo y muerte (Tabla 1).

Resultados

| País | Casos | Tipo de epilepsia | Resultado favorable* |
|---------------|-------|--|----------------------|
| Argentina [6] | 6 | Temporal, Parietal, Occipital, Frontal | 67% |
| Brazil [7] | 13 | Temporal, Occipital, Frontal | 67% |
| Colombia [8] | 21 | Temporal, Sd. Lennox-Gastaut, Epilepsia temporal | 52% |
| Ecuador [9] | 6 | Temporal, Frontotemporal, Hipoconvulsivo, Sd. Rossumov | 67% |
| México [10] | 7 | Sd. West, Sd. Lennox-Gastaut | 14% |
| Perú [11] | 3 | Temporal | 100% |
| Uruguay [12] | 15 | Temporal, Tumor SNC, Angioma cavernoso, Sd. Rasmussen | 46% |

*Se consideraron resultados favorables aquellos pacientes que obtuvieron eficacia I en escala de Engel (Ia, Ib, Ic y Id).

Discusión y conclusión

Comprehensive review of incidence of epilepsy in South America and Caribbean. *Int. J. Epilepsy*, vol. 04, no. 01, pp. 008-009, jun. 2017, doi: 10.1016/j.ijep.2017.02.001.

[4] Fondo Nacional de Recursos, "Cirugía para el tratamiento de la epilepsia refractoria. Fondo Nacional de Recursos (FNR)", jun. 2018.

[5] J. H. Phin y B. K. Cho, "Epilepsy Surgery in 2016: A Time to Change", *J. Korean Neurosurg. Soc.*, vol. 62, no. 3, pp. 361-365, may 2019, doi: 10.3343/jkn.2019.5073.

[6] R. Ol et al., "Cirugía de la epilepsia de la región posterior: pronóstico y estrategias en dos centros de Argentina", *Neuról. Argent.*, vol. 2, no. 3, pp. 467-471, jul. 2010, doi: 10.1016/S1663-0028(10)70054-8.

[7] G. P. Escudero, R. T. M. Leal, H. H. M. de Almeida, M. A. Acioly, J. A. Landeiro, y B. L. Passos, "Implementing an epilepsy surgery center. Initial experience at a university hospital in Brazil", *Arg. Neurosiquiátr.*, vol. 15, no. 13, pp. 725-726, oct. 2017, doi: 10.1590/1668-222x20170125.

[8] J. D. Freire, C. Valencia, N. P. R. Ives Vilamizar, y J. A. Freire, "Resultados de cirugía de epilepsia en la fundación Cardiovascular de Colombia: serie de casos", *Acta Neurológica Colomb.*, vol. 32, no. 2, pp. 108-114, jan. 2016, doi: 10.22379/2422402284.

[9] O. Fernández-Corcos et al., "Eficacia y seguridad de la cirugía para la epilepsia en niños. Experiencia de un hospital terciario en Ecuador", *Neurología*, p. 0021046516020165, mar. 2019, doi: 10.1016/j.neu.2017.12.006.

[10] A. C. González, L. F. G. Domínguez, R. Sankalegi, S. G. Marín, y F. Castro-Sierra, "Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de epilepsia generalizada intractable, mediante callosotomía", vol. 14, n. 3, p. 11, 2009.

SEND AN EMAIL GET POSTER

XI Congreso Latinoamericano de Epilepsia. ILAE - LAEC - IBE 2021.

CENEPSIA: Concentración de energía en epilepsia: Atenuación del ultrasonido a través del cráneo.

N. Garay, N. Benech, G. Cortela, H. Prinzo y F. Simini

Núcleo de Ingeniería Biomédica de las
Facultades de Medicina e Ingeniería - IIE



Ingeniería de Muestra

14 y 15 de octubre de 2022

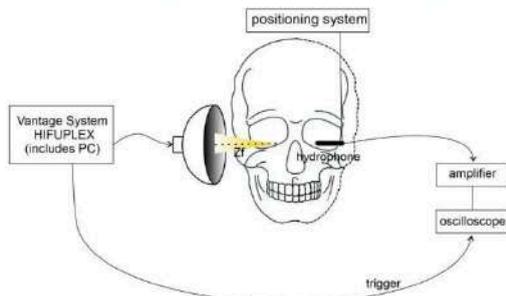


Fig. 1. Set up experimental.

Introducción

El ultrasonido (US) es una técnica que está siendo investigada como tratamiento en varias enfermedades. Dentro de la neurología, es prometedora por su habilidad de adaptación para realizar neuromodulación (inhibición neuronal no invasiva) o neuroablación (destrucción termal de tejido vivo).

CENEPSIA es un proyecto de maestría que tiene el objetivo de investigar en US para realizar radiación controlada, no invasiva, puntual y determinada para inhibir focos epilépticos. Dependiendo la intensidad del ultrasonido puede ser neuromodulación o neuroablación.

Métodos

El set up experimental establecido en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora de Facultad de Ciencias incluye un sistema de escaneo ultrasónico para la determinación espacial de la intensidad en una cubeta de agua. El transductor ultrasónico se conecta a un generador de pulsos variables (que pueden estar amplificados). A su vez, este generador se conecta al osciloscopio para sincronizar el estímulo con la respuesta. El sistema robótico mueve el hidrófono a lo largo del eje mientras el osciloscopio registra la señal resultante (Fig. 1).

Para estimar la atenuación del hueso craneal, se interpone el hueso entre el hidrófono y el transductor. (Fig 2). Se utiliza un hueso temporal fino (pediátrico) para evaluar atenuación y corrimiento focal.

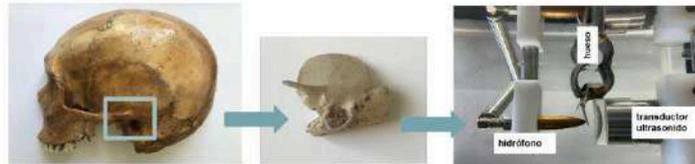


Fig. 2. Utilización de hueso temporal pediátrico

Resultados y conclusión

El hueso pediátrico (fino) determina un casi nulo corrimiento focal, con una disminución de la intensidad de al menos un 50% dado por la interposición del hueso entre el haz ultrasónico y el hidrófono (Fig. 3). Resultados preliminares indicarían que el corrimiento focal es mucho mayor al traspasar huesos adultos con el haz de ultrasonido. Estos hallazgos se están acercando al objetivo mayor de la tesis, que consiste en explorar la factibilidad de los ultrasonidos para inhibir focos epilépticos.

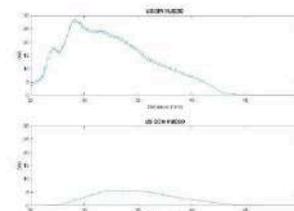


Fig. 3. Señal de US con y sin hueso. W en función de distancia en mm.



FACULTAD DE
INGENIERÍA



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Introduction

Ultrasound (US) is a technique that is being studied to be used as a treatment in various diseases. Is promising in terms of living tissue treatment, to perform neurostimulation or neuroablation at different intensity levels according to the needs of every patient. In our research, the final objective is to obtain ideal parameters to achieve a non-invasive treatment on neurological diseases.

Methods

A bibliographic research was carried out. Those works that had clinical studies in people, animals or phantoms, with the main objective of reaching a therapeutic goal through US, were taken into account.

Results

| Author | Freq (MHz) | Intensity (W/cm ²) | Application |
|----------------|------------|--------------------------------|---|
| Tufail et al | <1 | 0.03 – 0.3 | inhibit electrographic seizure activity |
| Li X et al | 0.2 | - | inhibit seizures |
| Hakimova et al | 0.2 | Low | inhibit seizures |
| Zhang et al | 0.5 | Low | inhibit seizures |
| Lu et al | 0.5 | 115.8 | blindness |
| Huang et al | 0.5-0.68 | 0.07 - 0.235 | neurodegenerative disorders |
| Cain et al | 0.65 | 0.719 - 14.39 | consciousness state |
| Choi et al | 1 | - | tumor ablation |
| Cortela et al | 1-10 | - | ablation level |
| Wang et al | 3.8 | 0.14 - 0.70 | behavior disorders |

Table 1 Ultrasound Energy Measurements in Tissue and Phantoms

Of the 10 studies reviewed, 8 had a therapeutic objective addressed with neuromodulation, while 2 carried out the investigation with thermal ablation. The frequencies used were in the range of 0.2 to 3.8 MHz. Specified intensities of 0.03 to 115.8 W/cm² were used. The energy deposited was calculated in 2 of the studies that specify the parameters used, being 25 to 59 W.s for ablation and 0.002 to 0.003 W.s for neuromodulation.

Conclusions

There is not yet a device that assures neurological patients a non-invasive way for the treatment of their disease, with limited adverse effects and reasonable efficacy. US as a technique is under development and has demonstrated that it is capable of inhibiting specific neural activity as well as specific ablations. The variety of physical parameters on which to base US ablation and neuromodulation makes it necessary to reach a consensus on hard facts including frequency, intensity and energy deposition rate

References

Tufail et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. 2011
 Li X et al. Seizure control by low-intensity ultrasound in mice with temporal lobe epilepsy. 2019.
 Hakimova et al. Ultrasound stimulation inhibits recurrent seizures and improves behavioral outcome in an experimental model of mesial temporal lobe epilepsy. 2015.
 Zhang M et al. Construction of a focused ultrasound neuromodulation system for the treatment of epileptic seizure. 2019.
 Lu G et al. Transcranial Focused Ultrasound for Noninvasive Neuromodulation of the Visual Cortex. 2021.
 Huang et al. Transcranial Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation Induces Neuronal Autophagy. 2021.
 Choi SW et al. Stereotactic Transcranial Focused Ultrasound Targeting System for Murine Brain Models. 2021.
 Cortela G et al. Durability study of a gelatin gun-based tissue-mimicking phantom for ultrasonic thermal therapy. 2020.
 Wang Y et al. Ultrasound Stimulation of Periaqueductal Gray Induces Defensive Behaviors. 2021.

Acknowledgements

The authors acknowledge the support by Agencia Nacional de Innovación e Investigación (ANII) of Uruguay, as a research scholarship granted to Natalia Garay Badenian. The authors also thank PEDECIBA Física for the materials and instrumentation provided.

CENEPSIA: Concentración de energía en epilepsia

Natalia Garay, Guillermo Cortela, Nicolas Benech, Humberto Prinzo, Franco Simini

Núcleo de Ingeniería Biomédica de las facultades de Medicina e Ingeniería

Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Facultad de Ciencias

Departamento de Neurocirugía Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Uruguay.

INTRODUCCIÓN: La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el mundo [1]. Un 30% de los pacientes son refractarios a la medicación. Para estos pacientes se aplica la cirugía [2], la neuromodulación como estimulación del nervio vago o como la estimulación cerebral profunda o la estimulación magnética transcraneal. Sin embargo, el método más efectivo es el que tiene mayores efectos adversos [3].

El ultrasonido (US) es una técnica prometedora para tratar tejido vivo, como por ejemplo neuroablación o neuroestimulación [4]. Nuestro trabajo consiste en abordar la factibilidad de concentrar energía US en situaciones similares a las de un foco epiléptico en un cerebro.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica y estudios de física y neurofisiología. Se realizaron experimentos para determinar la distancia focal de concentración de mayor energía US en agua, el tamaño del volumen en donde se concentra esta energía y el aumento de temperatura resultante en un fantoma de goma gellan. El transductor utilizado es *Imasonic, l'Ognon, 2.25 MHz* y el hidrófono *Precision Acoustic Needle Hydrophone*.



Fig. 1. Sistema de mapeo de ultrasonido.

El set-up experimental consiste en un sistema de mapeo de US en un tanque de agua desgasificada (Fig. 1). El sistema robótico mueve el hidrófono sobre el eje longitudinal y perpendicular al haz US. El transductor produce un pulso US, un osciloscopio registra la señal y una computadora la adquiere y almacena.

Para evaluar el aumento de temperatura se estimuló con intensidades de 0.5, 0.75, 1, 1.25, y 2 $W.cm^{-2}$, durante 320 segundos, 100% duty cycle.

RESULTADOS: La energía depositada fue de 15.2 a 60.8 W.s. Asumiendo la simetría entre los ejes longitudinal y perpendicular, calculamos el volumen donde se concentra la energía en el fantoma: 25 mm^3 . Esta energía causó un aumento de temperatura en el fantoma de hasta 3.6° C al cabo de 320 segundos (Fig. 2).

CONCLUSIÓN: Estos resultados confirman otros trabajos que sugieren que el US puede tener efectos terapéuticos en neurología. La cantidad de energía diferencia la neuroablación de la neuromodulación, y se puede variar según se necesite. Además se puede enfocar la energía en planos superficiales o profundos, para llegar a diferentes profundidades del cerebro donde se hubieran ubicado focos epilépticos.

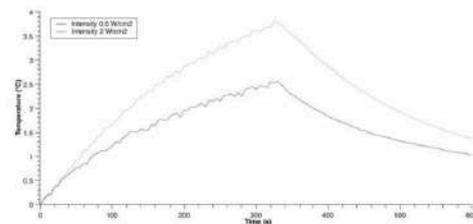


Fig. 2. Incremento de temperatura en un fantoma.

Bibliografía:

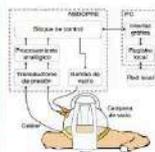
- [1] World Health Organization, "Epilepsy", jun-2019.
- [2] Programa de cirugía de epilepsia, "Cirugía de epilepsia: Experiencia en el Hospital Clínicas de Montevideo", Rev. Médica Urug., vol. 22, no. 1, pp. 36-45, 2006.
- [3] Garay N, Simini F Prinzo H. Refractory Epilepsy Treatment Devices: a Review. Rev. Argent. Bioingeniería, vol. 24, no. 5, pp. 17-20, Jan. 2020.
- [4] Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, Li MM and Tyler WJ. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. Nat. Protoc., vol. 6, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2011, doi: 10.1038/nprot.2011.371.

Desarrollo de equipos biomédicos a partir del trabajo interdisciplinario

Arámbulo, C. Garay, N. González, M. Jara, L. Ledezma, M.R. Maassardjian, G. Méndez, D. Morales, I. Pracca, F. Rey, A. Rey, G. Rial, A. Ribeiro, L. Sánchez, P. Santos, D. Simini, F. Núcleo de Ingeniería Biomédica

Ingeniería de Muestra

Inteligencia Artificial
6 y 7 de octubre 2023



ABDOPRE

Reduce la presión intraabdominal (>12mmHg) de forma mínimamente invasiva. El nuevo circuito de adquisición de la presión en la campana hace que las medidas de presión no oscilen con la bomba encendida.

Materiales de junta estanca ABDOPRE

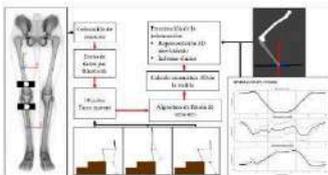
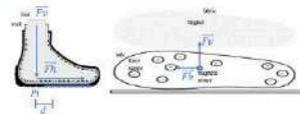
El caucho siliconado (colado en un molde específico) permitió generar una junta para la campana de vacío de ABDOPRE más efectiva que con materiales empleados anteriormente.

DIAPODAL

Estima la energía disipada entre piel y calzado para alertar a la persona con pie diabético que deje de caminar. El instrumento clínico vestible ayudará a evitar la formación de lesiones.

Fisiopatología de la lesión del pie diabético

Neuropatía y afectación vascular del pie diabético hacen que el roce con el zapato derive en lesiones durante la marcha. El proyecto DIAPODAL busca interrumpir la marcha a tiempo.

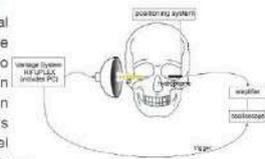


ChakaMo

Estima la cinemática 3D de la rodilla mediante dos sensores magneto-inerciales colocados en pierna y muslo. Los datos obtenidos durante la subida y bajada de un escalón permiten cuantificar el movimiento y ayudan en el seguimiento de rehabilitación.

CENEPSIA

El ultrasonido tiene potencial para el tratamiento de epilepsia mediante ablación o neuromodulación. Se ensayan potencias y focalizaciones en un fantoma que simula las propiedades acústicas del tejido cerebral en el Lab. de Acústica Ultrasonora (FCien).



SEPEPE

Actualiza el SIP con una APP en el celular de la embarazada para el seguimiento de la gestación. Envía recordatorios, registra notas/respuestas y genera alertas a la paciente o al centro de salud. Pone en práctica el novedoso concepto de "App de receta".

CARDIVALVE

Determinación de la secuencia temporal del cierre de las válvulas cardiacas en pacientes insuficientes cardiacos, agregando micrófonos torácicos al sistema de seguimiento de pacientes crónicos SIMIC.

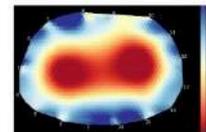


SISEN

Herramienta telemática que registra acciones y seguimiento de Enfermería, calcula indicadores sobre la población atendida y gestiona las evaluaciones de pacientes luego de la consulta.

IMPETOM

Obtiene imágenes del tórax por Tomografía por Impedancia Eléctrica y para ello fue diseñada una fuente de corriente constante. Con esta fuente el rango de dimensiones abarca desde chanchito recién nacido a adultos voluminosos.



DINABANG-CDA

Este "estetoscopio del fisioterapeuta" mide la potencia de miembros inferiores en tareas motoras para rehabilitación o entrenamiento. Hoy agregamos el registro del informe de seguimiento (formato CDA) en la Historia Clínica Electrónica Nacional (HCEN).

Mamógrafos

En Uruguay hay 80 mamógrafos, 38 de los cuales tienen más de 15 años y 59 más de 10 años. Para tener 1 mamógrafo/10,000 mujeres es necesario adquirir 23 equipos y descartar 38.



Núcleo de Ingeniería Biomédica, Hospital de Clínicas, Av. Italia 5/N, 11600 Montevideo, Uruguay, +598 1953 ext. 4406 - nib@fmed.edu.uy - www.nib.fmed.edu.uy





03 al 06 de octubre de 2023 - Buenos Aires, Argentina

XXIV Congreso Argentino de Bioingeniería XIII Jornadas de Ingeniería Clínica

Fantoma de tejido cerebral para el estudio de energía de ultrasonido con CENEPSIA: una revisión

Natalia Garay Badenian, Nicolas Benech, Guillermo Cortela, Humberto Prinzo, Franco Simini
Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República, Uruguay.

INTRODUCCIÓN

El proyecto CENEPSIA (Concentración de Energía en Epilepsia) busca desarrollar un dispositivo experimental que entregue energía controlada a ubicaciones específicas del cerebro para el tratamiento de focos epilépticos, en modalidad de ablación térmica y neuromodulación (Fig. 1).

Para realizar pruebas en el dispositivo, es necesario contar con fantomas que permitan trabajar en condiciones extremadamente controladas para obtener resultados precisos y reproducibles. Para que un fantoma sea válido, debe tener propiedades acústicas similares al tejido que simula, como la velocidad de propagación, el coeficiente de atenuación y la impedancia acústica.

Este trabajo propone una revisión de fantomas de tejido biológico para obtener valores comparativos de parámetros acústicos en relación con el tejido real. Esto permitirá diseñar y fabricar un fantoma cerebral personalizado para probar protocolos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para una revisión bibliográfica comparativa, se utilizó el portal Timbó Foco con las palabras clave "phantom + ultrasound". Según el título y el contenido del trabajo, se seleccionaron las publicaciones más pertinentes sobre investigación de ultrasonido en tejido blando y cerebro.

DISCUSIÓN

Se utilizaron materiales del tipo geles consistores (agar, gellan gum, poliacrilamida), en combinación con proteínas (albúmina sérica bovina, albúmina de clara de huevo) para mejorar la absorción acústica.

Para que haya dispersión, como en el tejido vivo, es necesario que exista esta combinación de materiales con proteínas o geles de sílice o esferas de vidrio. También se utilizan materiales ex vivos como tejido de pollo y gelatina bovina.

Existen fantomas visuales que están compuestos por materiales que cambian de color en áreas coaguladas y permiten observar las lesiones inducidas por ultrasonido sin necesidad de utilizar técnicas de imagenología o medición de temperatura.

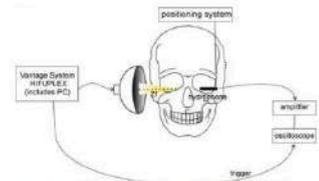


Fig. 1. Esquema de trabajo en el proyecto CENEPSIA. Ultrasonido aplicado a fantomas de cerebro y cráneo humano.

RESULTADOS

| Autor | Material | Tejido simulado | Velocidad de propagación del sonido (m/s) | Coefficiente de atenuación (dB/cm/MHz) |
|------------------------|--|----------------------------|---|--|
| Thomson et al [1] | Hígado / molleja de pollo | Cerebro y tumor cerebral | 1539 / 1510 | 0.66 / 0.81 |
| Surry et al [2] | Polivinil alcohol criogel | Cerebro y mamario | 1520 - 1540 | 0.075 - 0.28 |
| Martínez & Jarosz[3] | Gelatina bovina y glicol etileno | Cerebro | 1500 - 1720 | 0.62 |
| Menikou & Damianou [4] | Agar, dióxido de sílice, leche evaporada, albúmina sérica bovina | Cerebro | 1485 - 1529 | 0.4 |
| Takegami et al [5] | Poliacrilamida y claras de huevo | Tejido blando inespecífico | 1537 - 1544 | 0.14 - 0.31 |
| Divkovic et al [6] | Poliacrilamida y claras de huevo | Tejido blando inespecífico | 1575 | 0.15 |
| Cannon et al [7] | Aceite de oliva, glicerol surfactante, carburo de silicio, óxido de aluminio | Mamario | 1490 - 1568 | 0.6 |
| Choi et al [8] | Albúmina sérica bovina, poliacrilamida, esferas de vidrio | Hígado | 1576 | 0.52 |
| Lafon et al [9] | Albúmina sérica bovina, poliacrilamida | Tejido blando inespecífico | 1544 | 0.17 |
| Cortela et al [10] | Gellan gum, esferas de vidrio | Tejido blando inespecífico | 1540 | 0.54 - 0.92 |

REFERENCIAS

- Thomson, S., Yang, T., Johnson, M., Bhatia, R., Hill, J., et al. (2017). Characterization of Tissue Mimicking Phantoms for Ultrasound Elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 64(12), 3000-3010.
- Surry, J., et al. (2018). *Journal of Acoustical Society of America*, 143(5), 2800-2810.
- Martínez, J., Jarosz, J. (2019). *Journal of Acoustical Society of America*, 145(5), 2800-2810.
- Menikou, S., Damianou, C. (2018). *Journal of Acoustical Society of America*, 143(5), 2800-2810.
- Takegami, T., et al. (2017). *Journal of Acoustical Society of America*, 141(5), 2800-2810.
- Divkovic, M., et al. (2017). *Journal of Acoustical Society of America*, 141(5), 2800-2810.
- Cannon, J., et al. (2017). *Journal of Acoustical Society of America*, 141(5), 2800-2810.
- Choi, J., et al. (2017). *Journal of Acoustical Society of America*, 141(5), 2800-2810.
- Lafon, J., et al. (2017). *Journal of Acoustical Society of America*, 141(5), 2800-2810.
- Cortela, G., et al. (2023). *Journal of Acoustical Society of America*, 153(5), 2800-2810.



3. Presentaciones orales en congresos

ONDAS ULTRASONORAS ATENUADAS POR HUESOS TEMPORALES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS EN EL PROYECTO CENEPSIA

Garay, Natalia ¹; Benech, Nicolas ²; Cortela, Guillermo ²; Prinzo, Humberto ³, Simini Franco ¹;

¹ Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República

² Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

³ Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

INTRODUCCIÓN El ultrasonido tiene potencial para el tratamiento tópico del tejido nervioso.

HIPÓTESIS Para concentrar y depositar energía, el haz debe atravesar el cráneo con aberración y atenuación mínimas. Si se lograra disipar energía en el volumen controlado, se podría fundamentar el desarrollo de un nuevo instrumento clínico, que hemos llamado CENEPSIA. Describimos algunas piezas anatómicas craneales, sus características geométricas y respuesta al ultrasonido de huesos temporales.

MATERIALES Y MÉTODOS Usamos un transductor ultrasónico, un hidrófono desplazante en pasos de 0.1mm y la muestra interpuesta, todo en un baño de agua desgasificada. El transductor produce un pulso amplificado. Un osciloscopio presenta la señal de cada punto de la exploración longitudinal. Tomando como origen la extremidad del hidrófono, a 0.5mm se encuentra el hueso y a 7mm el transductor. La exploración longitudinal fue de 50 mm.

RESULTADOS La atenuación del haz fue 50% como consecuencia de la interposición del hueso temporal ya sea pediátrico o adulto. El hueso adulto, además, tuvo el efecto de alterar el foco.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN La atenuación del orden del 50% en amplitud es equivalente a una disminución al 25% en términos de energía entregada, lo que deberá ser considerado para todo dispositivo destinado a alcanzar un foco epiléptico.

El acercamiento del foco de ultrasonido al hueso deberá también ser tenido en cuenta al diseñar el dispositivo que apunte a un foco epiléptico. Se observaron fenómenos de refracción y aberración.

Palabras clave: ultrasonido, neurofisiología, atenuación

III Congreso Nacional de Biociencias. 2022.

ARTIFICIAL VISUAL PHANTOMS FOR ULTRASOUND THERMAL THERAPY

Background, Motivation and Objective

Research on therapeutic ultrasound starts with phantoms. Precise and standardized models of phantoms help to work under controlled conditions, ensure accuracy while maintaining cost-effectiveness.

The objective is to develop phantom expertise and to obtain orders of magnitude of ultrasound thermal effect as a part of CENEPSIA neuroablation research.

Visual phantoms allow us to see the effect of ultrasound by the change in state without imagenology techniques. Egg white is employed for this purpose because it undergoes a visible color change as it coagulates when heated, and is mixed with a material that provides the appropriate consistency. Other studies have used polyacrylamide, currently abandoned due to its carcinogenic properties, as well as its high cost.

Statement of Contribution/Methods

Our set-up includes a robotic ultrasonic positioning system controlling longitudinal and transverse axes. A 45mm focal distance ultrasound transducer and power transducer is submerged in a degassed water tank. The ultrasound pulse is generated by a Panametrics pulse emitter-receiver, and amplified 50dB using an ENI amplifier.

We developed a novel, innocuous, cost-effective, easily reproducible, and portable phantom. Agar, with its high melting temperature, was used as material for thermal ablation experiments.

The phantom is composed of 3% agar solution in water obtained by mixing previously heated agar above melting point (85 °C). Once the mixture cools below 55°C, 25% of egg white is added, stirring to prevent bubble formation and to ensure homogeneity.

Results/Discussion

Applying 23W of ultrasound power for 30 seconds, resulted in a clear white mark (coagulated albumina) in the phantom. Temperature of four thermocouples around the focus in the phantom, as well as two in the water located inside the phantom reaches temperatures up to 73 °C after 10 seconds of irradiation.

This work enables us to continue the preclinical investigation of ultrasound to treat live tissue. The orders of magnitude of delivered power and resulting temperature that we obtained here, will allow us to design thermal ablation experiments in ex vivo tissues or animal preparation.

IEEE LAUS UFFC Latin American Ultrasonic Symposium. 2024.

4. Publicaciones en revistas

Refractory Epilepsy Treatment Devices: A Review

Natalia Garay Badenian¹, Franco Simini¹, Humberto Prinzo²

¹Núcleo de Ingeniería Biomédica de las facultades de Medicina e Ingeniería,
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

²Cátedra de Neurocirugía de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Abstract—Epilepsy is one of the most common neurological diseases. 30% of patients with epilepsy are refractory to medication. In these patients, different therapeutic methods are addressed, such as ketogenic diet, medicinal cannabis, surgery, neuromodulator implants (vagal nerve stimulation and deep brain stimulation), and transcranial magnetic stimulation. This paper reviews the existing devices for the treatment of refractory epilepsy, comparing its effectiveness, adverse effects and stimulation parameters. 18 articles were analyzed which indicate an average effectiveness of 55% for vagal nerve stimulation, 70% for deep brain stimulation and 27% for transcranial magnetic stimulation. The most effective devices were also the ones with higher risk of adverse effects, which is why further research is of the utmost importance in order to develop non invasive devices for refractory epilepsy patients.

Keywords—refractory epilepsy, vagal nerve stimulation, deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation

Resumen—La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el mundo. El 30% de los pacientes con epilepsia son refractarios a la medicación. En estos pacientes se abordan diferentes opciones terapéuticas que incluyen la dieta cetogénica, el cannabis medicinal, la cirugía, los implantes neuromoduladores (estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda) y la estimulación magnética transcraneal. En este artículo se realiza una revisión de los dispositivos existentes para el tratamiento de la epilepsia refractaria, comparando efectividad, efectos adversos y parámetros de estimulación. Se analizaron 18 artículos en total, que indicaron en promedio una efectividad de la estimulación del nervio vago del 55%, la estimulación cerebral profunda 70% y la estimulación magnética transcraneal 27% en los pacientes tratados. Los dispositivos con mayor efectividad también son los que tienen efectos adversos de mayor riesgo, por lo que es necesario avanzar en investigaciones que conduzcan al desarrollo de dispositivos no invasivos para pacientes con epilepsias refractarias.

Palabras clave—epilepsia refractaria, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda, estimulación magnética transcraneal.

(Garay Badenian et al., 2020)

Garay Badenian, N., Prinzo, H., & Simini, F. (2020). Refractory Epilepsy Treatment Devices: A Review. *Rev. Arg. de Bioingeniería*, 24.

Artículo completo en

http://www.nib.fmed.edu.uy/sitio_nib/BibliotecaNIB/PublNIB322.pdf



CENEPSIA: feasibility of an ultrasound device to treat epileptic refractory foci

Natalia Garay Badenian¹ · Nicolás Benech² · Guillermo Cortela² · Humberto Prinzo³ · Franco Simini¹

Received: 25 July 2022 / Accepted: 18 April 2023
© The Author(s), under exclusive licence to The Brazilian Society of Biomedical Engineering 2023

Abstract

Purpose In addition to its imaging applications, ultrasonography is increasingly used to treat several health conditions. Using ultrasound and a brain tissue phantom, we are exploring the feasibility of neurostimulation or neuroablation to treat refractory epilepsy foci.

Methods Literature review and result of our laboratory measurements: ultrasound power, ultrasound beam geometry, and temperature increase caused by ultrasound-focused irradiation. We used continuous waves with powers of 6, 9, 12, 15, and 24 W, adjusted to produce intensities of 0.5, 0.75, 1, 1.25, and 2 W·cm⁻² in a volume of 0.025 cm³ for 320 s at 100% duty cycle.

Results Twelve reports, including ours, reflected the international experience on the topic. The measured power in the phantom or tissue ranged from 0.003 to 115.8 W·cm⁻², across the reviewed papers. We measured in our intervention volume of 0.025 cm³, an energy of 15.2 to 60.8 W·s and after 320 s of continuous irradiation and a temperature increase of 2.3 to 3.6 °C.

Conclusion Focused ultrasound irradiation appears to have great potential as a treatment for refractory epilepsy, either by blocking epileptic foci or by thermal ablation. Dissipating different amounts of energy in a small volume of phantom opens the way to both ultrasound ablation and neuromodulation. Further research using specific phantom of brain tissue, ex vivo tissue, and cranial bone will lead to the specification of physical parameters to be used, such as power, frequency, intensity, duty cycle, and energy deposition rate.

Keywords Ultrasound · Neuromodulation · Ablation · Epilepsy

(Garay Badenian, Benech, Cortela, Prinzo, et al., 2023)

Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., Prinzo, H., & Simini, F. (2023). CENEPSIA: feasibility of an ultrasound device to treat epileptic refractory foci. *Research on Biomedical Engineering*, 39(2), 427-436. <https://doi.org/10.1007/s42600-023-00280-0>

Artículo completo en <https://link.springer.com/article/10.1007/s42600-023-00280-0>



Brain Tissue Phantom Review to Study Ultrasound Energy Delivery Towards Epileptic Foci Inhibition with CENEPSIA

Natalia Garay Badenian¹ , Nicolas Benech², Guillermo Cortela² ,
Humberto Prinzo³ , and Franco Simini¹ 

- ¹ Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
nataliagaray@fing.edu.uy
- ² Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
- ³ Cátedra de Neurocirugía, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Abstract. Ultrasound is being investigated to perform ablation and neuromodulation in brain tissue for the inhibition of epileptic foci. To carry out tests, it is necessary to have accessible and easily reproducible phantoms that simulate the tissue to be treated. The materials used for tissue phantoms were ex vivo chicken tissue, polyvinyl alcohol cryogel and mixture of proteins (evaporated milk, BSA) and thickeners (agar, bovine gelatin). The analysis of cerebral tissue phantoms gives ranges of the following parameters: 1485 to 1720 m/s of speed propagation and from 0.075 to 0.81 dB/cm/MHz acoustic attenuation coefficient.

Keywords: Ultrasound · Epilepsy · Phantom · Brain

(Garay Badenian et al., 2024)

Garay Badenian, N., Benech, N., Cortela, G., Prinzo, H., Simini, F. (2024). Brain Tissue Phantom Review to Study Ultrasound Energy Delivery Towards Epileptic Foci Inhibition with CENEPSIA. In: Ballina, F.E., Armentano, R., Acevedo, R.C., Meschino, G.J. (eds) Advances in Bioengineering and Clinical Engineering. SABI 2023. IFMBE Proceedings, vol 106. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-61960-1_25

Artículo completo en https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-61960-1_25

5. Comité de Ética



Para su conocimiento y demás efectos que puedan corresponder, se remite la siguiente Resolución del Consejo de Facultad de Medicina adoptada en pasada sesión ordinaria.

EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA EN SESIÓN ORDINARIA DE FECHA 6 DE ABRIL DE 2022, ADOPTO LA SIGUIENTE RESOLUCIÓN:

29.
(Exp. N° 070153-000001-22) - Tomar conocimiento que el Comité de Ética que estudia los Proyectos de Investigación aprobó el Proyecto titulado: "Modelos cerebrales experimentales de interacción de energía radiante" cuya investigadora responsable es la Dra. Natalia Garay (7 en 7)

Comunicado N°146/22.

Comuníquese a la investigadora y pase al Comité de Etica para Proyectos

Atentamente,
Sección Consejo.

6. Scripts utilizados en Matlab desde la adquisición hasta el tratamiento de datos.

Cálculo de potencia de la señal de ultrasonido

```
%canal_1: datos de amplitud de ultrasonido
%Distancia: datos de la distancia recorrida

Distancia=tiempo_1*0.0254;
Pascale=canal_1*(1.1061*10^7);
Pascale2=Pascale.^2;
Z=1.5*10^6;
I=Pascale2/Z;
superficie=1.2566*10^-7;
Winstantanea=I*superficie;
%dt es el paso temporal, DT es la ventana de tiempo entre T1 y T2 elegida
%por mi %
dt=2*10^-6;
DT=2*10^-5;
wpor dt=Winstantanea*dt;
sumaw = sum(wpor dt);
W=sumaw/DT;
Energia=W^2
plot(W)
```

Cálculo de Joules de la señal de ultrasonido

```
US: datos de amplitud de ultrasonido
tiempo_1: datos de tiempo de ultrasonido
```

```
[nt,nx] = size(US);
cal = 1.1061e7;    %[Pa/V]
sup = 1.2566e-7;  %[m^2]
P = US*cal;      %[Pa]
Z = 1000*1500;   %[Rayls]
I = P.^2/Z;     %[W/m^2]
W = I*sup;      %[W]
T = tiempo_1(end); %[s]
dt = tiempo_1(2)-tiempo_1(1); %[s]
for i=1:nx
    s = W(:,i)*dt;
    E(i) = sum(s)/T;
end
```

```
load ('na 0 a 80.mat')
```

```
plot(na,E,'-*')
hold on
plot(na,max(E)/2*ones(1,length(na)), 'r:')
xlabel('x [mm]')
ylabel('Energía [J]')
```

Cálculo de ancho espacial del foco de ultrasonido

```
Es2 = max(E)/2;
Indcs = find(E >= Es2);
% me fijo en el indice más bajo y hago el corte con 0.5 ajustando una recta
Ia = Indcs(1)-1;
Ip = Indcs(1);
a = (E(Ip)-E(Ia))/(na(Ip)-na(Ia));
b = E(Ip)-a*na(Ip);
Xc1 = (Es2-b)/a;
% me fijo en el indice más alto y hago el corte con 0.5 ajustando una recta
Ia = Indcs(end);
Ip = Indcs(end)+1;
a = (E(Ip)-E(Ia))/(na(Ip)-na(Ia));
b = E(Ip)-a*na(Ip);
Xc2 = (Es2-b)/a;
% Ahora calculo el ancho espacial del foco
DeltaX = Xc2-Xc1 % [mm]
```

7.

7.1 Cálculo de errores de valores de potencia: Los valores de potencia expresados en esta Tesis son valores nominales leídos en el display del amplificador de potencia ENI. A partir del generador de funciones arbitrarias Tektronix se crea una señal sinusoidal a cierta tensión que ingresa al amplificador ENI, que se amplifica a 50 dB.

error de amplitud = $(V \text{ medido} - V \text{ especificado}) / V \text{ especificado} * 100$ del generador de funciones

gl=ganancia lineal $gl=10^{(gdB/20)}$

gdB=ganancia dB $gl=10^{(50/20)}$

Pout=Potencia de salida $Pout=Vout^2/Z$

Z=impedancia **Z=50 ohm**

gdB=50

gl=10^(50/20) gl= 316.23

Vout=Voltaje de salida

gl=Vout/Vin

Vin=Vout/gl

Ejemplo Potencia nominal 6

$Vout = \sqrt{(6*50)}$

Vout = 17.32

Vin = Vout / 316.23 = 0.05

Vin(mV) = 54.772

V especificado = 55

Error = ((V_{in} - V especificado) / V especificado) * 100

Error = ((54.772 - 55) / 55) * 100 = 0.41%

Potencia= 6 ±0.025

7.2 Calculo de error de intensidad

I=P/A Donde P es la Potencia y A es el Área. Á=11.25cm²

$$\Delta I = I \times \frac{\Delta P}{P}$$

7.4 Cálculo de error en energía depositada

Energía disipada (W.s) = (duty cycle . segundos. potencia depositada)/2.

duty cycle= 100%

segundos= 320

Potencia disipada (W) = Á.I

A= 11.25cm²

I= 0.533 ± 0.002, 0.800 ± 0.0001, 1.067 ± 0.007, 1.333 ± 0.006 y 2.133 ± 0.008 W.cm⁻²

7.3 Cálculo de error en un volumen, con medidas de matlab de error 0.1mm.

Volumen = (4π/3) x altura (6.0 ± 0.1 mm) x ancho (1.0 ± 0.1 mm) x largo (1.0 ± 0.1 mm)

$$\Delta V = V \times \sqrt{\left(\frac{\Delta altura}{altura}\right)^2 + \left(\frac{\Delta ancho}{ancho}\right)^2 + \left(\frac{\Delta largo}{largo}\right)^2}$$

25.1 ± 3.6 mm

7.4 Cálculo de error de la energía depositada

Energía disipada (W.s) = $\frac{\text{duty cycle} \cdot \text{s} \cdot \text{potencia depositada}}{2}$

Potencia depositada=Intensidad · A

Energía disipada (W.s) = $\frac{\text{duty cycle} \cdot \text{s} \cdot \text{Intensidad} \cdot \text{Área}}{2}$

$$\frac{\Delta E}{E} = \sqrt{\left(\frac{\Delta I}{I}\right)^2 + \left(\frac{\Delta A}{A}\right)^2}$$

ΔE es la incertidumbre de la energía disipada

E es la energía disipada

ΔI es la incertidumbre de la intensidad

I es la intensidad

ΔA es la incertidumbre del área

A es el área.

Para la intensidad de 0.533 ± 0.002 , la energía depositada es $15.2 \pm 0.8 \text{ W}\cdot\text{s}$

Para la intensidad de 2.133 ± 0.008 la energía depositada es $60.8 \pm 3.2 \text{ W}\cdot\text{s}$.

7.5 Cálculo de error de las medidas tomadas por hidrófono en la figura 8 y 9.

La presión acústica (p) se determina a partir del voltaje medido (V) y la curva de sensibilidad del hidrófono a la frecuencia de trabajo ($M(f)$) de la siguiente forma $p=(V/M)$. La intensidad acústica (I) se relaciona con p y la densidad (ρ_0) y velocidad del sonido (c) de la siguiente forma

$$I = \frac{p^2}{\rho_0 \cdot c}$$

V = voltaje medido en el foco

= $v_m \pm \text{std}_v$ (valor medio \pm desvío estándar)

S_p = incertidumbre de p

$$s_{p^2} = \sqrt{\left[\frac{1}{M} \times S_v^2\right]} = \frac{1}{M^2} \text{std}_{v_m}^2$$

M frecuencia de trabajo

$p = V/M$

V = voltaje medido

$$I = \frac{p^2}{\rho c} = SI^2 = \left(\frac{1}{\rho c}\right)^2 (2p Sp)^2 + \left[\frac{p^2}{c} \frac{1}{p^2} Sp\right]^2 + \left[\frac{p^2}{p} \frac{1}{c^2} Sc\right]^2$$

Si consideramos despreciable la incertidumbre en la velocidad (sc) y en la densidad (sp) queda

$$SI^2 = \left(\frac{1}{\rho c} 2p Sp\right)^2$$

$$SI = \frac{2}{\rho c} p Sp$$

SI incertidumbre de la intensidad

p presión acústica

c velocidad del sonido

sp incertidumbre de p

Script de Matlab utilizado para el cálculo:

```
%canal_1: datos de amplitud de ultrasonido
```

```
%ubico el maximo de la matriz canal_1
```

```
[max_num, max_idx]=max(canal_1(:));
```

```
[X,Y]=ind2sub(size(canal_1),find(canal_1==max_num));
```

```
% me da dos lineas en Y (150 y 151) elijo la 151 (da lo mismo cualquiera de las dos)
```

```
%
```

```
plot(canal_1(:,151))
```

```
%hallo el desvio estandar en el intervalo [1150 : 1300] y ello lo asocio como error en el
```

```
%voltaje. A partir de él calculo el error en I
```

```
error_V=std((canal_1((1150:1300),151)));
```

```
%el error en la posición puede ser tomado como el paso del motor
```

```
%error en la presion
```

```
E_pascale=error_V*1.1061*10^7
```

```
%error en la intensidad
```

```
E_intensidad=2*abs(Pascale(:,151))*E_pascale/Z;
```

```
%considero solo la señal que importa entre 500 y 1500
```

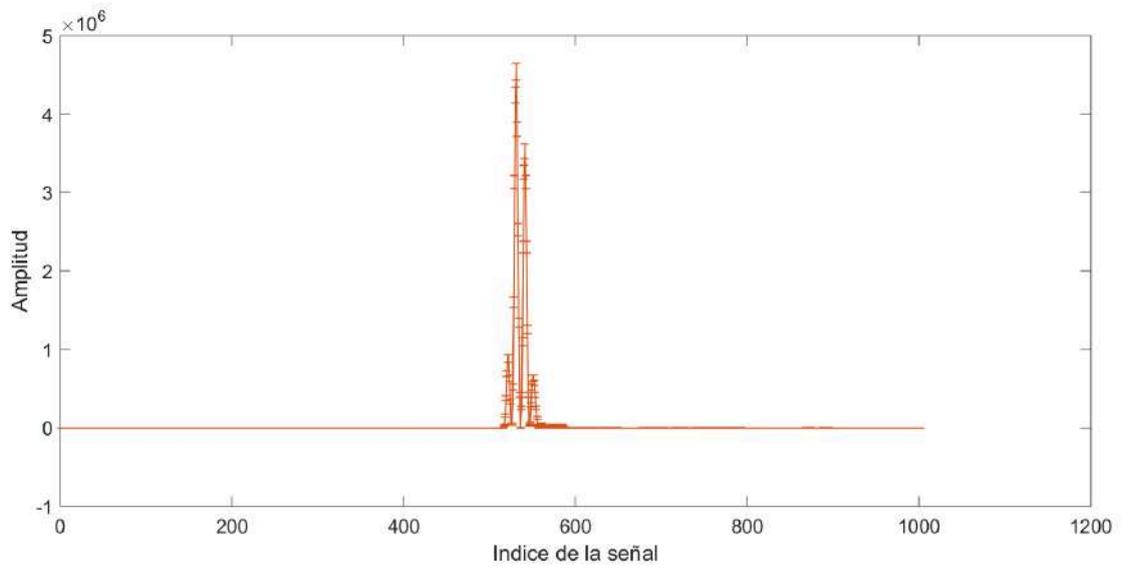
```
%grafico de la intensidad con su incertidumbre
```

```
errorbar(I(500:1500),E_intensidad(500:1500))
```

```
%ans = 2.3693
```

```
%la incertidumbre relativa en el pico máximo es 2,4%
```

$$(\max(E_intensidad(500:1500))/\max(I(:,150)))*100$$



Anexo

1. Especificaciones de hidrófono ONDA HNA-0400

Technical Specifications

| | HNA-0400 |
|--|-----------------------|
| Frequency range ($\pm 6\text{dB}$) | 1-10 MHz |
| * EOC Nominal Sensitivity [nV/Pa] | 70 |
| * EOC Nom. Sens. [dB re 1V/ μPa] | -263 |
| Effective Diameter | 400 μm |
| Capacitance | 80 pF |
| Max. Operating Temperature | 50 $^{\circ}\text{C}$ |

2. Curva de sensibilidad del hidrófono ONDA HNA-0400

