

**CARACTERIZACIÓN DISPOSITIVO BIOMÉDICO CON ELEMENTOS TEXTILES
PARA DESDOBLAMIENTO DE LINFA POR RESONANCIA MECÁNICA
ALIMENTADO POR NANOGENERADORES**

**SEBASTIAN DAVID DIAZ MELO
MIGUEL ESTEBAN MORA GONZALEZ**

**UNIVERSIDAD ECCI
FACULTAD DE INGENIERÍAS
COORDINACIÓN DE INGENIERIA BIOMÉDICA
TECNOLOGÍA EN ELECTROMEDICINA/INGENIERÍA BIOMÉDICA
BOGOTÁ, D.C.
2018**

**CARACTERIZACIÓN DISPOSITIVO BIOMÉDICO CON ELEMENTOS TEXTILES
PARA DESDOBLAMIENTO DE LINFA POR RESONANCIA MECÁNICA
ALIMENTADO POR NANOGENERADORES**

**SEBASTIAN DAVID DIAZ MELO
MIGUEL ESTEBAN MORA GONZALEZ**

**Trabajo de grado para optar al título de
Tecnólogo en Electromedicina**

**RICARDO JARAMILLO DIAZ
Ing. Biomédico**

**UNIVERSIDAD ECCI
FACULTAD DE INGENIERÍAS
COORDINACIÓN DE INGENIERIA BIOMÉDICA
TECNOLOGÍA EN ELECTROMEDICINA/INGENIERIA BIOMEDICA
BOGOTÁ, D.C.
2018**

TABLA DE CONTENIDO

1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.1	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
2.	JUSTIFICACIÓN	9
3.	HIPÓTESIS	11
4.	OBJETIVOS	12
4.1	OBJETIVO GENERAL	12
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
5.	MARCO DE REFERENCIA/ ESTADO DEL ARTE/ ESTADO DE LOS CONOCIMIENTOS.....	13
5.1	DIAGNÓSTICO	15
5.1.1	Imágenes.....	16
5.1.2	Genética	16
5.1.3	Biopsia/ examen de ganglio linfático.....	17
5.1.4	Linfografía convencional	17
5.1.5	Linfangioscintigrafía.....	17
5.2	TRATAMIENTOS	18
5.2.1	Tratamientos no quirúrgicos.....	18
5.2.2	Tratamientos quirúrgicos	19
5.2.3	Procedimientos microquirúrgicos	20
5.3	MÉTODOS RECONSTRUCTIVOS.....	22
5.3.1	Trasplante de ganglio linfático vascularizado.....	22
5.3.2	Liposucción	23
5.3.3	Resección quirúrgica	23
5.3.4	Ingeniería de tejidos en vascularización linfática.....	24
5.4	ULTRASONIDO.....	24
5.4.1	Efectos biológicos del ultrasonido	25
5.5	COBRE COMO MATERIAL BACTERICIDA.....	26
5.6	CARACTERÍSTICAS PIEZOELÉCTRICAS DE LA SEDA.....	27

6.	METODOLOGIA.....	28
7.	RESULTADOS	29
7.1	IMPLEMENTACIÓN DE UN AUTO NANO-GENERADOR DE VOLTAJE	29
7.2	FORMACIÓN Y COMPOSICIÓN LINFÁTICA.....	33
7.3	DENSIDAD DE LINFA.....	34
7.4	HISTOTRIPSIA EN LA DESINTEGRACIÓN MECÁNICA DE LOS TEJIDOS	35
7.5	GOTAS, BURBUJAS E INTERACCIONES DE ULTRASONIDO.....	36
7.5.1	Dinámica de las burbujas.....	37
8.	DISCUSIÓN	40
9.	CONCLUSIONES	41
10.	REFERENCIAS.....	42

CARACTERIZACIÓN DISPOSITIVO BIOMÉDICO CON ELEMENTOS TEXTILES PARA DESDOBLAMIENTO DE LINFA POR RESONANCIA MECÁNICA ALIMENTADO POR NANOGENERADORES

RESUMEN

La tumefacción por acumulación de linfa, a causa de infección bacteriana o procedimientos post operatorios oncológicos afecta a más de 15 millones de pacientes en áreas ecuatoriales alrededor del mundo, en casos post operatorios oncológicos un muestreo de población reveló que el 32,5% presenta linfedema (leve, moderado, grave) 2 años después de la intervención quirúrgica generando limitación motora. Procedimientos actuales no tienen resultados significativos sobre el edema; la fisioterapia puede generar complicaciones en la circulación creando trombosis, cirugías de trasplante de ganglio linfático evidenciaron disminución del edema, pero presenta la complicación que el donante con el tiempo adquiera alteraciones en el flujo linfático con posible generación de edema. Microcirugías tienen problemas de permeabilidad hasta de 20 años. Por esto se plantea una solución no invasiva con un sistema de frecuencia de resonancia mecánica que permita el desdoblamiento y recirculación de la linfa, con su composición bioquímica y por método de irradiación ultrasónica.

INTRODUCCIÓN

El linfedema afecta un gran número de personas en el mundo, por causas como filariasis linfática, genética y procedimientos oncológicos, esta última teniendo mayor impacto. Existen varios tipos de tratamientos que aunque tienen resultados son poco significativos y requieren el uso de terapia de compresión posterior al tratamiento casi de por vida. Se propone un sistema de resonancia mecánica para el desdoblamiento molecular de linfa, para esto es necesario en primer lugar caracterizar físicamente y bioquímicamente la composición linfática y posteriormente estudiar la implementación de un sistema de autogeneración de energía basado principalmente por la seda y un grupo de partículas piezoeléctricas, esto para el generador de frecuencia ultrasónica basado en histotripsia aplicada a fluidos y tejidos, en este caso la linfa.

Posteriormente se encuentra el funcionamiento linfático, fisiopatología, tratamiento, técnicas y últimos antecedentes de los diagnósticos y tratamientos empleados para reducir el edema, además del principio de ultrasonido, fundamental en el sistema planteado.

El diseño metodológico realizado en la investigación, principalmente se relacionó con la búsqueda en artículos y libros para fundamentar teóricamente el desdoblamiento molecular de linfa mediante algunas de sus variables.

Entre los resultados de la investigación se encuentran: sistema de autogeneración, descripción de partículas necesarias para sistema de autogeneración y los

materiales necesarios para su síntesis, densidad de linfa, composición linfática, descripción sistema de histotripsia y análisis de modelo matemático basado en el principio ultrasónico relacionando la densidad de linfa con su frecuencia de resonancia.

Este estudio presenta información que proporciona un avance en la tecnología médica que reduzca los índices de población afectada por este síndrome, por medio de características de áreas multidisciplinarias que comprenden la Ingeniería Biomédica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfedema es la patología en la que se acumula linfa en los tejidos blandos del cuerpo, puede suceder cuando hay obstrucción en el sistema linfático causado por infección, tejido cicatricial por radioterapia, extirpación quirúrgica de los ganglios o condiciones hereditarias en las que los conductos no se desarrollan normalmente, estos desencadenan en un fallo por aplasia o hipoplasia linfática (linfedema primario) o por eliminación de nódulos linfáticos (linfedema secundario).

La población afectada en casos de infección por filariasis linfática, es provocada por larvas de filaria, la cual es transmitida por mosquitos de zonas tropicales en la línea del Ecuador, las cuales llevan la sangre infectada causando obstrucción del drenaje linfático. Esta enfermedad pasa a ser linfedema en etapa crónica, y al menos 15 millones de personas en el mundo sufren de linfedema por esta causa. (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2018)

El cáncer de mama y sus tratamientos son una de las fuentes más comunes de linfedema en las extremidades superiores. Un artículo de revisión sistemática que incluyó 72 estudios (n = 29,612 mujeres) (DiSipio, Rye, Newman, & Hayes, 2013), encontró que la incidencia global de linfedema en el brazo en sobrevivientes de cáncer de mama fue del 17 %. La incidencia varió según el modo de diagnóstico; fue del 13, 15 y 20% según la información clínica, la medición formal (p. ej., la circunferencia del brazo) y la autoevaluación, respectivamente.

Durante el año 2018 los casos estimados de cáncer de mama en Estados Unidos son de 266.120 personas, siendo la principal causa de muerte en este país, con un total estimado de 1.735.350 personas diagnosticadas con algún tipo de cáncer, donde corresponde al 15,33% de los tipos de cáncer diagnosticados en este país (Siegel, D., & Jemal, 2018). Otro estudio de muestreo en China (Zou, Liu, Shen, & Hu, 2018) que incluyó 387 mujeres operadas por cáncer de mama, afirma que el 32,5% de personas intervenidas por mastectomía radical modificada (MRM), cirugía conservadora de la mama (BCS), tratamiento de disección de los ganglios linfáticos axilares (ALND) o biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB) 2 años después de la intervención presentan linfedema, clasificándose el 54,76% como leve, el 30,15% moderado y el 13,45% severo.

Según encuesta realizada por la Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas (ACHC) en la que participaron 126 IPS, en Colombia en el año 2013 el número de cirugías de oncología para adultos fue de 2.812. (Asociación colombiana de clínicas y hospitales, 2014)

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Qué características son pertinentes para el diseño de un dispositivo biomédico textil de seda y cobre que propone mejorar o disminuir el síndrome de linfedema?

2. JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos actuales no tienen resultados significativos sobre el edema, estos se dividen en técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas.

“Los métodos de tratamiento comúnmente utilizados aún no se han sometido a un análisis suficiente de múltiples estudios que han sido rigurosos, bien controlados y con suficiente seguimiento. No existen estudios satisfactorios que comparen los diferentes métodos de tratamiento, un diagnóstico temprano es óptimo para obtener mejores resultados. Una combinación de terapias puede ser mejor para algunos pacientes, pero estas combinaciones se estudian aún con menos frecuencia en los ensayos de comparación.” (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

El más común en procedimientos no quirúrgicos es el drenaje linfático manual, técnica terapéutica de compresión con una sucesión de masajes sobre el edema, debido a fuerzas aplicadas en el área de tratamiento, este puede generar trombosis por vía extrínseca, si el coagulo demora en formarse causará hemorragia, en caso de formarse el coagulo y entrar en circulación tiene alto riesgo de generar embolia pulmonar, síndrome pos-flebítico o aneurisma cerebral. (Tortora & Derrickson, 2011) Si al drenaje linfático manual se le agrega una segunda etapa de compresión a través de vía elástica con estiramiento o manga, recibe el nombre de terapia descongestiva compleja (CDT) también conocida como terapia física combinada (CPT) o fisioterapia descongestiva compleja (CDP) (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016); aumentando el riesgo que presenta por sí solo.

En los procedimientos quirúrgicos que existen se encuentran varias técnicas, aunque no existe una forma clara de definir cuál de estas se debe usar para un paciente específico (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016) debido a esto la determinación de la efectividad de cada técnica presenta complicaciones.

Los tratamientos con microcirugía, muestran dificultades por permeabilidad a largo plazo; La anastomosis linfática venosa (LVA) exhibe una permeabilidad de 20 años, en algunos casos más. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016). Con el uso de procesos reconstructivos “lymphatic lymphatic anastomosis” (LLA) o un segmento de vena de interposición (LVLA), el trasplante de vasos linfáticos autólogos imita la fisiología normal y demostró permeabilidad a largo plazo de más de 10 años también esta práctica se delimita al linfedema periférico unilateral de extremidad superior debido a la necesidad de una pierna sana para cosechar el injerto.

La cirugía de trasplante de ganglio linfático vascularizado muestra reducciones en el edema, dos casos en los que se usaron colgajos ganglionares basados en la

arteria cervical transversal derecha, para ser cosechados y posteriormente injertados en el dorso del pie, la anastomosis se realizó en la arteria dorsal del pie; mostraron reducción hasta del 16,7% (Sapountzis, y otros, 2014). Sin embargo la morbilidad del donante a largo plazo posterior a la transferencia de ganglio linfático inguinal, mostró cambios el flujo linfático en 2 de 10 pacientes con riesgo potencial de sufrir linfedema.

Durante el procedimiento de lipectomia asistida por succión se evidencia una reducción significativa del edema, sin embargo para mantener el resultado de la cirugía se debe mantener una continua terapia de compresión con los riesgos que esta implica. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

La resección quirúrgica, corresponde a la operación más simple y es la "citorreducción", donde hay eliminación del exceso de piel y el tejido subcutáneo de la extremidad linfedematosa (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016), su principal desventaja es que las colaterales superficiales linfáticas de la piel se obliteran más, presenta cicatrices importantes, riesgo de infección y cicatrización difícil de heridas.

En los estudios de Ingeniería de tejidos han avanzado en la implantación de tubos para transportar linfa o dispositivos diseñados para promover un nuevo crecimiento linfático sustitutivo, aun no se ha documentado el valor a largo plazo en estudios extensos, y estas técnicas continúan siendo investigadas.

El uso de medicamentos para la terapia de linfedema, entre ellos: diuréticos, benzopirenos, antibióticos, dietilcarbamazina, albendazol o ivermectina, inyección intra arterial de linfocitos autólogos y agentes anti proliferativos (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016), tienen complicaciones fisiológicas que dependen particularmente de la respuesta del paciente y algunos de estos aun no cuentan con estudios que demuestren su eficacia y la posibilidad de generar desordenes linfáticos.

3. HIPÓTESIS

Para reducir el edema por acumulación de linfa se plantea por medio del desdoblamiento molecular mediante la exposición a ondas ultrasónicas en la frecuencia de resonancia mecánica de la linfa, aprovechando la piezoelectricidad de la seda y como posible autogenerador, adicionalmente el uso de las anteriores características más el efecto bactericida y cicatrizante del cobre sobre el área afectada para reducir el edema y los daños resultantes en la piel producto de la acumulación de la linfa.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar un dispositivo biomédico textil compuesto (seda y cobre) que genere la reducción del edema linfático, por medio de frecuencia de resonancia mecánica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar física y bioquímicamente la linfa en personas sanas.
- Identificar la tecnología de ultrasonido terapéutico existente para desdoblamiento molecular de linfa
- Identificar la frecuencia de resonancia mecánica de la linfa
- Identificar y categorizar los componentes necesarios para el sistema de nano generación, aprovechando el principio piezoeléctrico de la seda.

5. MARCO DE REFERENCIA/ ESTADO DEL ARTE/ ESTADO DE LOS CONOCIMIENTOS

Macroanatomía del sistema linfático: El aparato linfático de los mamíferos surge de venas estrechamente relacionadas con los espacios tisulares como una red compleja de capilares que se unen para formar canales y conductos colectores progresivamente más grandes. Excepto por el sistema nervioso central y el esqueleto óseo cortical, los conductos linfáticos son presentes y afluentes venosos paralelos. En general, la linfa del tronco inferior y las vísceras ingresan al torrente sanguíneo a través del conducto torácico en la unión venosa subclavia yugular izquierda. Los conductos linfáticos de la cabeza y el cuello que drenan los brazos ingresan a las venas centrales de forma independiente o por una cisterna supraclavicular común. (Witte & Witte Marlys H, 1995)

Microanatomía del sistema linfático: Los conductos linfáticos se originan en el intersticio como microvasos revestidos de endotelio especializado, en algunos órganos, como el hígado, parecen originarse de espacios perivasculares no endoteliales. Los capilares linfáticos son notablemente porosos y permiten fácilmente la entrada incluso de grandes macromoléculas y partículas (Witte & Witte Marlys H, 1995). Dependiendo de la extensión del intercambio microcirculatorio, los capilares linfáticos pueden variar su forma y tamaño del lumen, a diferencia de los capilares sanguíneos.

La circulación linfática es un sistema vascular unidireccional que transporta el líquido que se ha filtrado desde los microvasos sanguíneos al intersticio y al torrente sanguíneo. El sistema linfático está constituido por conductos vasculares, líquido, nódulos linfáticos, bazo, parches de Peyer, timo, amígdalas palatinas, apéndice vermiforme y elementos celulares circulantes como linfocitos y macrófagos. Estas células migran a través de la barrera capilar junto con una serie de inmunoglobulinas, polipéptidos y complejos protéicos del plasma para circular en la linfa a los ganglios regionales y de vuelta a la sangre. Mientras que el plasma sanguíneo circula muy rápidamente como una suspensión de glóbulos rojos en el torrente sanguíneo, el linfoplasma se filtra lentamente como una suspensión de linfocitos y otras células inmunes en linfáticos y ganglios. (Witte & Witte Marlys H, 1995)

Aunque el agua constituye el 60-70% del peso corporal total y más de dos tercios de este volumen está contenido en las células, es el tercio restante del fluido fuera de las células el que circula continuamente.

La propulsión linfática y la propulsión sanguínea no se asemejan entre sí, mientras la sangre fluye en un patrón circular a varios litros por minuto, la linfa fluye completamente en una dirección y en reposo suma solo 1.5-3 litros por 24 horas. Este volumen limitado representa el exceso de fluido de tejido pequeño que surge

de un ligero desequilibrio en las fuerzas hidrodinámicas que favorece el agua, la sal y el movimiento macromolecular del plasma hacia los tejidos. A diferencia del sistema vascular sanguíneo, propulsado por una potente bomba muscular altamente especializada (el corazón), la propulsión linfática se deriva de contracciones rítmicas en los troncos grandes de linfa y probablemente también más pequeños y, en menor medida, de la respiración, suspirar, bostezar, peristaltismo y pulsación arterial transmitida.

Los vasos linfáticos en los tejidos no son contiguos a la circulación sanguínea, y la principal fuente de energía para la propulsión linfática proviene de la contracción intrínseca de la pared linfática. La resistencia al flujo en los vasos linfáticos es alta en comparación con la baja resistencia vascular en el sistema venoso, pero la capacidad contráctil de los linfáticos puede superar esta impedancia al generar presiones lumbales de 30-55 mmHg y superiores.

Según (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016) el linfedema es una manifestación externa (y / o interna) de la insuficiencia del sistema linfático y el transporte linfático alterado. Se prefiere definir el linfedema periférico como un síntoma o signo que resulta de una enfermedad linfática subyacente. Se define como una enfermedad según la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

El linfedema puede ser un fenómeno aislado o estar asociado a una multitud de otras secuelas locales incapacitantes o incluso síndromes sistémicos potencialmente mortales y su naturaleza puede ser aguda, transitoria o crónica.

El "Fallo linfático" es un término genérico para la acumulación patológica de líquido y soluto en la matriz extracelular de un sistema de drenaje linfático deteriorado o sobrecargado. Las manifestaciones externas pueden estar arraigadas en el retorno linfático estancado o disminuido (falla de bajo rendimiento) ya sea por hipoplasia linfática o aplasia (linfedema primario) o por extracción u obstrucción de los nódulos linfáticos y troncos (linfedema secundario). Por el contrario, el flujo linfático puede aumentar pero no compensar una acumulación aguda de líquido tisular debido a alteraciones regionales o sistémicas en la dinámica microcirculatoria (falla de alto gasto), como en cirrosis hepática (ascitis) con hipertensión portal e insuficiencia cardíaca congestiva (edema) con hipertensión venosa central; el denominador común es que el transporte del sistema linfático (ya sea por vasos, ganglios, intersticio, etc.) ha descendido por debajo de la capacidad necesaria para manejar la carga presentada de filtrado microvascular incluyendo proteína plasmática y células que normalmente se filtran del torrente sanguíneo al intersticio. (Ohhashi, Mizuno, Ikomi, & Kawai, 2005)

El contenido de proteína del líquido de linfedema tiende a reflejar la naturaleza del lecho capilar de origen, pero puede volverse más concentrado cuando el linfedema es de larga duración.

Ilustración 1 Causas comunes de linfedema periférico en todo el mundo.



A

B

C

Tomado de (Witte & Witte Marlys H, 1995)

De acuerdo a la ilustración 1, se observa en la sección A una hipoplasia linfática congénita (padre, hermano y hermana también tenían edema bilateral de pierna y genitales). En la sección B se encuentra que 25 años después de la disección radical de la ingle para el tratamiento del melanoma maligno hay linfedema en la pierna derecha (los ganglios linfáticos fueron negativos para la metástasis). En la sección C una filarisis linfática. (Witte & Witte Marlys H, 1995)

En el tratamiento del linfedema "clásico" de las extremidades, el linfedema periférico, la mejoría en la hinchazón generalmente puede lograrse mediante terapia no quirúrgica. Debido a que el linfedema con mucha frecuencia se convierte en una condición crónica, generalmente incurable, requiere al igual que otros trastornos crónicos, atención de por vida junto con apoyo psicosocial. (Ohhashi, Mizuno, Ikomi, & Kawai, 2005)

Los pacientes con insuficiencia venosa crónica requieren una terapia de compresión externa de por vida para minimizar el edema, la lipodermatoesclerosis y la ulceración de la piel (los tratamientos pueden ser preventivos si se inician temprano). La falta de control del linfedema puede provocar infecciones repetidas (celulitis / linfangitis), cambios tróficos elefantinos progresivos en la piel, invalidez a veces paralizante, y ocasionalmente el desarrollo de un linfangiosarcoma altamente letal (ampliamente conocido como síndrome de Stewart-Treves).

5.1 DIAGNÓSTICO

Para una terapia adecuada se requiere de un diagnóstico preciso de linfedema es fundamental. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de linfedema se puede determinar a partir de la historia clínica y el examen físico. En otros pacientes, las

condiciones de confusión como obesidad mórbida, lipo hiperdistrofia, disfunción endocrina, insuficiencia venosa, trauma no reconocido e infección repetida pueden complicar el cuadro clínico. Es importante una evaluación médica exhaustiva antes de iniciar cualquier tratamiento de linfedema. Existen varios tipos de diagnóstico, entre ellos:

5.1.1 Imágenes

Linfografía isotópica también llamada linfoescintigrafía, tanto para los vasos como para los ganglios linfáticos o, más comúnmente, linfangiografía, ha demostrado ser extremadamente útil para describir la anomalía linfática específica. Cuando se dispone de especialistas en medicina nuclear, la linfangioescintigrafía (LAS) ha reemplazado en gran medida a la linfografía con contraste de aceite convencional para visualizar la red linfática. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

Las imágenes dinámicas que proporciona LAS de los ganglios linfáticos en el sistema periférico y central, datos semicuantitativos sobre el transporte del radiotrazador (linfa), no requiere inyecciones dérmicas de colorante. La inyección de colorante algunas veces se complica por una reacción alérgica en la piel o una anafilaxia grave. Además, la interpretación clínica de la función linfática después de la inyección de colorante puede ser engañosa.

Otras herramientas diagnósticas y de investigación utilizadas para esclarecer los síndromes de linfangiodisplasia / linfedema (incluidos recién nacidos y niños) incluyen imágenes de resonancia magnética (MRI), que incluyen linfografía (MRL) y técnicas de angiografía por resonancia magnética, tomografía computarizada (CT), aceite 3-D linfografía de contraste, ultrasonografía, linfografía indirecta (soluble en agua) (IL), imagen fluorescente de infrarrojo cercano (NIRF) (también conocida como linfografía ICG) y microlinfangiografía fluorescente (FM). NIRF se ha utilizado cada vez más en algunos centros para examinar el sistema linfático superficial y en el entorno quirúrgico. (Szuba, 2018)

La linfangiografía con contraste de rayos X fue desarrollada por Kinmonth y otros. La visualización de los vasos linfáticos y la posibilidad de una descripción precisa de los defectos anatómicos en pacientes con linfedema llevaron a primeros intentos de corrección quirúrgica de los defectos linfáticos. En pacientes con reflujo quiloso y troncos linfáticos agrandados sin válvula, se realizó la ligadura quirúrgica. En pacientes con obstrucción de los troncos linfáticos, se introdujeron anastomosis linfaticovenosas, por lo tanto, la microcirugía linfática siguió el desarrollo de nuevos métodos de imagen. (Szuba, 2018)

5.1.2 Genética

Las pruebas genéticas se han transformado en prácticas para detectar varios síndromes hereditarios específicos con mutaciones genéticas discretas, como linfedemadistiquiasis (FOXC2) así como una variedad de anomalías cromosómicas. Otros genes identificados incluyen: Displasia linfática generalizada

(síndrome de Hennekam) y 1D. Las investigaciones buscan que tales pruebas para detectar otras mutaciones conocidas y defectos cromosómicos, así como las recién descubiertas, combinadas con descripciones fenotípicas cuidadosas, se convertirán en rutina para clasificar los síndromes linfangiodisplásicos familiares y otros trastornos congénitos. Los algoritmos se han desarrollado para ayudar a los médicos en la clasificación del fenotipo y la dirección del análisis genético. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

5.1.3 Biopsia/ examen de ganglio linfático

La extirpación ganglios linfáticos regionales agrandados en el contexto de un linfedema periférico de larga data ya que la información histológica es de poca utilidad, la extracción con aguja fina con examen citológico por un patólogo es una alternativa útil si se sospecha una malignidad. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

5.1.4 Linfografía convencional

La base para visualizar ganglios linfáticos durante los últimos 40 años y ha contribuido considerablemente a entender el linfedema (tanto en condiciones heredadas como adquiridas) y malignidades de ganglios linfáticos, varias desventajas han limitado su aplicación universal. Las principales entre estas limitaciones son:

- La molestia de la exposición operatoria, especialmente en pacientes con displasia linfática marcada e hinchazón de las extremidades
- Un riesgo moderado pero mensurable de dañar el recubrimiento de colectores linfáticos residuales por el agente de contraste (linfangiopatía inducida por aceite)
- Efecto secundario de la embolia percedera a los pulmones con compromiso respiratorio agudo infección en el sitio de la incisión

Con la introducción de la tomografía computarizada (TC) para examinar los ganglios linfáticos, el uso de linfoma directo (convencional) la linfografía casi desapareció de la práctica diaria. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

5.1.5 Linfangioscintigrafía

La Linfoescintigrafía es recomendada por pautas actuales con radionúclidos como el método de diagnóstico básico en el linfedema y en los trastornos del sistema linfático, permite representar la anatomía linfática y la función, también es seguro y mínimamente invasivo.

Mediante las innovaciones tecnológicas en diagnóstico nuclear e imágenes por computadora, como la resonancia magnética (RM).llevaron a avances en linfangiografía (LAS), una molécula grande como coloide, preferiblemente, albúmina de suero humano se une a un isótopo en descomposición rápida

(tecnecio) y luego se instila intradérmicamente como una roncha entre los espacios de los dedos de las manos o los pies. (Szuba, 2018)

El movimiento del trazador de radionúclidos dentro de la piel y el tejido subcutáneo se controla fácilmente con un colimador de orificios pequeños y una cámara gamma de cuerpo entero para proporcionar un intenso escintigrama de drenaje linfático. Las ventajas de esta técnica son que es simple, segura, rápida, se repite fácilmente si es necesario, y la cantidad de exposición a la radiactividad es pequeña (500 μ Ci o 18.5 MBq).

5.2 TRATAMIENTOS

Los tratamientos actuales se dividen en procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, sin embargo la terapia de compresión es usada en los dos métodos para aumentar y mantener resultado de cirugías, esto bajo higiene y cuidado riguroso de la piel, también es importante la educación al paciente sobre su patología para garantizar posibles resultados.

5.2.1 Tratamientos no quirúrgicos

La terapia descongestiva compleja (CDT) también conocida como terapia física combinada (CPT) o fisioterapia descongestiva compleja (CDP) debe ser realizada solo por persona de alta experiencia, involucra un programa de tratamiento en dos etapas que se puede aplicar a niños y adultos para la mayoría de las áreas del cuerpo. La primera fase consiste en drenaje linfático manual (MLD), masajes repetitivos sobre el área afectada, también se usan técnicas más profundas con pacientes clasificados por encima de la etapa I, ejercicios de bombeo muscular y compresión aplicada. La fase 2 inmediatamente después de la fase 1, tiene como objetivo conservar y optimizar los resultados obtenidos en la fase 1. Consiste en la compresión mediante media elástica de bajo estiramiento o manga. La CDT también es útil como paliativo, por ejemplo, para controlar el linfedema secundario de linfáticos bloqueados por tumor. El tratamiento generalmente se realiza junto con quimioterapia o radioterapia dirigida específicamente a producir regresión tumoral. Las prendas de compresión deben ser diseñadas específicamente para cada paciente y trabajar en rango de compresión de 20-60 mm HG. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

Algunos estudios demuestran la utilidad de la monoterapia con MLD en poblaciones específicas (es decir, linfedema temprano relacionado con el cáncer de mama y linfedema recién establecido y / o leve sin depósito de tejido adiposo o fibroso) pero se necesitan estudios más sólidos para generar resultados convincentes. Existen algunos informes publicados que respaldan el uso del drenaje linfático manual como monoterapia para la prevención del linfedema después de la cirugía del cáncer. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

En algunos casos para completar fases de la CDT se usa compresión neumática intermitente, dado que la neumomaxis es un programa de dos fases. Una primera fase de terapia de compresión externa, mediante una "bomba" de gradiente secuencial, se usa medias o mangas elásticas de bajo estiramiento ajustadas para mantener la reducción del edema. En las terapias de compresión se han usado ejercicios basados en agua han tenido cierto éxito debido a la compresión natural del agua durante el ejercicio y a las mejoras en el estado de la piel.

En terapia con medicamentos se han usado:

Diuréticos, de uso limitado durante la fase de tratamiento inicial de la CDT y para pacientes con condiciones o complicaciones comórbidas específicas. Este puede ser maligno para el paciente ya que tiene un beneficio marginal en el tratamiento del linfedema periférico y potencialmente puede inducir desequilibrio de líquidos y electrolitos, pacientes con linfedema periférico por bloqueo linfático maligno también pueden obtener beneficios de un curso corto de tratamiento con diuréticos.

Antimicrobianos, antibióticos para las inflamaciones agudas superpuestas relacionadas con estasis linfática, estos episodios se caracterizan por eritema, dolor, fiebre alta y con menos frecuencia shock séptico.

Para eliminar las microfilarias del flujo sanguíneo en pacientes con filariasis linfática, se recomiendan los medicamentos dietilcarbamazina, albendazol o ivermectina. La muerte de los nemátodos adultos por estos fármacos es variable y puede estar asociada con una respuesta inmune inflamatoria del parásito con agravamiento del bloqueo linfático.

Durante la terapia inmunológica, el aumentar la inmunidad mediante inyección intra arterial de linfocitos autólogos no está clara y necesita pruebas independientes y reproducibles. Las propuestas recientes para el uso de productos farmacéuticos antiinflamatorios todavía no han demostrado su eficacia y pueden presentar inconvenientes si se administran a largo plazo.

En pacientes complicados con sobrecrecimiento del sistema linfático (linfangiodisplasia) asociado con linfedema, los centros especializados pueden utilizar opciones farmacoterapéuticas como octreotida, OK-432, rapamicina u otros agentes antiproliferativos.

5.2.2 Tratamientos quirúrgicos

Las cirugías diseñadas para aliviar el linfedema periférico mejorando el retorno linfático, en etapas avanzadas usualmente requieren fisioterapia combinada a largo plazo y/u otra compresión después del procedimiento para mantener la reducción del edema y asegurar la permeabilidad vascular. En pacientes cuidadosamente seleccionados después de evaluaciones completas, estos

procedimientos actúan como un complemento de CDT o se llevan a cabo cuando el CDT no ha eliminado el componente fluido.

Se observa que no existe un diferencial clínico claro para elegir cuál de estas diferentes técnicas se debe usar para tratar pacientes individuales y no se realizan comparaciones directas o estudios aleatorizados de las técnicas.

5.2.3 Procedimientos microquirúrgicos

Se encuentran diseñados para aumentar la tasa de retorno de la linfa a la circulación sanguínea. El cirujano debe estar bien educado tanto en microcirugía como en linfología y utilizar las herramientas de imagen adecuadas para documentar la eficacia. Los procedimientos microquirúrgicos deben realizarse con especial precaución en los niños. Estudios de estos procedimientos mencionan que se obtendrá un beneficio mejorado y más duradero si se realiza durante primeras etapas linfedema antes de que se haya producido daño a la pared linfática y problemas de contractilidad linfática, para esto se denota un importante diagnóstico temprano. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

La anastomosis linfática (LVA) actualmente se usa en múltiples centros en todo el mundo. Estos procedimientos presentan permeabilidad a largo plazo, en algunos casos más de 20 años y alguna demostración de un mejor transporte linfático mediante mediciones fisiológicas objetivas de la eficacia a largo plazo. En casos con múltiples anastomosis linfático-venosas en un solo sitio quirúrgico con linfáticos superficiales y profundos, permiten la creación de un gradiente de presión positiva, linfático-venoso y evaden el fenómeno del reflujo gravitatorio sin interrumpir las vías linfáticas superficiales periféricas distales.

La técnica consiste en la anastomosis de los vasos linfáticos a una rama colateral de la vena principal con una función valvular garantizada que asegure la medida adecuada del segmento de vena utilizado para la anastomosis sin reflujo. La función valvular garantiza la condición obligatoria del flujo linfático solo, sin sangre dentro del segmento venoso, evitando cualquier riesgo de trombosis de la anastomosis. Las múltiples anastomosis linfovenosas microquirúrgicas son la base de operaciones y los vasos. Los linfáticos de aspecto saludable que se encuentran en el sitio de operación se introducen directamente juntos en el segmento de la vena mediante una sutura en forma de U y luego se aseguran más al extremo de la vena mediante suturas adicionales entre el borde de la vena y el tejido adiposo peri-linfático, como se muestra en la ilustración 2. Se usa colorante azul patente, los vasos linfáticos que funcionan correctamente aparecen azules, y el paso de la linfa azul a la rama venosa verifica la permeabilidad de la anastomosis linfovenosa. (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018)

Ilustración 2 Anastomosis linfática



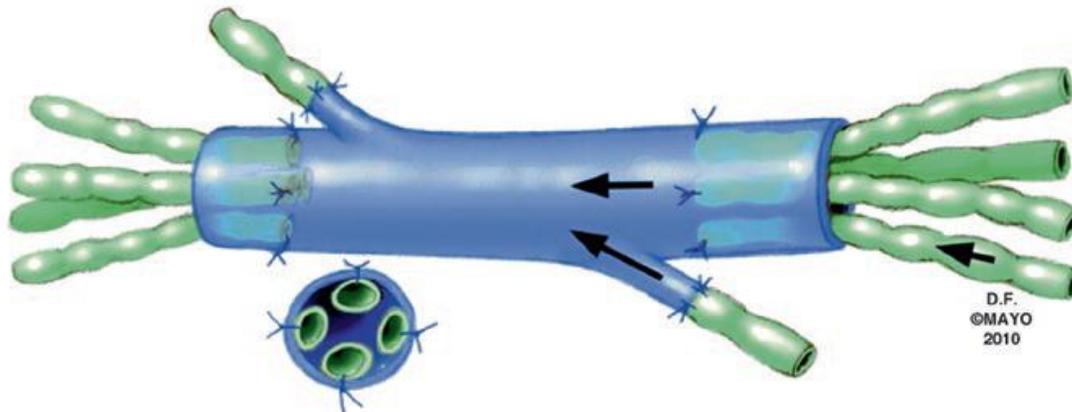
Tomada de (Gloviczki & Huang, 2018)

En pacientes con linfedema de miembros inferiores, las anastomosis se realizan en la región sub-inguinal, estructuras ganglionares linfáticas superficiales se aíslan y en el procedimiento quirúrgico se usan los linfáticos aferentes para la operación. Los ganglios linfáticos posteriormente se someten a examen histopatológico.

Para el linfedema de las extremidades superiores, las anastomosis linfovenosas se realizan en el tercio medio de la superficie volar del brazo, utilizando colectores linfáticos superficiales y profundos, demostrados por el colorante azul. Los linfáticos profundos se encuentran entre la arteria humeral, la vena y el nervio mediano. La vena utilizada para las anastomosis es una rama permeable de una de las venas humerales. (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018)

En extremidades inferiores, donde existe una enfermedad venosa quirúrgicamente incorregible, no es conveniente utilizar técnicas derivadas linfático-venosas, debido a la disfunción venosa, se utilizan métodos reconstructivos. La técnica más comúnmente utilizada es la interposición de un injerto venoso autólogo entre los vasos linfáticos por encima y por debajo del obstáculo para el flujo linfático. Se obtiene segmentos venosos competentes desde el mismo sitio quirúrgico o desde el antebrazo (principalmente la vena cefálica). De 7 a 15 cm varía la longitud del injerto, para asegurar que el segmento esté lleno de linfa suficiente y para evitar el cierre debido al posterior desarrollo de fibrosis, se deben recolectar varios vasos linfáticos para conectarlos al extremo distal de la vena. Las válvulas competentes de los segmentos de la vena son esenciales para la dirección correcta del flujo linfático y para evitar el reflujo gravitacional o el reflujo, ilustración 3. (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018)

Ilustración 3 Injerto venoso autólogo entre vasos linfáticos.



Tomado de (Gloviczki & Huang, 2018)

5.3 MÉTODOS RECONSTRUCTIVOS

Las técnicas sofisticadas implican el uso de un colector linfático (LLA) o un segmento de vena de interposición (LVLA) para restablecer la continuidad linfática en condiciones de linfedema debido a un sistema linfático interrumpido localmente. El trasplante de vasos linfáticos autólogos imita la fisiología normal, la cual demostró permeabilidad a largo plazo de más de 10 años. Este procedimiento generalmente se ha restringido al linfedema periférico unilateral de la pierna debido a la necesidad de una pierna sana para cosechar el injerto, pero también se ha utilizado para el linfedema bilateral de las extremidades superiores donde hay dos piernas sanas disponibles para la extracción linfática. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

5.3.1 Trasplante de ganglio linfático vascularizado

El trasplante de ganglios linfáticos superficiales de un área no afectada junto con el suministro vascular (VLNT) se ha propuesto como un enfoque preventivo y terapéutico para el linfedema de las extremidades. Son pocos los datos de seguimiento a largo plazo sobre el riesgo y la eficacia junto con la influencia de los métodos físicos complementarios. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

De varias zonas del cuerpo se pueden extraer los colgajos de ganglios linfáticos. La elección depende del sitio del receptor, historia médica, valoración del cirujano y del paciente. Según ubicación varía número de nódulos para cosecha; en promedio, se incluyen entre tres y seis nódulos en el colgajo (Paek, Baylan, Becker, & Nguyen, 2018). Los diferentes nódulos según su zona son:

- Nódulos linfáticos superficiales de la ingle
- Nódulos linfáticos sub-mentonianos

- Nódulos linfáticos supraclaviculares
- Nódulos linfáticos torácicos
- Nódulos linfáticos omentales

Se usa el mapeo linfático inverso que es una técnica que puede emplearse junto con VLNT para guiar la selección de los ganglios linfáticos a la cosecha y así aumentar la seguridad del procedimiento.

La elección del sitio del destinatario es importante, cada sitio receptor tiene su propio conjunto de ventajas y desventajas. Se clasifican como anatómicos, inguinales y axilares o no anatómicos, la parte superior interna del brazo, codo, muñeca, pantorrilla superior y tobillo. La colocación anatómica se basa principalmente en la teoría de la "bomba linfática" en la que las pulsaciones de la anastomosis actúan como una bomba que proporciona fuerza hidrostática en el colgajo, mientras que la vena de baja presión actúa como un fluido linfático de succión en los capilares. Uno de los conceptos que respaldan la colocación no anatómica es el efecto "captación" en el que la colocación distal del colgajo favorece el drenaje gravitacional de la extremidad, normaliza la presión intersticial de los antiguos conductos linfáticos y mejora el flujo linfático. (Paek, Baylan, Becker, & Nguyen, 2018)

Ha habido varios informes de desarrollo de linfedema en el área donante. Si bien las imágenes han demostrado un flujo sanguíneo a los ganglios trasplantados, se han publicado datos dispersos sobre el flujo linfático a través de los ganglios trasplantados.

5.3.2 Liposucción

Durante la lipectomía asistida por succión mediante una variedad de métodos reduce por completo el linfedema de las extremidades que no presenta piquetes, principalmente el no fibrótico, debido al exceso de deposición de grasa, que no ha respondido a la terapia no quirúrgica, tanto linfedema primario como linfedema secundario. El tratamiento a largo plazo requiere una adherencia estricta del paciente con un uso continuo y dedicado de prendas de compresión elásticas de bajo estiramiento (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016). Esta operación y seguimiento son muy diferentes de la liposucción cosmética se debe tener especial precaución para evitar dañar los vasos linfáticos durante la liposucción. (Campisi, Campisi, & Boccardo, 2018)

5.3.3 Resección quirúrgica

La más común es citorreducción, donde hay eliminación realizado por un equipo experimentado de cirujanos, enfermeras y fisioterapeutas para obtener y mantener resultados óptimos. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

Las operaciones de citorreducción se utilizan con menos frecuencia para tratar el linfedema, excepto en casos de linfedema tardío para reducir los pliegues

cutáneos después de una marcada reducción del edema obtenida mediante métodos conservadores físicos y microquirúrgicos, en regiones corporales difícilmente accesibles a la compresión efectiva, como los genitales, en avanzado filarisis linfática a veces combinada con anastomosis linfático-venosa o nodal-venosa en el contexto de canales linfáticos muy dilatados, y en lipolpedem localizado asociado con obesidad masiva e inmovilidad forzada. (Paek, Baylan, Becker, & Nguyen, 2018)

Las investigaciones más recientes se han centrado en combinar la microcirugía con la liposucción de preservación de vasos linfáticos en un esfuerzo por aliviar la necesidad de una compresión continua del exceso de piel y el tejido subcutáneo de la extremidad linfedematosa. Su principal desventaja es que las colaterales superficiales linfáticas de la piel se eliminan o se obliteran más. También puede producir cicatrices importantes y riesgo de infección. Se ha informado que la eliminación de la masa adhesiva es útil principalmente en el tratamiento de las formas más graves de linfedema fibrosclerótico (elefantiasis) y en casos de linfedema genital avanzado (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016). Se debe tener precaución al eliminar los ganglios linfáticos agrandados o las masas de tejidos blandos en la extremidad afectada ya que el linfedema puede agravarse después de eso.

5.3.4 Ingeniería de tejidos en vascularización linfática

La implantación de tubos para transportar linfa o tubos / dispositivos diseñados para promover un nuevo crecimiento linfático sustitutivo todavía no ha documentado el valor a largo plazo en estudios extensos, y estas técnicas continúan siendo investigadas. (THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document, 2016)

Esclerosis guiada, técnicas de radiología intervencionista o ligadura quirúrgica de ganglios linfáticos displásicos viscerales o derivación linfática a venosa se usa para cerrar y descomprimir vasos linfáticos con fugas.

5.4 ULTRASONIDO

Es una herramienta de diagnóstico que se ha vuelto cada vez más importante en la medicina y ha tomado su lugar junto con los rayos X y la medicina nuclear. Su principal ventaja es uso carácter no invasivo y su capacidad para distinguir interfaces entre tejidos blandos. Además de ser no invasivo, aplicado externamente y no traumático, también es aparentemente seguro en las intensidades acústicas y los ciclos de trabajo actualmente utilizados en equipos de diagnóstico. (Khandpur, 2003)

Las ondas ultrasónicas son ondas sonoras asociadas con frecuencias por encima del rango audible y generalmente se extienden hacia arriba desde 20 kHz. Estas ondas presentan las mismas propiedades físicas que las ondas sonoras audibles.

Son particularmente preferidas en situaciones favorecidas por una o más de las siguientes razones:

- Las ondas ultrasónicas pueden enfocarse fácilmente, son direccionales y se pueden obtener haces con muy poca dispersión.
- Son inaudibles y son adecuados para aplicaciones en las que no es bueno emplear frecuencias audibles.
- Mediante el uso de ondas ultrasónicas de alta frecuencia que están asociadas con longitudes de onda más cortas, es posible investigar las propiedades de estructuras muy pequeñas. Es particularmente cierto en la detección de defectos en los que las longitudes de onda utilizadas deben ser del mismo orden que las dimensiones del defecto
- La información obtenida por ultrasonido, particularmente en estudios dinámicos, no puede ser adquirida por otra técnica más conveniente.

La transmisión del movimiento de la onda ultrasónica puede tener lugar en diferentes modos. El movimiento ondulatorio puede ser longitudinal, transversal o cortante. Para aplicaciones médicas de diagnóstico por ultrasonidos, el modo longitudinal de propagación de ondas se utiliza normalmente ya que estas ondas pueden propagarse en todos los tipos de medios, sólidos, líquidos y gases.

El conocimiento de la velocidad del sonido en un medio particular es significativo para calcular la profundidad a la cual la onda sonora ha penetrado antes de ser reflejada. Si se puede calcular el tiempo que tarda la onda ultrasónica en desplazarse desde su fuente a través de un medio, se puede medir la reflexión desde una interfaz y el retorno a la fuente, entonces la profundidad de penetración viene dada por:

$$\text{Profundidad de penetración} = \frac{(\text{velocidad del sonido en el medio} \times \text{tiempo})}{2}$$

5.4.1 Efectos biológicos del ultrasonido

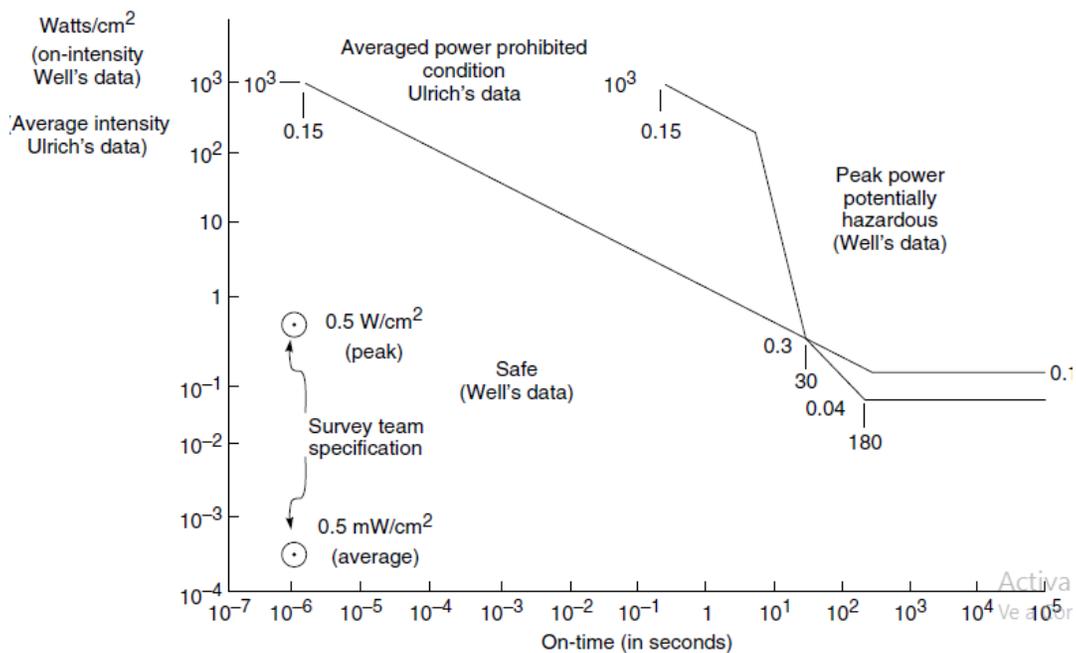
El ultrasonido es útil para el diagnóstico debido a su naturaleza no invasiva y su aparente seguridad. La radiación ultrasónica en uso clínico es menos peligrosa para los tejidos que las radiaciones como los rayos X que son de uso común en algunas de las mismas aplicaciones.

La seguridad de ultrasonido se basa en datos del trabajo experimental con animales y más de 25 años de amplia experiencia clínica humana. Los experimentos incluyen estudios sobre animales enteros, órganos individuales, células cultivadas aisladas y estudios bioquímicos. Los tipos de daños buscados incluyen los efectos genéticos y teratogénicos, los trastornos de la función fisiológica y la inhibición del desarrollo biológico. El consenso de todos estos resultados experimentales ha respaldado las opiniones médicas actuales de que no hay un riesgo significativo asociado con los niveles de ultrasonido utilizados en el diagnóstico. (Khandpur, 2003)

Ulrich preparó un programa de dosis segura de ultrasonido para uso experimental en seres humanos (Ilustración 4). Observó que la zona de seguridad para la ecografía de ondas continuas estaba por debajo de una línea log/log que conectaba 1us de 1 kW/cm² de ultrasonido, con 200s de 100 mW / cm² de ultrasonido. Una intensidad de ultrasonido de 100 mW/cm² o menos también fue segura durante al menos 10,000 s. La dosis fue segura en casos donde la intensidad media multiplicada por el tiempo de exposición total se encontraba dentro de esta zona de seguridad. La zona de seguridad es válida para 0.5 a 15 MHz y para todos los sitios anatómicos, excepto los ojos. (Khandpur, 2003)

Se recomienda que no se permita el diagnóstico por ultrasonidos a menos que la irradiación se encuentre dentro de las condiciones seguras definidas en la ilustración 4. Sobre la base de los datos de Wells (1977), un sistema de eco de pulso que funcione con pulsos de 1 ms de duración y 10 Wcm⁻² de intensidad, a una frecuencia de repetición de pulso de 100 s⁻¹ no debe usarse para examinar a ningún paciente individual un tiempo total superior a 2.75 h. Por otro lado, un detector Doppler (onda continua) que funciona a una intensidad menor de 0.04 Wcm⁻² puede usarse sin restricción de tiempo. (Khandpur, 2003)

Ilustración 4 Zona segura en aplicaciones de ultrasonidos a diferentes niveles de potencia para la técnica de modo continuo y pulso.



Tomado de (Khandpur, 2003)

5.5 COBRE COMO MATERIAL BACTERICIDA

Durante siglos han utilizado algunos iones metálicos para desinfectar sólidos, líquidos y tejidos. Los griegos de la era de Hipócrates (400 AC) fueron los

primeros en percibir la característica desinfectante del cobre, dado que se empleaba en las enfermedades pulmonares y para purificar el agua potable. Los celtas (800 DC) produjeron whisky en vasijas de cobre, método que ha continuado al pasar de los siglos, debido a sus propiedades anti-incrustantes, bacteriostáticas y antibacteriano. (Cooney, 1995)

En el siglo XVIII, el cobre había llegado a un amplio uso clínico en el mundo occidental, siendo empleado para el tratamiento de trastornos mentales y afecciones de los pulmones. Los pioneros americanos que se desplazaban al oeste del continente introducían las monedas de plata y cobre en los barriles de madera llenos de agua para proveerse de agua potable y segura en sus viajes. Durante la Segunda Guerra Mundial, soldados colocaban pedazos de cobre en sus botellas de agua para ayudar a prevenir la disentería (enfermedad infecciosa que afecta el intestino grueso). En África y Asia el sulfato de cobre es empleado en la curación de llagas y enfermedades cutáneas. Actualmente, el cobre se utiliza como un purificador de agua, algicida, fungicida, nematocida, molusquicida, y como agente antibacteriano y anti-incrustante. (Gabbay, Borkow, Mishal, Magen, & Zatcoff) El cobre se considera seguro para los seres humanos, como lo demuestra el uso generalizado y prolongado de dispositivos intrauterinos de cobre (DIU) por las mujeres. Los microorganismos son extremadamente susceptibles al cobre, pero se ha observado que el tejido humano (piel u otro) posee una baja sensibilidad. (HOSTYNEK & MAIBACH, 2004)

5.6 CARACTERÍSTICAS PIEZOELÉCTRICAS DE LA SEDA

La piezoelectricidad es la característica de ciertos materiales cristalinos y cristalinos líquidos que escasean de un centro de simetría para convertir la energía mecánica en energía eléctrica o viceversa. Los materiales biopolímeros policristalinos orientados uniaxialmente muestran una piezoelectricidad de corte intrínseca, esta es una polarización eléctrica en respuesta a la deformación por cizallamiento, en una dirección perpendicular al campo de cizalladura. En la piezoelectricidad de la fibra de seda, la proteína estructural autoensamblante de las fibras de gusano de seda fue investigada por Harvey, quien fue el primero en atribuir la luminiscencia rojiza que se forma debido a la sacudida de fragmentos de seda a su piezoelectricidad. (Yucel, Cebe, & Kaplan, 2011)

Las primeras mediciones cuantitativas de la piezoelectricidad intrínseca de corte de haces de fibras de seda observaron una respuesta piezoeléctrica de $\approx 1 \text{ pC N}^{-1}$ (picoCoulombs por Newton) comparable a la del cristal de cuarzo ($\approx 2 \text{ pC N}^{-1}$). También, la temperatura y la dependencia del contenido en agua de las propiedades piezoeléctricas de películas de fibras de seda uniaxialmente orientadas se estudiaron extensamente. (Yucel, Cebe, & Kaplan, 2011)

6. METODOLOGIA

Para cada tema de investigación se buscaron artículos de fuentes de primer cuartil (scimago) y de los últimos cinco años, para temas en específico que no tuvieran alta actualización se buscaron revisiones con mayor antelación.

Se indagó en fuentes bibliográficas que abordan el tema de la piezoelectricidad, posteriormente se seleccionaron artículos en los que se trataba la piezoelectricidad de la seda y sus posibles aplicaciones en nanogeneradores, se analizó para posible aplicación un artículo en el que se usan 4 diferentes tipos de partículas ferroeléctricas en sistema de autogeneración; tras revisión de las fuentes dadas en este mismo, se categorizaron cada una de estas partículas con sus métodos de sintetización y sus materiales para cada una de estas partículas.

Se realizó búsqueda sobre el tema de composición linfática, posteriormente se seleccionó un compilado de la sociedad internacional de linfología, a partir de este se identificó la segunda edición del libro "Lymphedema", compendio conciso actualizado de teoría y práctica en linfología, para una posterior lectura y revisión de su información y referentes bibliográficos.

Al buscar sobre frecuencia mecánica aplicada a tejidos se seleccionó un artículo de revisión general de una técnica actualmente usada para desdoblar tejidos mediante frecuencias ultrasónicas, se exploraron y analizaron sus referencias, por otra parte se investigó y analizó un modelo matemático de ultrasonido terapéutico, que se fundamenta en la densidad de un fluido y su frecuencia mecánica.

7. RESULTADOS

7.1 IMPLEMENTACIÓN DE UN AUTO NANO-GENERADOR DE VOLTAJE

“La recolección de energía a partir de la energía mecánica en nuestro medio ambiente y cuerpo humano ha atraído mucha atención debido a un tiempo de vida extendido, sin procedimientos de recarga y escalabilidad.” (NamKima, Chuna, & Chaeb, 2015)

Para auto alimentación del generador de frecuencia de resonancia se realizará el experimento “Silk fibroin-based biodegradable piezoelectric Composite nanogenerators using lead-free ferroelectric nano particles” En este experimento que tiene como material principal la seda debido a sus propiedades piezo eléctricas y una serie de partículas con altas propiedades ferroeléctricas son adheridas a la seda posterior a ser disuelta bromuro de litio, esto con el fin de aumentar sus propiedades piezo eléctricas, con esta solución de seda y con aluminio de dimensiones específicas se arma un “cable” el cual como resultado de presión ejercida sobre este mismo genera una diferencia de potencial entre sus dos terminales de 1,8V. (NamKima, Chuna, & Chaeb, 2015)

La caracterización de los materiales necesarios para la realización de experimento aportó la siguiente información como resultado:

Los piezoeléctricos, utilizados en sensores, actuadores, transductores y otros dispositivos electrónicos son materiales basados en Pb (Zr, Ti) O₃ (PZT), contienen más del 60% en peso de plomo, sustancia tóxica que puede dañar el riñón, el cerebro y el sistema nervioso. (Haertling, 1999)

Los materiales piezoeléctricos/ferroeléctricos sin plomo que no dañan el medio ambiente tienen un potencial alto para imágenes médicas y dispositivos biológicos, ya que pueden ser implantados directamente en el cuerpo humano debido a su biocompatibilidad. Los materiales piezoeléctricos sin plomo requieren investigación.

El titanato de bario (**BaTiO₃**), es un material ferroeléctrico muy investigado desde el punto de vista del estado sólido, debido a que su estructura es más simple que la de cualquier otro ferroeléctrico. Entre las propiedades más sobresalientes que presenta el BaTiO₃ se pueden recalcar su estabilidad tanto química como mecánica, sus propiedades ferroeléctricas a temperatura ambiente y su fácil sintetizado considerando su uso como cerámica policristalina. (FERNÁNDEZ PERDOMO, RIVERA FIGUEROA, & RODRIGUEZ PAEZ, 2008)

El BaTiO₃ es generosamente usado en la fabricación de dispositivos piezoeléctricos, elementos electro-ópticos, capacitores cerámicos y resistores PTC. Los cerámicos de BaTiO₃ presentan una alta constante dieléctrica y muestra propiedades semiconductoras cuando son modificados utilizando aditivos

adecuados. (FERNÁNDEZ PERDOMO, RIVERA FIGUEROA, & RODRIGUEZ PAEZ, 2008)

La estructura cristalina de nano partículas de $BaTiO_3$ obtenidas en Flexible “Nanocomposite Generator Made of $BaTiO_3$ Nanoparticles and Graphitic Carbons” se caracterizan por la difracción de rayos X. El desplazamiento de Raman y el patrón de difracción de rayos X indican que tienen una buena cristalinidad con una excelente fase tetragonal ferroeléctrica. (Park, y otros, Flexible Nanocomposite Generator Made of $BaTiO_3$, 2012)

Materiales para síntesis según “ $BaTiO_3$ por método de co-precipitación” (FERNÁNDEZ PERDOMO, RIVERA FIGUEROA, & RODRIGUEZ PAEZ, 2008)

- 0.5 N de ácido nítrico (HNO_3 Fisher, 69,7%)
- 0.06 M de acetato de bario $Ba(CH_3COO)_2$ Aldrich, 99%)
- 200 mL de agua destilada
- Dióxido de titanio (TiO_2 Aldrich, 99%)
- Agua acidulada
- Precipitante (NH_4OH J.T. Baker, 29,6%)

El $ZnSnO_3$ hace parte de las nanoestructuras de perovskita sin plomo con altas constantes de carga piezoeléctricas, sus aplicaciones potenciales pueden estar en nanosensores, actuadores, recolección de energía y piezotrónicos, las tecnologías de recolección de energía que pueden capturar varios tipos de energía mecánica del entorno de vida están en constante investigación. El $ZnSnO_3$ es un material piezoeléctrico y ferroeléctrico con una temperatura de orden eléctrica y estructural muy superior a la temperatura ambiente, hasta $700^\circ C$. (Young Lee, y otros, 2013)

El $ZnSnO_3$ tiene estructuras tipo perovskita y tipo ilmenita, formando un cierre cúbico centrado en la cara, muestra una polarización de $\approx 59 \mu C cm^{-2}$ a lo largo del eje c, que es más grande que la de otros materiales libres de plomo, como el niobato de potasio ($KNbO_3$, $23 \mu C cm^{-2}$), óxido de zinc (ZnO , $5 \mu C cm^{-2}$) y titanato de bario ($BaTiO_3$, $6 \mu C cm^{-2}$). Sus propiedades dependientes de la simetría, como la piezoelectricidad, la ferro electricidad, la piroelectricidad y el comportamiento óptico no lineal de segundo orden se originan en sus propiedades no centrosimétricas. Sus propiedades físicas se pueden modular controlando su morfología, dimensiones, cristalinidad y métodos de preparación. Se puede sintetizar por varios métodos, como la co-precipitación, la evaporación térmica y los métodos de intercambio iónico a baja temperatura. Las nano estructuras semiconductoras de $ZnSnO_3$, que tienen un espacio de banda directo de 1.0 eV (Electronvoltio) a temperatura ambiente, se han utilizado como bloques de

construcción para fabricar sensores, transistores, pantallas, células solares y materiales de electrodos para baterías recargables. (Young Lee, y otros, 2013)

Materiales para síntesis de $ZnSnO_3$, 4 opciones:

Según "Synthesis of $ZnSnO_3$ Mesocrystals from Regular Cube-like to Sheet-like Structures and Their Comparative Electrochemical Properties in Li-ion Batteries" (Chen, y otros, 2012)

- 0,534 g de Estannato de sodio ($Na_2SnO_3 \cdot 3H_2O$)
- 0,439g Dihidrato de acetato de zinc $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$
- 20mL de agua de desionizada con etilenglicol(5mL EG-15mL agua desionizada)

Según "Synthesis of Polyhedral $ZnSnO_3$ Microcrystals with Controlled Exposed Facets and Their Selective Gas-Sensing Properties" (Geng, Fang, Zhan, & Yu, 2008)

- Acetato de zinc ($Zn(CH_3COO)_2$ grado analítico)
- Tetracloruro de estaño ($SnCl_4 \cdot 5H_2O$, grado analítico)
- Tensioactivos-surfactantes: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, calidad analítica), polivinilpirrolidona (PVP, K30, grado analítico) y dodecil benceno sulfonato sódico (SDBS, analítico puro).
- Hidróxido de sodio ($NaOH$)
- Etanol

Según "Synchrotron X-ray absorption spectroscopy study of the local atomic structures and cation ordering in perovskite- and spinel-type zinc stannate synthesized by co-precipitation method" (Tangcharoen, Kongmark, & Pecharapa, 2015)

- Cloruro de zinc ($ZnCl_2$)
- Cloruro de estaño (IV) pentahidrato ($SnCl_4 \cdot 5H_2O$)
- 100 ml de agua des ionizada
- Hidróxido de sodio ($NaOH$) 0,5 M

Según “Unidirectional High-Power Generation via Stress-Induced Dipole Alignment from $ZnSnO_3$ Nanocubes/Polymer Hybrid Piezoelectric Nanogenerator” (Young Lee, y otros, 2013)

- 2,88 g (10 mmol) de sulfato de zinc heptahidratado ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$)
- 100 ml de agua desionizada (DI)
- 2,67 g (10 mmol) de solución de estannato de sodio ($Na_2SnO_3 \cdot 3H_2O$)

Para **BNKT**, los últimos informes sobre piezoeléctricos sin plomo se pueden dividir en dos grupos principales de perovskita de $K_{0.5}Na_{0.5}NbO_3$ (KNN) y $Bi_{0.5}Na_{0.5}TiO_3$ (BNT). Es interesante observar que el bismuto es un metal pesado no tóxico. De hecho, varios estudios han demostrado que el bismuto no tiene prácticamente ningún efecto perjudicial sobre los organismos vivos. (Won Ahn, y otros, 2011)

Por sus características BNT es uno de los reemplazantes de cerámicos con plomo entre ellas polarización remanente a temperatura ambiente. Debido a su alto campo coercitivo el método de purificación de cerámicas BNT puras es difícil por lo tanto es complejo obtener las propiedades piezoeléctricas esperadas.

Bajo el método experimental utilizado en “Large piezoresponse of lead-free $Bi_{0.5}(Na_{0.85}K_{0.15})_{0.5}TiO_3$ thin film” BNKT15 presenta un coeficiente piezoeléctrico longitudinal alto (d_{33} , f) con un valor de 75 p.m./V en comparación con otras partículas piezoeléctricas. (Won Ahn, y otros, 2011)

Su síntesis requiere según “Large piezoresponse of lead-free $Bi_{0.5}(Na_{0.85}K_{0.15})_{0.5}TiO_3$ thin film” (Won Ahn, y otros, 2011)

- Nitrato de bismuto pentahidratado
- Nitrato sódico y Nitrato potásico
- 2-metoxietanol
- Ácido acético
- Di-nitrógeno (N_2)
- Acetilacetona
- Isopropóxido de titanio
- Polietilenglicol
- Sustratos de Pt – TiO_2 – SiO_2

KNN:Mn Esta entre materiales piezoeléctricos sin plomo, $K_{0.5}Na_{0.5}NbO_3$ (KNN) tiene una alta temperatura de Curie, un coeficiente piezoeléctrico relativamente grande, así como también biocompatibilidad [1e4]. Aun así, la película delgada KNN tiene un alta corriente de fuga debido a la vitalización de Na y K, esto reduce

en gran medida sus rendimientos ferroeléctrico y piezoelectrico. Las particulas ferroeléctricas basadas en KNN se han depositado mediante varias técnicas de crecimiento, con el fin de obtener excelentes propiedades eléctricas. (Lee, y otros, 2011)

(Lee, y otros, 2011) Investigaron mediante método de deposición de solución química el efecto de la concentración de Mn en la película delgada KNN con el objetivo de reducir la densidad de corriente de fuga y una mejora en las propiedades ferroeléctricas. Como resultado, presentó un circuito de histéresis ferroeléctrico bien saturado con una gran polarización remanente y el campo coercitivo. Estos resultados muestran que una cantidad apropiada de sustitución de Mn puede mejorar significativamente las propiedades ferroeléctricas.

Materiales para su síntesis según "Effect of Mn substitution on ferroelectric and leakage current characteristics of lead-free $(K_{0.5}Na_{0.5})(Mn_xNb_{1-x})O_3$ thin films"

- Acetato de sodio
- Acetato de potasio
- Pentaóxido de niobio
- Acetato de manganeso
- 2-metoxietanol
- Ácido acético
- Acetilacetona
- Polivinilpirrolidona
- Sustrato de $Pt(111) - TiO_2 - SiO_2$

7.2 FORMACIÓN Y COMPOSICIÓN LINFÁTICA

Se encontró que el fluido linfático es generado por proteínas plasmáticas ultrafiltradas y proteoma tisular; la linfa es un fluido biológico producido por el fluido intersticial en combinación con productos derivados del metabolismo y catabolismo tisular, desechos celulares, células apoptóticas y células inmunes circulantes, este desempeña un papel esencial en todos los procesos inmunológicos, el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, la inmunidad a los patógenos, la autoinmunidad, la inflamación y el cáncer.

La sangre que circula en el cuerpo no está directamente en contacto con las capas celulares de los tejidos parenquimatosos; por lo tanto, las proteínas, los lípidos y otras moléculas necesitan moverse del sector intravascular al extravascular para proporcionar nutrientes celulares e hidratar las células del tejido, este proceso de ultrafiltración se forma a través de la presión hidrostática intravascular, que mueve las proteínas hacia el espacio extracelular para suministrar nutrientes e hidratar a las células parenquimatosas. El fluido y las proteínas que están en el espacio intersticial generarán el fluido intersticial, en condiciones fisiológicas normales, alrededor de 3-4 litros de fluido intersticial enriquecido en proteínas se generan todos los días en el cuerpo humano, este baña cada órgano parenquimatoso, convirtiéndose en el predecesor de la linfa prenatal, y el cual posee proteínas plasmáticas que aportan al proteoma linfático general. (Satambrogio, 2018)

Una serie de observaciones proteómicas realizados en ovino, bovino, roedores y linfa humana, recolectados en condiciones fisiológicas y patológicas, señalan cómo el líquido linfático recoge la «firma proteómica molecular» del órgano parenquimatoso del que se origina, aunque la albúmina plasmática y las globulinas séricas aún constituyen la mayoría de las proteínas linfáticas, los antígenos específicos de los tejidos están altamente representados en el proteoma linfático en comparación con el proteoma plasmático; De este compuesto, se pueden señalar algunas diferencias importantes entre el fluido de linfa y el fluido plasmático:

- Las proteínas derivadas del procesamiento de la matriz extracelular (MEC) y crecimiento y remodelación tisular se expresan de forma más abundante en la linfa en comparación con el plasma
- Proteínas derivadas de actividades metabólicas / catabólicas
- Proteínas intracelulares liberadas de células apoptóticas.

El mapeo de la linfa humana y de roedores, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, promovió información veraz sobre la complejidad y las características únicas de este fluido biológico, del cual se han compilado más de 1.200 proteínas a partir de análisis proteómicos realizados en diferentes especies, incluidos humanos, roedores, ovinos, bovinos y porcinos. (Satambrogio, 2018)

7.3 DENSIDAD DE LINFA

Las investigaciones de la permeabilidad de los capilares cutáneos a la proteína plasmática y a las lipoproteínas realizadas en un conejo hipercolesterolémico, las lipoproteínas plasmáticas y linfáticas del conejo producidas hipercolesterolémicas por la alimentación con colesterol fueron separadas mediante ultra centrifugación. Las siguientes tres fracciones fueron aisladas; una lipoproteína de baja densidad ($D < 1,019$ g/dl), una fracción media ($D = 1,019-1,063$ g/dl) y lipoproteínas de alta densidad ($D = 1,063-1,200$ g/dl). El tamaño de las partículas se midió en micrografías electrónicas y se encontró que estaba entre 100 y 1700 Å. Determinadas por electroforesis, las relaciones de concentración plasmática a

linfática, fueron diferentes como también lo fueron las relaciones de concentración de las diversas fracciones proteicas. (Rusznayák, Földi, & Szabó, 1967)

7.4 HISTOTRIPSIA EN LA DESINTEGRACIÓN MECÁNICA DE LOS TEJIDOS

La histotripsia es una técnica que usa las propiedades del ultrasonido para extirpar o fraccionar por completo el tejido de forma no invasiva, se inventó aproximadamente hace más de una década; Algunos precursores de la histotripsia, como Charles Cain y sus colegas de la Universidad de Michigan, sugieren que la técnica funciona porque los pulsos de ultrasonido en el tejido causan ciclos rápidos de compresión y expansión, originando a su vez microburbujas, las cuales colapsan y originan ráfagas de energía que rompen el tejido y destruyen las células. (Khokhlova, y otros, 2015)

Los estudios in vivo y ex vivo han demostrado que el grado de ablación depende de las propiedades mecánicas de un tejido, este hallazgo sugiere que la histotripsia podría emplearse para eliminar selectivamente el tejido problemático en áreas difíciles.

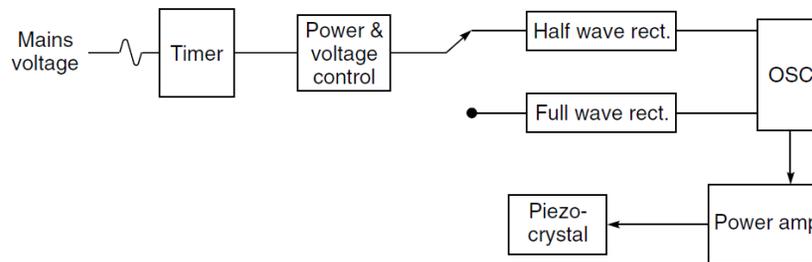
El tratamiento con ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) es una tecnología médica no invasiva relativamente nueva en la que un haz de ultrasonido se dirige dentro del cuerpo para afectar localmente el sitio objetivo sin afectar los tejidos intermedios, el tratamiento HIFU más común en aplicación clínica es la ablación térmica, que a diferencia de otras formas de ablación térmica, como la radiofrecuencia (RF) o la ablación con láser, esta es plenamente no invasiva.

Como se plantea por parte de los pioneros en la universidad de Michigan, estos pulsos acústicos generados ultrasónicamente, repetidos con un factor de trabajo bajo producen periódicamente densas nubes de burbujas energéticas en el tejido, la expansión y contracción repetidas de las nubes de burbujas desintegran mecánicamente el tejido a un nivel subcelular (estructura más elemental que la célula como los orgánulos, mitocondrias entre otros), generando lesiones no térmicas. (Khokhlova, y otros, 2015)

La visualización en tiempo real del volumen tratado se puede realizar por medio de imágenes de resonancia magnética (MR) o de ultrasonido mostrando, en la mayoría de los casos, el inicio de la ebullición en el tejido.

Los estudios recientes han expuesto un interés significativo en ampliar las capacidades del ultrasonido terapéutico para generar daño puramente mecánico del tejido sin coagulación térmica; esta perspectiva se denomina histotripsia, la cual describe la desintegración o licuefacción del tejido mediante pulsos de ultrasonidos cortos en analogía a la litotricia, la cual tiene como fin destruir o pulverizar los cálculos (en el riñón, la vejiga o la vesícula biliar).

Ilustración 5 Diagrama en bloques unidad de ultrasonido terapéutico.



Tomado de (Khandpur, 2003)

La ilustración 5 muestra un diagrama de bloques de unidad de ultrasonido terapéutico que podría ser útil en la implementación de oscilador según principios de histotripsia.

7.5 GOTAS, BURBUJAS E INTERACCIONES DE ULTRASONIDO

Las microburbujas se usan en aplicaciones médicas de diagnóstico y terapéuticas. Su tamaño es cercano al de los glóbulos rojos, lo que les permite circular dentro de los vasos sanguíneos. Las gotas líquidas de perfluorocarbono pueden ser una nueva generación potencial de agentes de microburbujas ya que el ultrasonido puede desencadenar su conversión en burbujas de gas. Antes de la activación, son al menos cinco veces más pequeños en diámetro que las burbujas resultantes. Las gotas se pueden utilizar para la administración local de fármacos, la embolización, la mejora de HIFU y la obtención de imágenes tumorales. (Jean Michel & Bouakaz, 2015)

La sangre es un dispersor de ultrasonidos pobre y los vasos sanguíneos individuales son casi invisibles para el ultrasonido. Para aumentar el contraste del grupo sanguíneo, se pueden inyectar microburbujas en el torrente sanguíneo. El ultrasonido de manera mucho más eficiente por microburbujas, que permiten un muy buen contraste en la imagen del eco. Las microburbujas disponibles comercialmente son pequeñas esferas (típicamente de 1 a 5 μm de diámetro) de gas encapsuladas en una cubierta biocompatible. Este tamaño es similar al de los glóbulos rojos, lo que les permite circular dentro del torrente sanguíneo. La frecuencia de resonancia está directamente relacionada con el tamaño de las burbujas (1-10 μm de diámetro) (Jean Michel & Bouakaz, 2015)

Las microburbujas también se utilizan ampliamente para la terapia y pueden mejorar la terapia de ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU). Las burbujas aumentan la absorción de calor por el tejido y pueden reducir el tiempo necesario para un procedimiento terapéutico de ultrasonido. Son adecuadamente estables durante periodos de tiempo de aproximadamente 15 minutos después de su inyección.

Un enfoque novedoso es el uso de agentes líquidos en lugar de burbujas de gas. El ultrasonido se puede usar para hacer una transición de fase de estas gotas de líquido en burbujas de gas; un proceso conocido como vaporización de gotas acústicas (ADV). Las gotas se comprimen de un perfluorocarbono volátil (pfc), como perfluoropentano (ppf, punto de ebullición 29°C). Una emulsión de PFP no se vaporiza espontáneamente cuando se inyecta in vivo a 37°C. Sin embargo, después de la exposición al ultrasonido por encima de ciertas amplitudes de presión acústica, la PFP dentro de la emulsión se vaporiza. (Jean Michel & Bouakaz, 2015)

7.5.1 Dinámica de las burbujas

Dinámica de una burbuja de gas:

Las oscilaciones de una burbuja de gas están dadas por la ecuación de Reyleigh-Plesset:

$$\ddot{R}R + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{\Delta P}{\rho} \quad (1)$$

Dónde:

- R= Radio de la burbuja
- \dot{R} = Velocidad de la burbuja
- \ddot{R} = aceleración
- ρ = densidad del liquido

$$\Delta P = P_L(R) - P_\infty \quad (2)$$

Diferencia de presión entre el líquido en la burbuja $P_L(R)$ y la presión infinita externa lejos de la burbuja P_∞ esta ultimada dada por:

$$P_\infty = P(t) + P_0 \quad (3)$$

Donde P_0 = presión ambiental; $P(t)$ forzamiento acústico.

La presión interfacial suplente en el líquido de la burbuja consiste en la presión de Laplace= $2\delta/R_0$, presión viscosa= $4\mu\dot{R}/R$ y la presión del gas (P_g)

Si se desprecia la presión del vapor del líquido, la presión del gas en la burbuja es en función del radio de la burbuja (R) y puede escribirse por la relación del gas ideal:

$$P_g V^\gamma = \text{cte.} \quad (4)$$

Dónde: γ = constante politrópica

$$V \sim R^3 = \text{volumen de la burbuja}$$

Si se desprecia la difusión de gas entonces, el número total de moléculas en la burbuja es constante. En equilibrio la presión en la burbuja se comporta como la ecuación 4.

$$P_{eq} = P_0 + \frac{2\delta}{R_0} \quad (5)$$

$P_0 =$ Presión ambiental

$\delta =$ Área de tensión

$R_0 =$ Radio de equilibrio de la burbuja

En combinación con la ley ideal de los gases, la dependencia de la presión de gas es en función del radio de la burbuja. (Ecuación 5)

$$P_g = \left[P_0 + \frac{2\delta}{R_0} \right] \left[\frac{R_0}{r} \right]^{3\gamma} \quad (6)$$

Reemplazando lo anterior en la ecuación 2.

$$\Delta P = \left[P_0 + \frac{2\delta}{R_0} \right] \left[\frac{R_0}{r} \right]^{3\gamma} - P_0 - \frac{2\delta}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - p(t) \quad (7)$$

Llevando la ecuación 7 a la ecuación 1, se escribirá como:

$$\rho \left[\ddot{R}R + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right] = \left[P_0 + \frac{2\delta}{R_0} \right] \left[\frac{R_0}{r} \right]^{3\gamma} - P_0 - \frac{2\delta}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - p(t) \quad (8)$$

Las microburbujas en los agentes de contraste de ultrasonido se pueden encapsular con un recubrimiento de fosolípidos, proteínas o polímeros evitando amortiguación viscosa.

Linealización: La presión acústica típicamente tiene la forma de oscilación senoidal, ecuación 9.

$$P(t) = PA \sin(\omega t) \quad (9)$$

PA= Amplitud de presión de conducción

W= Presión de conducción de fuerza angular

Con amplitudes de oscilación relativamente pequeñas la ecuación 1 puede ser linealizada; en términos lineales se expresa el radio de la burbuja como:

$$R = R_0(1 + x) \quad (10)$$

Sustituyendo la ecuación 10 en la ecuación 1 y manteniendo solo términos de primer orden:

$$\ddot{X} + 2\beta\dot{X} + \omega_0^2 X = \frac{P_A}{\rho R_0^2} \sin wt \quad (11)$$

Donde: $\omega_0 =$ Frecuencia propia de las oscilaciones de burbujas:

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{\rho R_0^2} \left[3\gamma \left(P_0 + \frac{2\delta}{R_0} \right) - \frac{2\delta}{R_0} \right]} \quad (12)$$

$\beta =$ amortiguación debido a viscosidad

$$\beta = \frac{2\mu}{\rho R_0^2}$$

La solución de 11 es:

$$x(t) = \underbrace{x_t e^{-\beta t} \cos(w_1 t)}_1 + \underbrace{x_s \cos(wt + \emptyset)}_2 \quad (13)$$

$\emptyset =$ cambio de fase entre los dos términos:

$$\emptyset = \tan^{-1} \left\{ \frac{\omega_0^2 - \omega}{2\beta\omega} \right\} \quad (14)$$

1. Es la solución transitoria, su amplitud se amortigua en el tiempo cuando $x_t e^{-\beta t}$, donde x_t es la amplitud de oscilaciones transitorias en el tiempo $t_0 = 0$. No solo la viscosidad del agua puede contribuir a la amortiguación sino también a la radiación secundaria acústica
2. Es la solución de estado estable, la amplitud de la respuesta de estado estable depende de la frecuencia de conducción, ecuación 15.

$$X_s = \frac{P_A}{\rho R_0^2} \frac{1}{\sqrt{(\omega_0^2 - \omega^2)^2 + 4\omega^2\beta^2}} \quad (15)$$

La frecuencia de resonancia del sistema corresponde a la máxima amplitud de la solución de estado estable (X_s), X_s es la máxima cuando el denominador está en lo mínimo, por tanto la frecuencia se relaciona con la frecuencia propia, ecuación 16

$$W_{res} = \sqrt{\omega_0^2 - 2\beta^2} \quad (16)$$

Cuanto menor es la amortiguación (β) más cerca está la frecuencia de resonancia y frecuencia interna de las oscilaciones de burbujas. (Jean Michel & Bouakaz, 2015)

8. DISCUSIÓN

En el libro “Lymphedema” se pudo conocer la formación y composición linfática que junto con el valor de la densidad encontrada en el libro , fue útil para caracterizar física y bioquímicamente la linfa, estos datos y lo encontrado sobre desdoblamiento molecular con ultrasonido demuestran que la implementación de un sistema de frecuencia de resonancia es posiblemente aplicable al edema de linfa reduciendo significativamente la invasividad y tiempos de recuperación de los tratamientos actuales.

El análisis realizado al modelo matemático, demostró que la densidad linfática es un factor fundamental para conocer la frecuencia de resonancia de la misma, además se observó que el método ultrasónico mediante burbujas de gas puede ser optimizado y menos invasivo reduciendo el modelo matemático, es decir, identificando la manera de eximir los factores en los que incide las características de la burbuja de gas.

Las características observadas en el experimento encontrado acerca de la autogeneración basado en seda y partículas ferroeléctricas indican que puede formar parte de un sistema de alimentación para el generador de frecuencia en el prototipo textil, para la síntesis de este experimento se realizaron las consultas pertinentes de cada material en diversos almacenes de químicos, se notó que algunos nitratos necesarios para partículas ferroeléctricas como “BNKT”, son de difícil acceso en nuestro país, principalmente por ser de uso militar.

El método usado para la recolección de información, aportó las características necesarias para el sistema planteado y permitió verificar que tecnología similar ya está siendo estudiada, uno de los problemas que se presentó durante la investigación fue la falta de actualización de algunos temas, pero a través de referencias, nombres de autores y grupos de investigación se logró encontrar una conexión entre las diferentes investigaciones por medio de los enlaces multidisciplinares que se desarrollan en cada proyecto, como con la investigación del doctor Charles L. Whitte y la posterior documentación sobre la composición proteínica realizada por Laura Satambrogio

9. CONCLUSIONES

Para recolectar información en cualquier investigación es adecuado buscar fuentes de primer cuartil (Q1) y con una antelación menor a 5 años, de no existir información de estas características se recomienda navegar entre referencias para encontrar fuentes relevantes y que tratan a profundidad temas determinados.

La seda usada en autogeneradores como material piezoeléctrico, aumentando sus propiedades con partículas de las mismas características, junto con su biocompatibilidad tiene potencial como alternativa fuente de alimentación para posibles dispositivos médicos, reduciendo significativamente el tamaño y el uso de energías no renovables.

El uso de materiales ferroeléctricos sin plomo, por sí solos, brindan una posibilidad de generadores implantables para marcapasos, prótesis o dispositivos que requieran alimentación externa.

En Colombia la síntesis de materiales ferroeléctricos que requieran algún tipo de nitrato, por lo general exclusivamente de uso militar, genera dificultades en el desarrollo de investigaciones en el ámbito científico.

El concepto de frecuencia de resonancia, aplicada a la Ingeniería Biomédica requiere investigaciones de alta complejidad, especialmente aplicada al edema de fluidos corporales, basada en últimos avances en física médica, como ultrasonido aplicado a tejidos (histotripcia), así como las factibles y posibles aplicaciones de la tecnología máser.

La histotripcia es un método útil y poco invasivo en el desdoblamiento de tejidos, con diversas aplicaciones en el área de salud, el perfeccionamiento de este método aplicado al edema linfático y con el uso de nanogeneradores podría reducir significativamente la invasividad de los tratamientos de esta patología.

La densidad de linfa es un parámetro que necesita ser actualizado mediante tecnologías modernas, ya que la densidad de sus lipoproteínas se encuentra en varias fuentes de información pero sin un referente importante. Este dato ayudaría al desarrollo de posteriores investigaciones en Linfología tanto en terapia como en diagnóstico.

Si la frecuencia de resonancia mecánica no es exacta, podría llegar a afectar tejidos y fluidos corporales, por ejemplo, la linfa tiene unas características muy similares al plasma sanguíneo lo cual podría desencadenar en un desdoblamiento celular no deseado.

Este proyecto queda sujeto a posteriores investigaciones y experimentos, para confirmar lo planteado durante el desarrollo.

10. REFERENCIAS

- Asociación colombiana de clínicas y hospitales. (2014). *Perfil Hospitalario. Instituciones afiliadas a ACHC*. Bogotá.
- Campisi, C., Campisi, C. C., & Boccardo, F. (2018). Lymphatic-Venous Derivative and Reconstructive Microsurgery. En S. Rockson, J. Bergan, & L. Byung-Boong, *Lymphedema* (págs. 599-617). Cham, Switzerland. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_47
- Chen, Y., Qu, B., Mei, D., Chen, L., Li, Q., & Wang, T. (2012). Synthesis of ZnSnO₃ Mesocrystals from Regular Cube-like to Sheet-like Sheet-like Structures and Their Comparative Electrochemical Properties in Li-ion Batteries. *Journal of materials Chemistry*. doi:10.1039/b000000x
- Cooney, T. E. (1995). Bactericidal Activity of Copper and Noncopper Paints. *INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY*.
- DiSipio, T., Rye, S., Newman, B., & Hayes, S. (2013). Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. En *The Lancet Oncology volume 14* (págs. 500-515). doi:10.1016/S1470-2045(13)70076-7
- FERNÁNDEZ PERDOMO, C., RIVERA FIGUEROA, E., & RODRIGUEZ PAEZ, J. (2008). BaTiO₃ OBTAINED BY COPRECIPITATION METHOD.
- Gabbay, J., Borkow, G., Mishal, J., Magen, E., & Zatcoff, R. (s.f.). Copper Oxide Impregnated Textiles with Potent Biocidal Activities. *Journal of Industrial Textiles*.
- Geng, B., Fang, C., Zhan, F., & Yu, N. (2008). Synthesis of Polyhedral ZnSnO₃ Microcrystals with Controlled Exposed Facets and Their Selective Gas-Sensing Properties. *Wiley Online Library*. doi:10.1002/sml.200701177
- Gloviczki, P., & Huang, Y. (2018). Surgical Treatment-Reconstructive Surgery General Overview. En J. Bergan, S. Rockson, & L. Byung-Boong, *Lymphedema* (págs. 571-588). Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_45
- Haertling, G. (1999). Ferroelectric Ceramics: History and Technology. *Wiley Online Library*, 797-818. doi:10.1111/j.1151-2916.1999.tb01840.x
- HOSTYNEK, J. J., & MAIBACH, H. I. (2004). Copper Hypersensitivity: Dermatologic Aspects—An Overview. *UCSF School of Medicine*.
- Jean Michel, E., & Bouakaz, A. (2015). *Therapeutic Ultrasound*. Switzerland.
- Khandpur, R. S. (2003). *Biomedical Instrumentation*. Nueva Delhi: Mac Graw Hill .
- Khokhlova, V., Fowlkes, B., Roberts, W., Schade, G., Xu, Z., Khokhlova, T., . . . Cain, C. (2015). Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: Towards clinical applications. *International journal of hyperthermia*. doi:10.3109/02656736.2015.1007538
- Lee, S. Y., Ahn, C. W., Ullah, A., Seog, J., Kim, S., & Bae, S. H. (2011). Effect of Mn substitution on ferroelectric and leakage current characteristics of lead-free thin films. *ELSEVIER*. doi:10.1016/j.cap.2011.03.050
- NamKima, K., Chuna, J., & Chaeb, S. (2015). Silk fibroin-based bio degradable piezo electric composite nanogenerators using lead-free. En *nan energy* (págs. 87-94). ELSEVIER. doi:10.1016/j.nanoen.2015.01.004

- Ohhashi, T., Mizuno, R., Ikomi, F., & Kawai, Y. (2005). Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system. En S. Enna, *Pharmacology & Therapeutics* (págs. 165-188). ELSEVIER. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.10.009
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (18 de Febrero de 2018). *Filariasis linfática*. Obtenido de ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>
- Paek, L., Baylan, J., Becker, C., & Nguyen, D. (2018). Vascularized Lymph Node Transfer for the Treatment of Lymphedema. En S. Rockson, B. John, & L. Byung-Boong, *Lymphedema* (págs. 637-652). Cham, Switzerland. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_50
- Park, K.-I., Lee, M., Liu, Y., Moon, S., Hwang, G.-T., Zhu, G., . . . Lin Wang, Z. a. (2012). Flexible Nanocomposite Generator Made of BaTiO₃. *Wiley online library*.
- Park, K.-I., Lee, M., Liu, Y., Moon, S., Hwang, G.-T., Zhu, G., . . . Lin Wang, Z. a. (s.f.). Flexible Nanocomposite Generator Made of BaTiO₃.
- Rusznayák, I., Földi, M., & Szabó, G. (1967). *Lymphatics and Lymph Circulation Physiology and Pathology*. Elsevier.
- Sapountzis, S., Singhal, D., Rashid, A., Ciudad, P., Meo, D., & Chen, H.-C. (2014). Lymph Node Flap Based on the Right Transverse Cervical Artery as a Donor Site for Lymph Node Transfer. En *Annals of plastic surgery* (págs. 398-401). Taiwan: Wolsters Kluwer. doi:10.1097/SAP.0b013e31827fb39e
- Satambrogio, L. (2018). Lymph Formation and composition. En J. Bergan, S. Rockson, & L. Byung-Boong, *Lymphedema* (págs. 139-152). Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_11
- Siegel, R. L., D., M., & Jemal, A. (4 de Enero de 2018). Cancer Statistics, 2018. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*. doi:10.3322/caac.21442.
- Szuba, A. (2018). General Guidelines. En L. Byung-Boong, S. Rockson, & J. Bergan, *Lymphedema* (págs. 253-256). Cham, Switzerland. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_21
- Tangcharoen, T., Kongmark, C., & Pecharapa, W. (2015). Synchrotron X-ray absorption spectroscopy study of the local atomic structures and cation ordering in perovskite- and spinel-type zinc stannate synthesized by co-precipitation method. *ELSIVIER*. doi:10.1016/j.molstruc.2015.08.062
- THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY Consensus Document. (2016). THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPHEDEMA: 2016 CONSENSUS DOCUMENT., (págs. 170-184).
- Tortora, J. G., & Derrickson, B. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana.
- Witte, C. L., & Witte Marlys H. (1995). Disorders of lymph flow. En L. L. Fajardo, *Current Topics in Medicine*. Arizona, EEUU. doi:10.1016/S1076-6332(05)80193-X
- Won Ahn, C., Sik Won, S., Ullah, A., Young Lee, S., Dae Lee, S., Hye Lee, J., . . . Won Kim, I. (2011). Large piezoresponse of lead-free Bi_{0.5}(Na_{0.85}K_{0.15})_{0.5}TiO₃ thin film. *Elsiver*. doi:10.1016/j.cap.2011.12.005
- Young Lee, K., Kim, D., Lee, J.-H., Yun Kim, T., Kumar Gupta, M., & Kim, S.-W. (2013). Unidirectional High-Power Generation via Stress-Induced Dipole Alignment from ZnSnO₃ Nanocubes/Polymer. *Wiley online library*. doi:10.1002/adfm.201301379

- Yucel, T., Cebe, P., & Kaplan, D. L. (2011). Structural Origins of Silk Piezoelectricity. *wiley online library*.
- Zou, L., Liu, F.-h., Shen, P.-p., & Hu, Y. (3 de Febrero de 2018). The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer, Springer Japan*, 309-314. doi:10.1007/s12282-018-0830-3