

Informe final publicable de proyecto

Elastografía para la evaluación clínica de tejidos anisotrópicos y visco-elásticos

Código de proyecto ANII: FMV_1_2019_1_155527

29/12/2023

BRUM NUÑEZ, Javier (Responsable Técnico - Científico)
ARRUTI, agustin (Co-Responsable Técnico-Científico)
GENNISSON, Jean Luc (Investigador)
GRINSPAN, Gustavo (Investigador)
BENECH GULLA, Nicolás (Investigador)
BUDELLI DI PAOLA, Eliana (Investigador)
GARAU ALVAREZ, Mariela (Investigador)
MATTIOZZI D'ARCANGELO, Andrea Mercedes (Investigador)
NEGREIRA CASARES, Carlos Alther (Investigador)
RIAÑO REGUEIRA, Vanessa (Investigador)
SERVENTE LUQUETTI, Liliana (Investigador)
TAVITIÁN, Andrea (Investigador)

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE CIENCIAS (Institución Proponente) \\
LABORATORIO BIOMAPS, UNIVERSIDAD DE PARIS SACLAY \\ MONTEVIDEO CITY TORQUE \\
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE INGENIERÍA \\
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA \\ UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA
\\ UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA \\
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE CIENCIAS

Resumen del proyecto

La elastografía es una nueva modalidad de imagenología médica que mide de forma no invasiva la rigidez de tejidos blandos pudiendo aportar nueva información para la valoración del músculo. La elastografía consiste en la generación de una onda de cizalla para a partir de su propagación medir la elasticidad del tejido. Si bien actualmente varios ecógrafos comerciales cuentan con elastografía, su aplicación al sistema músculo-esquelético se encuentra limitada por las hipótesis del problema: los músculos son anisotrópicos y visco-elásticos. Este proyecto básico-clínico tuvo como objetivo general extender los límites de aplicabilidad de la elastografía y dar un primer paso hacia la introducción de la misma en la clínica nacional, ya que su uso es incipiente en Uruguay. Particularmente se propuso una nueva forma de medida de la atenuación de la onda de cizalla en músculo, estando la atenuación íntimamente relacionada con la viscosidad del tejido. Además se trabajó sobre un nuevo tipo de secuencia ultrasónica mediante la cual fue posible medir el factor de anisotropía del músculo tanto en módulo de cizalla como en módulo de Young. En cuanto a la aplicación clínica, se desarrolló un protocolo de medida confiable para elastografía en miembros inferiores para los músculos bíceps femoral y recto anterior del cuádriceps (Tesis de Maestría Vera De Mora). También se desarrolló un prototipo de Elastografía por Onda de Superficie y su correspondiente protocolo para uso clínico (Tesis Doctorado Gustavo Grinspan), validándose su uso en músculos de miembros inferiores. Para llevar adelante el proyecto se adquirió un ecógrafo, único en el país, modelo Aixplorer V12 (SuperSonic Imagine) referencia en elastografía MSK. Los resultados científicos incorporando nuevos parámetros a la elastografía y protocolización, el equipamiento adquirido y la formación de recursos humanos especializados son los principales aportes de este proyecto, consolidando esta línea de trabajo interdisciplinar.

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Físicas / Óptica, Acústica / Elastografía

Palabras clave: elastografía por onda de cizalla / lesión deportiva / músculo esquelético /

Introducción

La elastografía es una nueva modalidad de imagenología médica que mide de forma no invasiva la rigidez de tejidos blandos pudiendo aportar nueva información para la valoración del músculo. La elastografía puede ser por compresión ("strain") o por ondas de cizalla SWE (Shear Wave Elastography) [1]. En elastografía por compresión, la sonda ultrasónica presiona al tejido, obteniéndose una imagen de deformaciones que permite "visualizar" la rigidez del tejido suponiendo que el tejido duro se deformará menos que el blando. Esta técnica no estima cuantitativamente la rigidez del tejido, ya que no mide las tensiones a las que está sometido el medio. Para superar esta limitación se desarrolló la SWE que se apoya en la generación de una onda de cizalla y la medida de su velocidad de propagación. Asumiendo que el tejido es elástico, cuasi-incompresible e isotrópico, la velocidad de propagación de la onda de cizalla (c_T) se relaciona directamente con la rigidez del tejido dada por su módulo de Young (Y) como $Y = 3\rho c_T^2$, siendo ρ la densidad del tejido. Existen distintas maneras de generar las ondas; en elastografía transitoria (Fibroskan) se utiliza un vibrador mecánico obteniéndose como resultado un valor promedio de rigidez. En los ecógrafos comerciales que cuentan con SWE (ver [1],[2]) se utiliza la presión de radiación del ultrasonido, obteniéndose una imagen bidimensional de rigidez del tejido.

La SWE se aplicó con éxito en hígado y mama; tejidos que aproximadamente cumplen con los supuestos anteriormente mencionados [3]. Sin embargo, su aplicación al sistema músculo-esquelético (MSK) se encuentra en parte limitada por las hipótesis del problema: los músculos son anisotrópicos y visco-elásticos. En tejidos anisotrópicos la velocidad de propagación de la onda dependerá de su polarización y dirección de propagación respecto a las fibras musculares [4]. Por este motivo la elastografía se ha utilizado en músculos de estructura sencilla (i.e. isotrópicamente transversos), colocándose el transductor ultrasónico paralelo a las fibras musculares porque en esa configuración la rigidez del músculo mediante SWE se relaciona linealmente con su módulo de Young [5]. En estos casos la elastografía ha demostrado ser una de las modalidades de imagenología más promisorias para el MSK [6]-[9], habiéndose aplicado a diferentes músculos [10] mostrando una buena confiabilidad y repetitividad [10],[11]. Diferentes estudios han mostrado el alcance de la SWE para medir la rigidez muscular en condiciones de reposo [12], durante contracciones activas [13],[14] y también involuntarias [15]. Otros estudios evaluaron la rigidez muscular mediante SWE frente a patologías como pueden ser el síndrome de Duchenne [16], espasticidad o miopatías del tipo GNE [17]. Por su parte, los estudios referentes a la aplicación de SWE a lesiones deportivas siguen siendo muy limitados. Lacourpaille y colaboradores [18],[19] evidenciaron un aumento en la rigidez del bíceps braquial, recto femoral y vastos laterales luego de ejercicio causante de daño muscular, previo a

la aparición de edema. Hug y colaboradores utilizaron SWE para mostrar que el vendaje neuromuscular reduce las tensiones a las cuales está sometido el músculo [20]. Por otra parte existen métodos de elastografía para MSK y tendón que no utilizan ultrasonido [21]-[24]. Estos métodos, usualmente de bajo costo y portátiles, son una alternativa a la SWE aunque su uso aún no ha sido completamente validado.

El primer grupo a nivel regional en trabajar en elastografía fue el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) de la Facultad de Ciencias (tesis N. Benech dirigida por C. Negreira) [25]. A partir de varios proyectos y tesis el LAU realizó múltiples aportes básicos [26]-[29] y aplicados [30]-[32] a la SWE, posicionándose como referencia regional en elastografía. En los trabajos de Brum y colaboradores [33],[34] la SWE fue adaptada e interpretada para la evaluación mecánica del tendón de Aquiles y patologías asociadas [35]. Por otra parte, Budelli y colaboradores incorporaron la medida de viscosidad a la SWE para medios isotrópicos como hígado [36]. Proponiendo una corrección por difracción se midió correctamente la atenuación de la onda de cizalla, deduciendo la viscosidad del tejido sin necesidad de modelo reológico. Sin embargo, en tejidos anisotrópicos el uso de dicha aproximación necesita de más estudios que la validen. Finalmente Benech y colaboradores desarrollaron y patentaron la Elastografía por Ondas de Superficie (EOS) [24]. En EOS una onda es generada mecánicamente sobre la superficie del músculo mientras que se registra su propagación utilizando sensores de vibración dispuestos linealmente [24]. Finalmente se estima la velocidad de propagación de la onda de superficie cuyo valor se relaciona con la rigidez del tejido [26]. La EOS es de bajo costo y portátil presentándose como una alternativa interesante a la SWE. Actualmente se aplica exitosamente en la industria cárnica y fue utilizada también con éxito en bíceps braquial, no habiendo sido validado su uso para músculos de miembros inferiores.

A nivel nacional el uso clínico de la elastografía es muy reciente. En el año 2013, el Departamento Clínico de Imagenología del Hospital de Clínicas (DCI) hizo uso de la elastografía por compresión para estudio de nódulos tiroideos durante tres meses que contó con la licencia del software. Otros centros que cuentan con esta tecnología son el Hospital de Las Piedras y Hospital de Salto aplicándola en mama para la determinación de lesiones dudosas categoría BIRADS 3. A partir de 2014, se utiliza el Fibroscan para diagnóstico de patologías hepáticas, financiado inicialmente por ANII junto con el Hospital Militar y el Hospital Pasteur. La Asociación Española también cuenta con un equipo similar. En 2018 mediante recursos propios, el DCI adquiere un ecógrafo de alta gama que permite realizar SWE con sonda convexa y por lo tanto en aplicaciones a nivel hepático. Es así que se comienza a colaborar en elastografía aplicada al hígado a través de la co-dirección entre el Dr. Brum y la Dra. Servente de estudiantes de 6to de Medicina cuya monografía fue premiada entre las mejores del curso [37]. Finalmente, en el trabajo de Avondet y colaboradores [38] se aplica la SWE en hígado por primera vez a nivel nacional. Esta colaboración entre el LAU y el DCI es el punto de partida de este proyecto que propone estudiar la aplicabilidad de la SWE a MSK.

En este contexto, el objetivo general de este proyecto fue extender los límites de aplicabilidad de la elastografía con énfasis en el diagnóstico clínico de patologías MSK y prevención de lesiones en futbolistas. En particular nos enfocamos en bíceps femoral, recto anterior del cuádriceps, aductor largo y gastrocnemio medial que son los músculos que comúnmente se lesionan en fútbol. La elastografía ha sido aplicada en músculos de estructura sencilla. Sin embargo, los músculos de interés en este estudio presentan estructuras más complejas pudiendo ser uni-penados, bi-penados o su estructura depender de la posición dentro del músculo. Además, ningún equipo comercial toma en cuenta el comportamiento visco-elástico o la anisotropía del músculo. Como consecuencia, los parámetros comerciales utilizados en SWE para evaluar el estado del músculo pueden no ser apropiados, necesitando modelos físicos que permitan interpretar la propagación de ondas y valorar la incorporación de nuevos parámetros (viscosidad o anisotropía) en estos músculos complejos.

A partir de este proyecto se dio un primer paso para incorporar la elastografía a la rutina asistencial para MSK. Específicamente, este proyecto contribuyó al conocimiento de aspectos biomecánicos de los grupos musculares frecuentemente lesionados en actividades deportivas mediante la obtención de parámetros relevantes (rigidez, viscosidad y anisotropía). Luego de establecidas estas características (que dependen entre otros factores de la disposición anatómica de las fibras y la condición fisiológica del músculo) se desarrolló un protocolo estandarizado de SWE para valoración de cada músculo o grupo muscular lo que permitió evaluar la reproductibilidad de la técnica. De esta manera se avanzó para incorporar esta herramienta al seguimiento y diagnóstico MSK.

Por último, este proyecto planteó desarrollar y validar un prototipo de EOS para uso clínico, método patentado en el LAU. Al inicio del proyecto el método se componía de un equipo apto para la realización de medidas in vivo en condiciones de laboratorio, pero que no había sido testeado en condiciones clínicas. De ahí la necesidad de desarrollar y validar una

versión del método, que cumpla los requisitos para su uso en tales condiciones. Al igual que con SWE, se elaboró un protocolo para su utilización y se correlacionaron los hallazgos de EOS con SWE validando de esta manera la técnica lográndose un dispositivo portátil y de bajo costo comparado con la SWE. Esto resulta en un producto de potencial impacto ya que es accesible por cualquier servicio asistencial, clínica de rehabilitación, club o institución deportiva, pudiendo ser trasladado a cualquier campo deportivo en caso de ser necesario.

Metodología/diseño del estudio

Para llevar adelante el proyecto es importante destacar que se contó con un ecógrafo de alta gama con SWE, modelo Aixplorer V12 con tres sondas lineales de la compañía francesa SuperSonic Imagine vendido por la Universidad Paris-Saclay. Este ecógrafo, único en el país, fue adquirido de manera excepcional con la totalidad de los fondos del proyecto y con apoyo del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias y de la propia Facultad. Es de destacar la importancia de este equipamiento considerado la referencia mundial para SWE, particularmente en aplicaciones MSK. La adquisición de un equipo de este calibre, no sólo fue extremadamente beneficioso para el grupo de investigación y el proyecto, sino que además motivó nuevas aplicaciones en elastografía.

El enfoque para abordar este proyecto fue básico-clínico, dividiéndose la metodología de investigación en tres ejes principales: 1) modelado físico de ondas de cizalla/superficie e incorporación de nuevos parámetros para SWE, 2) elaboración y evaluación de un protocolo clínico de SWE para músculos de miembros inferiores y 3) adaptación y validación de un sistema EOS para los músculos de interés. A continuación, una breve descripción de la metodología adoptada en cada uno de estos puntos.

1) Modelado físico e incorporación de nuevos parámetros para SWE

Para el modelado físico de la propagación de ondas cizalla/superficie y la incorporación de nuevos parámetros en SWE utilizamos el enfoque estándar en física para abordar este tipo de problemas. Esto involucró el desarrollo de modelos físico-matemáticos, simulación numérica, medidas en fantasmas que simulan las propiedades de los músculos de interés, experimentos ex-vivo y en voluntarios sanos. Específicamente nos centramos en la anisotropía y la viscosidad.

1a) Incorporación de la anisotropía a la medida SWE

Para esto se consideró al músculo como un sólido blando, cuasi-incompresible, elástico y transversalmente isotrópico. Se consideró el caso en que tanto la dirección de propagación (dada por el vector de onda k) como la polarización de la onda forman un determinado ángulo θ con las fibras (Figura 1), extendiendo los modelos habitualmente utilizados para MSK [39]. Esta situación corresponde a la de un músculo uni-penado como el gastrocnemio medial. Resolviendo la ecuación de ondas para este caso se obtiene la siguiente relación entre la velocidad de propagación de la onda v_l , el ángulo θ y los módulos elásticos [39]:

Ecuación 1

Particularmente, se observa que la velocidad es proporcional al módulo de corte longitudinal (μ_L) cuando el ángulo entre las fibras y el vector de onda es nulo. Para cualquier otro ángulo, es necesario conocer los módulos de corte longitudinales (μ_L) y transversales (μ_T), así como el cociente entre los módulos de Young paralelos (E_p) y perpendiculares (E_t) a las fibras. De la ecuación 1 se deduce que, midiendo la velocidad en función del ángulo, se podría estimar el cociente entre módulos de Young y el módulo de cizalla perpendicular a las fibras a partir de un ajuste a los datos experimentales. Este enfoque ha sido adoptado por otros grupos de investigación utilizando sondas matriciales y adquisiciones volumétricas [39]. Sin embargo, esto no es posible con una sonda lineal utilizada habitualmente en la clínica. Recientemente el grupo dirigido por el Dr. Gennisson del laboratorio BioMaps de la Universidad de París Saclay (Francia) implementó la realización de haces ultrasónicos inclinados, lo que permite generar ondas de cizalla para distintos ángulos θ . Midiendo la velocidad de propagación para distintos ángulos fue posible estimar los distintos módulos ajustando la Ecuación 1 a los datos experimentales. Se realizaron experimentos en fantasmas para validar la técnica. Luego, los módulos de corte y el factor de anisotropía se compararon con los obtenidos en experimentos de tracción en seis muestras de músculo iliopsoas de cerdo. Finalmente, la técnica se aplicó in vivo sobre bíceps braquial y el gastrocnemio medial en estiramiento y contracción.

1b) Medida de la viscosidad

Para estimar la viscosidad del músculo se midió el decaimiento con la distancia de la amplitud de la onda de cizalla (i.e. atenuación). Para esto fue necesario corregir los efectos de difracción inducidos por la fuente de ondas de cizalla. En trabajos previos realizados por parte del equipo de investigación [35] se demostró la validez de una corrección de onda cilíndrica para SWE en medios isotrópicos. Para medios transversalmente isotrópicos, en su tesis de Doctorado, Budelli demostró que bajo esta aproximación se comete un error del 15% para factores de anisotropía menores a 1.6, por lo tanto, es necesario desarrollar modelos más completos. Con el fin de encontrar una corrección por difracción en medios visco-elásticos y anisotrópicos se simuló la propagación de ondas utilizando funciones de Green [40], [41]. Este enfoque asume un medio semi-infinito, homogéneo, viscoelástico y transversalmente isotrópico. Esta simulación tiene como parámetros de entrada los coeficientes viscoelásticos normalizados por lo que se ajustan las velocidades y viscosidades del medio para simular la propagación correspondiente. El campo de desplazamientos generado por la presión de radiación ultrasónica (fuente de ondas de cizalla en SWE) se calcula considerando en cada punto la sumatoria del efecto de fuentes puntuales que componen el campo de presión utilizado. Paralelamente al desarrollo de la simulación y siguiendo el mismo razonamiento que en [36], se modeló la fuente de SWE cómo una línea infinita y se encontró una solución para la propagación de las ondas de cizalla bajo esa aproximación en el caso de un medio puramente elástico y transversalmente isotrópico. Se encontró que bajo esas condiciones la caída de la amplitud con la distancia en la dirección perpendicular y paralela a las fibras tiene un factor de corrección de $1/x^{-0.5}$. Es decir, que en el caso de un medio visco-elástico, la caída de amplitud por debajo de ese factor es debido a la viscosidad. El uso de este modelo se validó mediante simulación numérica y experimentalmente comparando la atenuación obtenida mediante SWE con la medida utilizando una placa plana como fuente de ondas de cizalla, es decir no hay difracción. Estos experimentos se realizaron en una muestra de carne tipo "peceto" utilizando el Aixplorer para SWE y el ecógrafo ultrarrápido Verasonics para la placa.

2) elaboración y evaluación de un protocolo clínico de SWE

La elaboración y evaluación de un protocolo para SWE en miembros inferiores fue el tema central de la Maestría Pro.In.Bio de la Vera De Mora codirigida por los investigadores Brum y Arruti. El protocolo desarrollado fue probado en voluntarios sanos y luego utilizado para evaluar la aplicabilidad de SWE en la detección de lesiones MSK siguiendo una población de futbolistas. Para la elaboración del protocolo se tuvieron en cuenta los sitios más frecuentes de lesiones musculares para cada uno de los músculos seleccionados: bíceps femoral, recto anterior del cuádriceps, aductor largo y gastrocnemio medial. Cada músculo se dividió en tercios y dentro de cada tercio se aplicó la SWE en distintas secciones del músculo con la sonda paralela (longitudinal) y perpendicular (transversal) a las fibras musculares. Se utilizó una región de interés (ROI) de 10 mm de diámetro para la medida del SWE. El protocolo incluyó la posición general del paciente, los segmentos anatómicos a ser medidos, el posicionamiento de la sonda y la ROI con respecto distintos repere anatómicos, así como el número de mediciones a realizar (inicialmente 10).

En una primera etapa se probó el protocolo en cuatro voluntarios por tres examinadores con distinto nivel de experiencia. La conclusión del estudio piloto fue que si bien el protocolo era muy completo, su duración fue excesiva (entre dos y tres horas dependiendo del examinador). Esto introdujo problemas en la medición por fatiga del voluntario. Por otra parte, con miras al seguimiento de una población de futbolistas es imposible considerar una sesión de medidas de esa duración. Además, se evidenció la dificultad de aplicar SWE a músculos profundos, como el abductor largo. Como resultado se ajustó el protocolo en lo que respecta a cantidad, localización de medidas, principalmente buscando reducir la duración del mismo. Se descartó medir en el abductor largo por su profundidad y en el gastrocnemio medial porque su lesión es menos frecuente en relación al bíceps femoral y recto anterior. Por último, se redujo el número de medidas de diez a seis, ya que la repetitividad intra-observador resultó ser buena. En la Tabla I se resumen las secciones musculares a ser evaluadas en la versión final del protocolo.

Para evaluar la repetitividad de las medidas y la dependencia del protocolo con el examinador se realizaron medidas en 15 voluntarios sanos (edad entre 18 y 40 años, IMC < 25) por dos examinadores de distinto nivel de experiencia en ecografía MSK. Se realizaron 6 medidas sobre cada una de las porciones musculares. Como medida SWE de los músculos se calculó la media para cada voluntario y sector muscular. Se evaluó la confiabilidad intra-sesión utilizando el coeficiente de variación (CV) y el error estándar de la media (SEM). Para la concordancia entre observadores, el primer paso fue calcular la correlación. Para eso se trabajó con el promedio obtenido (de las 6 observaciones) por cada uno de los observadores en cada uno de los 22 sectores musculares, en cada uno de los 15 voluntarios (22x15 registros para cada observador). La concordancia entre observadores se evaluó utilizando el coeficiente de correlación intra-clase (ICC (2,1), acuerdo absoluto) y gráfico de Bland Altman.

Para el seguimiento de una población de deportistas se trabajó con 31 jugadores del plantel de tercera división del club Montevideo City Torque. Para facilitar el acceso a los futbolistas se trasladó el equipo Aixplorer al club. Las medidas se tomaron a lo largo del campeonato clausura 2022. Se dividió al plantel en dos mitades, cada mitad correspondiente a un examinador. Cada jugador fue medido una vez por mes.

3) Adaptación y validación de un sistema EOS para los músculos de interés

Los avances realizados en este punto forman parte del Doctorado PEDECIBA-Biología del MSc. Gustavo Grinspan dirigido por Benech. Lo primero que se hizo durante este proyecto fue mejorar el dispositivo EOS. Las modificaciones implementadas han tenido como objetivo principal superar ciertas limitaciones del dispositivo empleado en trabajos anteriores al proyecto (ver por ejemplo [42]). Concretamente, se cambió la fuente excitadora por una de pequeñas dimensiones, pero con potencia suficiente para mantener la relación señal ruido en el registro de la vibración de la superficie del tejido. Esto, junto con sensores del tipo micrófonos mini-electret, permiten un montaje superficial y compacto. Se diseñó un sistema sencillo que permite disponer todo el montaje directamente sobre la superficie del músculo bajo estudio utilizando parches autoadhesivos como los que se utilizan en electromiografía (Figura 2(a)). Esto evitó la necesidad de agarres externos, eliminando fuentes de ruido que afectaban las estimaciones de elasticidad. En una segunda etapa se sustituyeron los micrófonos mini-electret por sensores de contacto de PVDF, conocidos como bimorphs (Figura 2(b)). Las señales obtenidas con estos sensores son menos ruidosas que con los micrófonos mini-electret ya que se mejora el acoplamiento con el tejido. Con este montaje el error relativo de la medida, obtenida como el cociente entre el desvío standard y la velocidad, es en general inferior al 2.5%. El valor de velocidad se corrige debido a efectos de difracción de la fuente según [43]. En la Figura 2 se muestra la evolución del dispositivo EOS junto con un ejemplo de las señales adquiridas.

Con la adquisición del Aixplorer fue posible comparar los resultados de SWE y EOS. Medidas preliminares en esta dirección se realizaron con la versión de EOS para evaluación de terneza en carne y no con la versión descrita en el párrafo anterior, obteniéndose una buena correspondencia entre ambos métodos. Los resultados formaron parte del trabajo publicado por Benech et al. [44]. Una vez adaptado el dispositivo de EOS se procedió a comparar sus resultados con SWE en el tercio distal del bíceps femoral y recto anterior en la dirección paralela a las fibras. Dichas medidas se realizaron en 28 voluntarios sanos de entre los 20 y 50 años de edad. Para la medida SWE se utilizó el mismo protocolo descrito anteriormente. Para EOS se colocó el dispositivo en la misma posición que la sonda.

Resultados, análisis y discusión

1) Modelado físico e incorporación de nuevos parámetros para SWE

1a) Medida de la anisotropía

Los resultados en esta línea dieron lugar a dos artículos en revistas arbitradas (uno aceptado y otro bajo revisión) además de una presentación en un congreso internacional. Particularmente en el trabajo de Ngo y colaboradores se implementó la realización de haces ultrasónicos inclinados, lo que permitió generar ondas de cizalla para distintos ángulos θ . Ajustando la Ecuación 1 a los datos experimentales se obtuvieron los módulos de corte y el factor de anisotropía en fantasmas y en músculos iliopsoas de cerdo. Los resultados se compararon con los obtenidos en experimentos de tracción en seis muestras obtenidas del mismo músculo. Además, la técnica se aplicó in vivo en bíceps braquial y el gastrocnemio medial durante estiramiento y contracción. Los resultados obtenidos muestran un apartamiento relativo promedio del 10% para el factor de anisotropía ($X_e = E_p/E_t$) medido por SWE y el medido a partir de test de tracción. En cuanto a los valores obtenidos en bíceps braquial y gastrocnemio medial estos coinciden con los reportados por la literatura. En la Figura 3 tomada de [45] se muestran las imágenes ecográficas obtenidas en el gastrocnemio medial en función de porcentaje de contracción máxima voluntaria (MVC) donde claramente se observa el ángulo de penado de las fibras. En los paneles d)-f) de la misma figura se muestran los datos de velocidad en rojo junto con el ajuste de la velocidad de grupo derivada de la Ecuación 1 en azul. El trabajo en esta línea de investigación fue fundamental para la consolidación de una colaboración con el grupo dirigido por el Dr. Gennisson en estos temas.

1b) Medida de la viscosidad

La Figura 4(a) muestra los campos de desplazamientos simulados en función del tiempo para el caso anisotrópico e isotrópico. Se observa como la onda se propaga más rápidamente a lo largo de la dirección de las fibras (indicada por una flecha negra) resultando en un frente de ondas elíptico en comparación con el caso isotrópico en el que el frente de ondas es circular. En la Figura 4(b) se muestra la caída de la amplitud con la distancia para el caso anisotrópico puramente elástico que corresponde con la caída propuesta proporcional a $1/x^{-0.5}$, validando de esta forma la corrección propuesta. Finalmente, dicha aproximación fue validada experimentalmente comparando la atenuación obtenida mediante SWE con la medida utilizando una placa plana como fuente de ondas de cizalla, en este último caso no hay difracción. Para este último experimento se utilizó una muestra de carne tipo "peceto". Se obtuvo una diferencia de menos de 3% entre la atenuación y la obtenida por SWE corregida tanto para la dirección paralela como perpendicular a las fibras. Resultados preliminares de esta línea dieron lugar a dos presentaciones en congresos internacionales de referencia en el área. Actualmente nos encontramos redactando un artículo a ser enviado a una revista internacional arbitrada.

2) Elaboración y evaluación de un protocolo clínico de SWE

A partir del estudio llevado a cabo en voluntarios sanos se evaluó la repetitividad y reproducibilidad inter-observador de la medida SWE. Un valor de CV < 5% y SEM alejado del 1 se consideran buenos resultados. Del análisis de los datos de la Tabla II, se concluye que los valores de SEM y CV globales en relación a repetitividad son moderados a buenos (SEM_{medio} = 0.71, CV_{medio} = 4.9%). Los valores de SEM oscilaron entre 0.32 y 1.10 y los de CV fueron todos inferiores al 6.9% lo que indica buenos valores de repetitividad para las secciones de los dos músculos estudiados. Para el recto anterior estos valores de repetitividad son algo mejores (60% de los valores de CV menores a 5%), mientras que para bíceps femoral 50% de los valores de CV dan por debajo de 5%. Estos valores son comparables con los obtenidos por Lacourpaille y colaboradores así como Dubois y colaboradores [10],[46]. Si se analiza las diferentes secciones musculares se puede ver que para los cortes longitudinales se obtienen los mejores valores de repetitividad: tercio medio longitudinal del bíceps femoral, SEM 0.32 y CV 2.8%; Tercio medio medial longitudinal de recto anterior valores de SEM 0.45 y CV 3.5%. Esto podría deberse a la histo-arquitectura de esas regiones que se encuentran a un nivel más superficial y contiene menos espesor en tejido celular subcutáneo; están lejos de estructuras vasculo-nerviosas (en bíceps femoral, el tercio medio superficial longitudinal se encuentra lejos del nervio ciático mayor; en recto anterior el tercio medio medial longitudinal está lejos del pedículo vasculo-nervioso y su cara anterior no es tan convexa como en su mismo tercio, sector lateral).

En cuanto a la reproducibilidad de la medida se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ICC), para comparar ambos observadores. El ICC tiene en cuenta la variabilidad total, de los sujetos individuales y la de los observadores lo que puede minimizar errores. En la literatura el ICC es el más elegido [10],[47]-[49]. Si bien el valor del ICC general es bueno (media 0.821, intervalo de confianza al 95%: [0.774; 0.858]), la concordancia inter-observador es muy variable, dependiendo del sector muscular considerado y la posición respecto a las fibras musculares (Tabla III). Los valores para recto anterior oscilan entre 0.500 y 0.862 mientras que para bíceps los valores son más variables, con algunos resultados malos; por ejemplo, para el tercio superior lateral longitudinal. En el gráfico de Bland Altman (Figura 5) los valores quedan enmarcados dentro de límites considerados aceptables por lo que se podría decir que el método de medición es reproducible. Se observa una mayor dispersión cuanto mayor es la elasticidad del músculo.

Lamentablemente durante el estudio en futbolistas no se encontraron lesiones en el plantel de tercera división. Como consecuencia no se pudo cumplir con este objetivo específico del proyecto. Sin embargo, el aprendizaje en cuanto a protocolos y medidas SWE en conjunción con la buena experiencia adquirida en el Montevideo City Torque permiten pensar que este objetivo se cumplirá en un futuro. Particularmente, debido al interés manifestado desde el Montevideo City Torque y en colaboración con la empresa Supersonic Imagine, se está planificando un segundo estudio que además de la SWE incluirá otras medidas funcionales del músculo. Este estudio se planea realizar una vez firmado convenio de colaboración entre la Universidad de la República y la empresa Supersonic Imagine el cual ya se encuentra en el SRI-Udelar para su firma final.

3) Adaptación y validación de un sistema EOS para los músculos de interés

Los resultados de comparar EOS vs SWE mostraron una muy buena concordancia global entre ambos métodos. En tal sentido, el análisis de Bland-Altman (Figura 6) reveló una diferencia media nula entre el conjunto de medidas realizadas con SWE y EOS, no identificándose así la existencia de sesgos sistemáticos en la medida de elasticidad con ambos métodos. Por otro lado, estas mediciones no permitieron corroborar adecuadamente la existencia de correlación entre

ambos métodos. Esto se debió a la gran homogeneidad de la muestra en cuanto a los valores del módulo elástico de corte para los músculos estudiados, y a que las variaciones en los valores medidos estuvieran dentro del rango del error de medición de cada método. En consecuencia, el análisis correspondiente no reveló correlación entre ambos métodos, pero no necesariamente debido a la ausencia de la misma. En tal sentido, actualmente se están llevando a cabo medidas complementarias a nivel del músculo vasto lateral, tanto en reposo como en contracción. Este protocolo es más adecuado para analizar la correlación entre los dos métodos, ya que nos permite dar cuenta de las variaciones de elasticidad entre dos condiciones, cuyas diferencias se espera que sean mayores al error de medida de cada método. En relación a lo anterior, el análisis preliminar de los resultados obtenidos hasta el momento muestra una correlación positiva entre ambos métodos, sin embargo, hasta el momento solamente se han realizado medidas en dos voluntarios, por lo que falta incrementar el número de voluntarios para concluir con certeza.

Conclusiones y recomendaciones

Los resultados científicos incorporando nuevos parámetros a la elastografía, el equipamiento adquirido y la formación de recursos humanos especializados en imagenología son los principales aportes de este proyecto ayudando a la consolidación de esta línea de trabajo interdisciplinaria. Específicamente, a partir de este proyecto se lograron extender los límites de aplicabilidad de la elastografía en MSK. Se propuso una nueva forma de medida de la atenuación de la onda de cizalla, estando la atenuación íntimamente relacionada con la viscosidad del tejido. El trabajo que reporta estos aportes se encuentra actualmente en etapa de elaboración, habiéndose presentado algunos de estos resultados en congresos internacionales. Además se trabajó sobre un nuevo tipo de secuencia ultrasónica mediante la cual se midió el factor de anisotropía del músculo tanto en módulo de cizalla como en módulo de Young [45]. Este trabajo fue realizado en colaboración con el grupo dirigido por el Dr. Gennisson del laboratorio BioMaps de la Universidad de París Saclay en Francia, colaboración consolidada en el marco de este proyecto. También se desarrolló un prototipo de EOS y su correspondiente protocolo para uso clínico (Tesis Doctorado Gustavo Grinspan) habiéndose validado con SWE. El avance en esta temática derivó en una colaboración con la Universidad de Rio de Janeiro, Brasil y el ISEF a través de la realización de tres posgrados que se desarrollarán más allá de la finalización del presente proyecto. En cuanto a la aplicación clínica de SWE, se desarrolló un protocolo de medida confiable para elastografía en miembros inferiores para los músculos bíceps femoral y recto anterior del cuádriceps (Tesis de Maestría Vera De Mora). Utilizando este protocolo se siguió una población de futbolistas de tercera división del Montevideo City Torque durante seis meses buscando asociar la rigidez muscular con la aparición de lesiones. Lamentablemente durante el período de estudio no se encontraron lesiones en el plantel de tercera división, por lo que no se pudo establecer una relación entre elasticidad muscular y aparición de lesión. Sin embargo, a pesar de no poder cumplir con esta parte del proyecto, los trabajos realizados en el Montevideo City Torque derivaron en la firma de un convenio de colaboración entre la Universidad de la República y la empresa Supersonic Imagine (Francia) para darle continuidad a estos estudios. Supersonic Imagine se especializa en la fabricación de ecógrafos clínicos donde destacan la elastografía como su principal característica. Los estudios se realizarán en colaboración con el Montevideo City Torque.

A continuación se presenta un listado de los principales productos de este proyecto:

1) Publicaciones en revistas arbitradas

- H.-H.-P. Ngo, R. Andrade, J. Brum, N. Benech, S. Chatelin, A. Loumeaud, T. Frappart, C. Fraschini, A. Nordez, J.-L. Gennisson, "In plane quantification of in vivo muscle elastic anisotropy factor by steered ultrasound pushing beams", arXiv preprint arXiv:2311.10620. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.10620>. Bajo revisión en Physics in Medicine and Biology.

- H.-H.-P. Ngo, T. Poulard, J. Brum, J.-L. Gennisson, "Anisotropy in ultrasound shear wave elastography: an add-on to muscles characterization", Front. Physiol. 13:1000612. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1000612>

- V. de Mora, A. Arruti, A. Tavitián, J. Sancho, J. Rodriguez, J. Brum, L. Servente, "Elastografía por ultrasonido: revisión de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas. Parte 2", Revista de Imagenología, 26(1), 5-16, 2022. <https://sriuy.org.uy/ojs/index.php/Rdi/article/view/122>

- L. Servente, F. Avondet, S. Milans, N. Benech, C. Negreira, J. Brum, "Elastografía por ultrasonido: revisión de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas. Parte 1", Revista de Imagenología, 24(2), 37-48, 2021. <https://sriuy.org.uy/ojs/index.php/Rdi/article/view/97>

- N. Benech, S. Aguiar, G. Grinspan, "Monitoring ageing in beef samples using surface wave elastography: A feasibility study", *J. Food. Eng.*, 307, 110647, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2021.110647>

2) Presentaciones en congresos

2a) Trabajos completos

- H.-H.-P. Ngo, R. Andrade, S. Chatelin, J. Brum, N. Benech, T. Frappart, C. Fraschini, A. Nordez, J.-L. Gennisson, "Quantification of in vivo muscle elastic anisotropy factor by inclined push beams" en 2022 IEEE International Ultrasonic Symposium. <https://doi.org/10.1109/IUS54386.2022.9958479>

2b) Resúmenes

- E. Budelli, J. Brum, P. Lema, C. Negreira, "A Simulation Based Approach for Shear Wave Attenuation Quantification in Transverse Isotropic tissues: Preliminary Results" en 2022 IEEE International Ultrasonic Symposium, Venecia, Italia. Poster. https://epapers.org/ius2022/ESR/paper_details.php?PHPSESSID=g6ft5iitgcovi0jsh2huvinau2&paper_id=2188

- V. de Mora, A. Tavitián, L. Servente, M. Garau, J. Brum, A. Arruti, N. Benech, "Elastografía por ondas de cizalla: aplicaciones en músculo", Jornada Académica de Imagenología 2022, 14 y 15 de octubre 2022, Rivera, Uruguay.

- V. de Mora, A. Tavitián, L. Servente, M. Garau, J. Brum, A. Arruti, "Elastografía por ondas de cizalla (SWE) en músculos de miembros inferiores: resultados preliminares" en Semana Académica del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" 2022 llevada a cabo del 26 al 30 de setiembre 2022. Poster. <https://www.semanacademica.hc.edu.uy/index.php/buscar-en-posters-2022/399-elastografia-por-ondas-de-cizalla-en-musculos-de-miembros-inferiores>

- G. Grinspan, V. de Mora, M. Garau, N. Benech, A. Arruti, J. Brum, "Caracterización elástica de músculos frecuentemente lesionados en el fútbol: protocolización y validación con elastografía" en el encuentro titulado "Educación Física y Tiempos de Cambio: teorías, técnicas y tecnologías" desarrollado entre el 18 y 21 de octubre 2022 ISEF, Montevideo, Uruguay. Oral. <https://isef.udelar.edu.uy/noticias/programa-encuentro-2022/>

- V. de Mora, A. Tavitián, L. Servente, M. Garau, J. Brum, A. Arruti, "Elastografía por ondas de cizalla (SWE) en músculos de miembros inferiores: protocolo, imágenes y resultados" en Jornada Científica del ProInBio el día 19 de diciembre de 2022. Poster.

- A. Arruti, V. De Mora, A. Tavitián, F. Avondet, L. Servente, M. Garau, J. Brum, "Recent Clinical Applications of Shear Wave Elastography in Uruguay" en 2021 IEEE-UFFC Latin America Ultrasonic Symposium. Tipo de presentación: Oral. Congreso virtual internacional arbitrado. https://epapers.org/laus2021/ESR/paper_details.php?PHPSESSID=a3k5r6f0pbfijiu4tdmrm2lmk3&paper_id=8077

- E. Budelli, J. Brum, P. Lema, C. Negreira, "A Diffraction Correction to Quantify Shear Wave Attenuation in Transverse Isotropic tissues: Preliminary Results" en 2021 IEEE-UFFC Latin America Ultrasonic Symposium. Tipo de presentación: Oral. Congreso virtual internacional arbitrado. https://epapers.org/laus2021/ESR/paper_details.php?PHPSESSID=a3k5r6f0pbfijiu4tdmrm2lmk3&paper_id=8058

3) Distinciones

Primer Premio en la presentación de Poster para el trabajo "Elastografía por ondas de cizalla: aplicaciones en músculo" presentado por V. de Mora, A. Tavitián, L. Servente, M. Garau, J. Brum, A. Arruti, N. Benech, en la Jornada Académica de Imagenología 2022 los días 14 y 15 de octubre 2022 en Rivera, Uruguay.

4) Divulgación

- Video difusión "Elastografía: física para el desarrollo de imágenes médicas. Aplicación en lesiones musculares"

asociadas al fútbol.” https://www.youtube.com/watch?v=Zcn_ZPa74y8

- Trabajo “Elastografía por ondas de cizalla” de los autores Andrea Tavitian, Liliana Servente, Vera de Mora, Javier Brum, Agustín Arruti, Federico Avondet, Mariela Garau, Carlos Negreira y Nicolás Benech presentado en forma de póster en la actividad “Medicina Investiga 2022” organizada por la Comisión de Divulgación en Investigación Científica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

5) Formación de recursos humanos

Vera de Mora estudiante de Maestría en Ciencias Médicas del Programa de Investigación Biomédica (Pro.In.Bio) Director de Tesis: Javier Brum, PhD. Director de la Especialidad: Dr. Agustín Arruti.

Tesis titulada: “Elastosonografía por onda de cizalla para evaluación clínica del músculo”.

La tesis fue entregada el 21 de noviembre 2023, habiéndose aceptado la defensa y propuesto el tribunal el día 14 de diciembre 2023, restando coordinar la fecha de defensa con el mismo. Fecha Prevista de Defensa: febrero 2024.

Financiación: Beca de Maestría ANII en el marco de este proyecto.

Gustavo Grinspan estudiante de Doctorado de PEDECIBA-Biología (subárea Biofísica). Director de Tesis: Nicolás Benech.

Cotutores: Andrés Pomi y Liliam Fernandes de Oliveira. Tesis titulada “Nuevos desarrollos en elastografía aplicada a la biomecánica muscular”. La tesis se encuentra en estado de elaboración. Fecha de inicio: marzo 2020. Fecha Prevista de Defensa: abril 2024.

****Nota: Las ecuaciones, figuras y tablas correspondientes a este informe se presentan en Anexo****

Referencias bibliográficas

- [1] L. Servente, F. Avondet, S. Milans, N. Benech, C. Negreira, J. Brum (2021). Elastografía por ultrasonido: revisión de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas. Parte 1. *Revista de Imagenología*, 24(2), 37-48.
- [2] V. de Mora, A. Arruti, A. Tavitián, J. Sancho, J. Rodriguez, J. Brum, L. Servente (2022). Elastografía por ultrasonido: revisión de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas. Parte 2. *Revista de Imagenología*, 26(1), 5-16.
- [3] D. Cosgrove et al. (2013). EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *UiM/EJU*,34(03),238-253.
- [4] D. Royer et al. (2011). On the elasticity of transverse isotropic soft tissues (L). *J.Acoust.Soc.Am.*,129(5),2757-2760.
- [5] S.F. Eby et al. (2013). Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. *J.Biomech.*,46(14),2381-2387.
- [6] J. Ryu & W.K. Jeong (2017). Current status of musculoskeletal application of shear wave elastography. *Ultrasonography*,36(3),185.
- [7] M.S.Taljanovic et al.(2017). Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications. *Radiographics*,37(3),855-870.
- [8] J.E.Brandenburg et al.(2014). Ultrasound elastography: the new frontier in direct measurement of muscle stiffness. *Arch.Phys.Med.Rehab.*,95(11),2207-2219.
- [9] M. Creze et al. (2018). Shear wave sonoelastography of skeletal muscle: basic principles, biomechanical concepts, clinical applications, and future perspectives. *Skeletal.Radiol.*,47(4),457-471.
- [10] L. Lacourpaille et al. (2012). Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol.Meas.*,33(3),N19.
- [11] T.G.Baumer et al.(2017). Shear wave elastography of the supraspinatus muscle and tendon: repeatability and preliminary findings. *J.Biomech.*,53,201-204.
- [12] C.Z.Wang et al.(2014). Shear modulus estimation on vastus intermedius of elderly and young females over the entire range of isometric contraction. *PLoSOne*,9(7),e101769.
- [13] A. Nordez & F. Hug (2010). Muscle shear elastic modulus measured using supersonic shear imaging is highly related to muscle activity level. *J.Appl.Physiol.*,108(5),1389-1394.
- [14] T.K. Koo et al. (2014). Quantifying the passive stretching response of human tibialis anterior muscle using shear wave elastography. *Clin.Biomech.*,29(1),33-39.
- [15] M. Shinohara et al. (2010). Real-time visualization of muscle stiffness distribution with ultrasound shear wave imaging during muscle contraction. *MuscleNerve*,42(3),438-441.
- [16] L. Lacourpaille et al. (2015). Non-invasive assessment of muscle stiffness in patients with duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*, 51(2), 284-286.
- [17] E. Carpenter et al. (2015). Skeletal muscle in healthy subjects versus those with GNE-related myopathy: evaluation with shear-wave US—a pilot study. *Radiology*,277(2),546-554.
- [18] L. Lacourpaille et al. (2014). Time-course effect of exercise-induced muscle damage on localized muscle mechanical properties assessed using elastography. *Acta.Physiol.*,211(1),135-146.
- [19] L.Lacourpaille et al. (2017). Early detection of exercise-induced muscle damage using elastography. *Eur.J.Appl.Physiol*,117(10),2047-2056.
- [20] F.Huget et al. (2014). Deloading tape reduces muscle stress at rest and during contraction. *Med.Sci.Sports.Exerc.*,46(12),2317-2325.
- [21] M. Salman & K. Sabra (2019). Assessing non-uniform stiffening of the achilles tendon noninvasively using surface wave. *J.Biomech.*,82,357-360.
- [22] J.A.Martinet et al. (2018). Gauging force by tapping tendons. *Nature.Comm.*,9(1),1592.
- [23] Y.N.Feng et al. (2018). Assessing the elastic properties of skeletal muscle and tendon using shear wave ultrasound elastography and MyotonPRO. *Sci.Rep.*,8(1),17064.
- [24] N.Benech, G.Grinspan, S.Aguiar, C.Negreira (2019). Surface wave elastography: device and method. *Meas.Sci.Technol*,30(3),035701.
- [25] N.Benech (2004). Elastografía ultrasonora de medios viscoelásticos con ondas de cizalla baja frecuencia.
- [26] N.Benech, J.Brum, G.Grinspan, S.Aguiar, C.Negreira (2017). Analysis of the transient surface wave propagation in soft-solid elastic plates. *J.Acoust.Soc.Am.*,142(5),2919-2932.
- [27] J.Brum, J.-L.Gennisson, T.-M.Nguyen, N.Benech, M.Fink, M.Tanter, C.Negreira (2012). Application of 1-D transient elastography for the shear modulus assessment of thin-layered soft tissue: comparison with supersonic shear imaging

technique. *IEEE-Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*,59(4),703-714.

[28] S.Catheline, N.Benech, J.Brum, C.Negreira (2008). Time reversal of elastic waves in soft solids. *Phys.Rev.Lett.*,100(6),064301.

[29] J.Brum, S.Catheline, N.Benech, C.Negreira (2015). Quantitative shear elasticity imaging from a complex elastic wavefield in soft solids with application to passive elastography. *IEEE-Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*,62(4),673-685.

[30] N.Benech, C.Negreira (2010). Monitoring heat-induced changes in soft tissues with 1D transient elastography. *Phys.Med.Biol.*,55(6),1753.

[31] E.Budelli, M.Bernal, P.Lema, M.Fink, C.Negreira, M.Tanter, J.-L.Gennisson, (2014). Use of shear wave elastography for monitoring enzymatic milk coagulation. *J.Food.Eng.*,136,73-79.

[32] J.Brum, S.Barrios, G.Ares, P.Lema, R.Canetti, C.Negreira (2009). Aplicación de Elastografía por Retorno Temporal a la evaluación de textura en quesos. *INNOTECH*,4,37-40.

[33] J.Brum et al. (2014). In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human Achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Phys.Med.Biol.*,59(3),505.

[34] C.Helfenstein-Didier et al.(2016). In vivo quantification of the shear modulus of the human Achilles tendon during passive loading using shear wave dispersion analysis. *Phys.Med.Biol.*,61(6),2485.

[35] C.L.Yeh...,J.Brum,...,P.CLi (2016). Shear wave measurements for evaluation of tendon diseases. *IEEE-Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*,63(11),1906-1921.

[36] E.Budelli, J.Brum, M.Bernal, T.Deffieux, M.Tanter, P.Lema,C.Negreira, J.-L.Gennisson (2017). A diffraction correction for storage and loss moduli imaging using radiation force based elastography. *Phys.Med.Biol.*,62(1),91-106.

[37] C. Ávila, N. Gutiérrez, V. Hernández, E. Lezcano, M. Orgoroso, M. Prosper, J. Brum, L. Servente (2018). Elastografía por ultrasonido: revisión bibliográfica de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas a nivel hepático", *Anales de la Facultad de Medicina*, trabajo premiado en el Ciclo de Metodología Científica II.

[38] F.Avondet, A.Arruti, L.Servente, J.Brum, M.Garau (2019). Elastosonografía en tiempo real (Shear Wave) para el estudio de larigidez hepática en voluntarios sanos en Uruguay. XII Congreso Uruguayo de Imagenología.

[39] H. H. P. Ngo, T. Poulard, J. Brum, J.-L. Gennisson (2022). Anisotropy in ultrasound shear wave elastography: An add-on to muscles characterization. *Frontiers in Physiology*.

[40] S.Chatelin et al. (2014). Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel phantom for shear wave elastography in fibrous biological soft tissue: a multimodality characterization. *Phys.Med.Biol.*,59(22),6923.

[41] V. Vavrycuk (2007). Asymptotic Green's function in homogeneous anisotropic viscoelastic media. *Proc. R. Soc. Am.* 463, 2689–2707.

[42] G. A. Grinspan et al. (2021). Surface wave elastography is a reliable method to correlate muscle elasticity, torque, and electromyography activity level. *Physiological reports* 9.15, e14955.

[43] N. Benech, A. Camargo, C. Negreira. (2022). Simplified Green's function for surface waves in quasi-incompressible elastic plates with application to elastography. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 34(21), 214004.

[44] N. Benech, S. Aguiar, G.A. Grinspan (2021). Monitoring ageing in beef samples using surface wave elastography: A feasibility study. *Journal of Food Engineering*, 307, 110647.

[45] H. H. P. Ngo, R. Andrade, J. Brum, N. Benech, S. Chatelin, A. Loumeaud, ... & J.-L. Gennisson (2023). In plane quantification of in vivo muscle elastic anisotropy factor by steered ultrasound pushing beams. *arXiv preprint arXiv:2311.10620*.

[46] G. Dubois et al. (2015). Reliable Protocol for Shear Wave Elastography of Lower Limb Muscles at Rest and During Passive Stretching. *Ultrasound Med Biol.* 41(9):2284–91.

[47] K. Lima et al. (2019). Supersonic shear imaging elastography in skeletal muscles: Relationship between in vivo and synthetic fiber angles and shear modulus. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 38(1):81–90.

[48] A.M. Ifuraih et al. (2017) An investigation into the variability between different shear wave elastography systems in muscle. *Med. Ultrason.* 19(4):392–400.

[49] A.B. Wang et al. (2019) Changes in shear wave propagation within skeletal muscle during active and passive force generation. *J. Biomech.* 94:115–22.

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)