

Refractory Epilepsy Treatment Devices: A Review

Natalia Garay Badenian¹, Franco Simini¹, Humberto Prinzo²

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

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

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

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

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

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

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición permanente del cerebro a generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición [1]. Alrededor de 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, haciéndola una de las enfermedades neurológicas más frecuentes [2]. Se considera la epilepsia como una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes: (a) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación mayor a 24 horas; (b) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad mayor a 60% de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general o (c) diagnóstico de un síndrome epiléptico [3].

La primera elección en el tratamiento de la epilepsia es el uso de fármacos antiepilépticos, sin embargo, un 30% de los pacientes son refractarios al uso de medicamentos [4]. En estos pacientes se llevan a cabo diferentes acciones terapéuticas como la dieta cetogénica [5], el uso de cannabis medicinal [6], la cirugía ya sea por resección del foco o hemisferectomía [7] o la neuromodulación como estimulación del nervio vago [8] o como la estimulación cerebral profunda [9]. Aun así, existen epilepsias de difícil control en donde no se logra un tratamiento óptimo, ya sea por la poca eficacia de los tratamientos o por los efectos secundarios que éstos conllevan [10].

En las últimas décadas, los estudios neurofisiológicos han estudiado la actividad cerebral normal y sus condiciones patológicas. Los avances tecnológicos han jugado un rol importante en alcanzar objetivos terapéuticos e innovando en investigaciones en neurología [11].

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los dispositivos utilizados en el tratamiento de las epilepsias refractarias que existen en la actualidad comparando su eficacia, accesibilidad y efectos adversos.

I. MATERIALES Y MÉTODOS

Se recabaron artículos del sitio Timbó Foco con las palabras clave "Deep Brain Stimulation + epilepsy", "Vagal Nerve Stimulation + epilepsy", "Transcranial Magnetic Stimulation + Epilepsy", "Devices + Refractory Epilepsy". Se seleccionaron publicaciones en inglés en el período 1999-2019. Se excluyeron los estudios que no especifican parámetros de estimulación o tiempo desde el inicio del tratamiento hasta los resultados clínicos expresados. Finalmente se analizaron 18 artículos pertinentes.

II. RESULTADOS

1. Estimulación del Nervio Vago

La Estimulación del Nervio Vago (ENV) es una técnica de neuromodulación invasiva, que consiste en implantar mediante cirugía un sistema con electrodos de estimulación

sobre el nervio vago izquierdo. Mediante una tunelización de un cable, se conecta un generador de pulso en el tejido subcutáneo infraclavicular, de manera de quedar implantado debajo del pectoral [12]. Basándose en alteraciones neurofisiológicas, se propone que el mayor mecanismo de su acción anti epileptógena puede ser la desincronización electroencefalográfica que produce, la cual está asociada a la resistencia a las crisis epilépticas [13].

Los parámetros utilizados para la estimulación del nervio van desde 0.25 a 3.5mA de intensidad, de 20 a 30 Hz de frecuencia, con una ventana de estimulación (ON) de 7 a 30 segundos y un período sin estímulo (OFF) de 0,3 a 5 minutos. Se logra una reducción de las crisis epilépticas a la mitad en 2 años de tratamiento. Este resultado está limitado a entre 36% y 71% de los pacientes según los trabajos publicados y reseñados en la **Tabla I**. Sin embargo, otro autor ha demostrado un incremento intolerable de efectos adversos: 16.8% de los pacientes fueron afectados por complicaciones relacionadas a la cirugía y otro 16.8% sufrieron de mal funcionamiento del dispositivo [14].

TABLA I
ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO: RESULTADOS FAVORABLES, EFECTOS ADVERSOS Y PARÁMETROS.

Autor	Pacientes con resultados favorables*	Efectos adversos	Parámetros
García-Navarrete et al., 2013 [15]	63%	Ronquidos, tos, parestesias	0,25-2,5mA, 20Hz, 30s ON-5min OFF
Al Omaro et al., 2017 [16]	60%	Tos, cambios en la voz, disnea	0,25-2,25mA, 30 Hz, 30s ON-5min OFF
Colicchio et al., 2010 [17]	42%	Tos, ronquido, dolor de garganta	0,5-3,5mA 7s-0,5min ON 0,3-0,5min OFF
Morrow, Bingham, Craig & Gray, 2000 [18]	50%	Tos, ronquido	1-3mA 30s ON – 5min OFF
Nakken et al., 2003 [19]	36%	Tos, ronquido, dolor de garganta	0,5-1,25mA, 30Hz 30s ON – 5min OFF
Rossignolet al., 2009 [20]	68%	Dolor de garganta, cambios en la voz, dolor en el pecho	0,25-1,5mA
Rychlicki et al., 2006 [21]	71%	Tos, ronquido, cambios en la voz	0,5-2mA, 30Hz 30s ON – 5min OFF
Terra et al., 2014 [22]	55%	Ronquidos, tos, singulto	1,5-2,75mA 30Hz 30s ON – 5min OFF
Ulate-Campos et al., 2015 [23]	54%	Estridor, disfagia, cambios en la voz	0,25-2,5mA, 30Hz, 0s ON – 5min OFF

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

2. Estimulación Cerebral Profunda

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) consiste en estimulación eléctrica directa sobre la zona del o los focos epileptógenos. La estimulación eléctrica sobre el sistema nervioso alivia en algunos casos los síntomas de desórdenes neurológicos controlando la liberación de neurotransmisores [24]. Se lleva a cabo mediante un neuroestimulador, que consiste en una fuente de alimentación, electrodos en contacto con tejido cerebral y cables que conectan los electrodos con la batería.

TABLA II
ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA: RESULTADOS FAVORABLES, EFECTOS ADVERSOS Y PARÁMETROS.

Autor	Pacientes con resultados favorables*	Efectos adversos	Parámetros
R. Fisher et al., 2010 [27]	54%	Depresión, problemas de memoria, parestesias, dolor, infección	Hasta 7,5V 185Hz 1min ON – 5min OFF
Jin et al., 2016 [29]	100%	No especifica	Hasta 3,5V 130-170Hz Pulso 450 µs Estímulo continuo
Kim et al., 2017 [30]	76%	Dolor, cambios sensoriales, infección, hemorragia, depresión, suicidio	1,5-3,1V 100-185Hz Pulso 90 µs Estímulo continuo
Oh et al., 2012 [31]	55%	No especifica	1,5-3,1V 100-185Hz Pulso 90-150 µs Estímulo continuo
Krishna et al., 2016 [32]	67%	Infección, psicosis	2,4-7V >100Hz Pulso 90 µs

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

El estímulo aplicado debe despolarizar la membrana celular de las neuronas lo suficiente para generar un potencial de acción [25]. La frecuencia del pulso puede afectar la liberación cuantitativa de neurotransmisores, siendo esta liberación dependiente de la frecuencia hasta el punto de que la neurona se seguirá despolarizando sin incrementar la cantidad de neurotransmisores liberados. Por ejemplo, fueron observados picos de dopamina entre 37 a 75 Hz (15 pulsos, 300mA) cuando se estimula el núcleo subtalámico [25] y se libera serotonina en estímulos de 100 Hz (trenes de 0.5 ms por 20s de 150µA) en el núcleo dorsal del rafe [26]. Se han identificado varios puntos como óptimos para la ECP en pacientes con epilepsias refractarias, incluyendo el núcleo centro-medial del tálamo, el hipocampo y el núcleo anterior del tálamo [27]. En pacientes que realizaron este tratamiento, de 54% a 100% redujo la frecuencia de las crisis epilépticas en al menos un 50% en 2 años de tratamiento (**Tabla II**). A pesar de la alta eficacia, otros autores plantean que un 16,4% de los pacientes

abandona el tratamiento por efectos adversos, entre los cuales un 29% se atribuyen a problemas con el dispositivo implantado, y de éstos los más comunes fueron parestesias, dolor en el lugar de la implantación e infección, hemorragias intracraneales, ansiedad, psicosis, status epiléptico y muerte [28], [29].

3. Estimulación Magnética Transcraneal

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) aplica inducción electromagnética para generar una corriente eléctrica dentro del cerebro, sin necesidad de contacto físico [11], lo que generaría una reducción de la excitabilidad de la corteza cerebral [30]. Consiste en espiras colocadas alrededor de la cabeza, conectadas a la alimentación eléctrica. Una capacitancia eléctrica se descarga al cerrar el interruptor para que una corriente de miles de amperes recorra la bobina. Los campos magnéticos penetran en el cerebro sin atenuarse por el cuero cabelludo o el cráneo, y genera una corriente de acuerdo a las leyes de inducción electromagnéticas de Faraday [20]. De esta manera se utiliza la naturaleza no invasiva de la inducción electromagnética como una forma efectiva y no invasiva de generar corrientes en el cerebro, de entidad suficiente para inhibir focos epilépticos. Las corrientes inducidas alteran los mecanismos fisiopatológicos accionando procesos inhibitorios o excitatorios de la corteza cerebral [31].

Los efectos terapéuticos de la EMT en la epilepsia permanecen aún en controversia. Los estudios clínicos realizados presentan grandes diferencias entre beneficios y efectos adversos. Algunos autores han podido demostrar que este tratamiento tiene efectos positivos sobre la reducción de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsias refractarias, mientras que otros no han demostrado mejoría alguna (**Tabla III**). Además, otros autores demuestran que la EMT tiene beneficios en cuanto a eficiencia del sueño y tiempo de sueño total en pacientes con epilepsias refractarias [32].

TABLAIII
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL: RESULTADOS FAVORABLES, EFECTOS ADVERSOS Y PARÁMETROS.

Autor	Pacientes con resultados favorables*	Efectos adversos	Parámetros
Shon, Lim & Lom, 2019 [37]	25%	No específica	10 sesiones de 0,5Hz
Fregni et al., 2006 [38]	83%	Cefaleas, dificultad para dormir	1Hz 1200 pulsos
Seynaeve, Devroye, Dupont & Van Paesschen, 2016 [39]	0%	Aumento de crisis, cefaleas	0,5Hz 1500 pulsos
Tergau et al., 1999 [40]	0%	No existieron	0,33Hz 2 sesiones de 500 pulsos

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

III. DISCUSIÓN

Los métodos de neuromodulación (ENV y ECP) parecen ser más eficientes que la estimulación magnética (EMT) en cuanto a la reducción de las crisis epilépticas (promedio

55,4% y 70,3% respectivamente, contra 36,1% en EMT). Los métodos de neuromodulación, a pesar de lograr mayor efectividad que la EMT, también provoca efectos adversos más graves, como dolor, parestesias, hemorragia, depresión, psicosis y suicidio. Además, en ambos tratamientos de neuromodulación, fue necesario retirar el dispositivo por intolerancia dolorosa o psicológica [14], [28] en aproximadamente un paciente cada 6 implantados.

En cuanto a la EMT, parece ser una técnica prometedora en algunos artículos [34], por ser no invasiva y sin efectos adversos, mientras que otros no reportan ninguna mejoría, sino que expresan que ocasionaría un rebote en la frecuencia de las crisis epilépticas, incrementándose significativamente [35]. Aunque no se hayan reportado efectos adversos de gravedad, existen diferencias excesivamente grandes entre los ensayos clínicos en cuanto a la eficacia del tratamiento. Esto da lugar a que distintas comunidades en torno a lo médico e ingenieril formen redes interdisciplinarias de similares intereses y conocimientos. Los profesionales clínicos en busca de respuestas e ingenieros que proponen nuevas soluciones [36] se ven incentivados por seguir investigando sobre los correctos parámetros de estimulación así como sesiones, localización y criterios de inclusión para estos tratamientos existentes.

IV. CONCLUSIONES

La variabilidad de pacientes que mejoran entre los tres dispositivos analizados mantiene vigente el debate en cuanto a la mejor conducta terapéutica. Aún existen aspectos que generan controversia sobre la utilización de dispositivos para el tratamiento de las epilepsias refractarias: los efectos adversos adjudicados a los tratamientos invasivos junto con la incertidumbre sobre su eficacia hacen que sea la última elección terapéutica, mientras que los métodos no invasivos aún no tienen la validación suficiente como para establecerse como terapia de elección. Por lo tanto, en la actualidad no existen dispositivos invasivos o no invasivos que aseguren una reducción de las crisis epilépticas con efectos adversos tolerables o inexistentes. Es muy necesario avanzar en la investigación para desarrollar instrumentos no invasivos, seguros y eficientes que permitan ofrecer tratamientos inhibitorios adecuados para estos pacientes y, en un futuro quizás no tan lejano, el desarrollo de dispositivos implantables inteligentes que detecten e inhiban las crisis epilépticas.

REFERENCIAS

- [1] R. S. Fisher *et al.*, "Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)", *Epilepsia*, vol. 46, n° 4, pp. 470-472, abr. 2005.
- [2] World Health Organization, "Epilepsy", jun-2019.
- [3] R. S. Fisher *et al.*, "ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy", *Epilepsia*, vol. 55, n° 4, pp. 475-482, abr. 2014.
- [4] M.-C. Picot, M. Baldy-Moulinier, J.-P. Dauris, P. Dujols, y A. Crespel, "The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country", *Epilepsia*, vol. 49, n° 7, pp. 1230-1238, jul. 2008.
- [5] J. J. Falco-Walter, K. Roehl, B. Ouyang, y A. Balabanov, "Do certain subpopulations of adults with drug-resistant epilepsy respond better to modified ketogenic diet treatments? Evaluation based on prior resective surgery, type of epilepsy, imaging abnormalities, and vagal nerve stimulation", *Epilepsy Behav.*, vol. 93, pp. 119-124, abr. 2019.
- [6] S. Zaher, D. Kumar, M. T. Khan, P. R. Giyanwani, y F. Kiran, "Epilepsy and Cannabis: A Literature Review", *Cureus*, sep. 2018.

- [7] Programa de cirugía de epilepsia, "Cirugía de epilepsia: Experiencia en el Hospital Clínicas de Montevideo", *Rev. Médica Urug.*, vol. 22, n° 1, pp. 36–45, 2006.
- [8] R. von Wrede, S. Moskau-Hartmann, T. Rüber, C. Helmstaedter, y R. Surges, "Sustained seizure freedom with transcutaneous vagal nerve stimulation in drug-resistant epilepsy caused by subcortical band heterotopias", *Seizure*, vol. 70, pp. 25–26, ago. 2019.
- [9] A. Vassileva, D. van Blooij, F. Leijten, y G. Huiskamp, "Neocortical electrical stimulation for epilepsy: Closed-loop versus open-loop", *Epilepsy Res.*, vol. 141, pp. 95–101, mar. 2018.
- [10] H. Kassiriet al., "Closed-Loop Neurostimulators: A Survey and A Seizure-Predicting Design Example for Intractable Epilepsy Treatment", *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, vol. 11, n° 5, pp. 1026–1040, oct. 2017.
- [11] S. Noohi y S. Amirsalari, "History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy", vol. 10, n° 1, p. 8, 2016.
- [12] M. J. Gigliotti, G. Mao, D. A. Dupré, y J. Wilberger, "Vagal Nerve Stimulation: Indications for Revision in Adult Refractory Epilepsy", *World Neurosurg.*, vol. 120, pp. e1047–e1053, dic. 2018.
- [13] H. Jaseja, "EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: Clinical neurophysiological evidence", *Med. Hypotheses*, vol. 74, n° 5, pp. 855–856, may 2010.
- [14] H. Kahlow y M. Olivecrona, "Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy", *Seizure*, vol. 22, n° 10, pp. 827–833, dic. 2013.
- [15] E. García-Navarrete, C. V. Torres, I. Gallego, M. Navas, J. Pastor, y R. G. Sola, "Long-term results of vagal nerve stimulation for adults with medication-resistant epilepsy who have been on unchanged antiepileptic medication", *Seizure*, vol. 22, n° 1, pp. 9–13, ene. 2013.
- [16] A. I. Al Omari, F. Q. Alzoubi, M. M. Alsalem, S. K. Aburahma, D. T. Mardini, y P. F. Castellanos, "The vagal nerve stimulation outcome, and laryngeal effect: Otolaryngologists roles and perspective", *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 38, n° 4, pp. 408–413, jul. 2017.
- [17] G. Colicchio et al., "Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration", *Childs Nerv. Syst.*, vol. 26, n° 6, pp. 811–819, jun. 2010.
- [18] J. I. Morrow, E. Bingham, J. J. Craig, y W. J. Gray, "Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life", *Seizure*, vol. 9, n° 6, pp. 442–445, sep. 2000.
- [19] K. O. Nakken, O. Henriksen, G. K. Røste, y R. Lossius, "Vagal nerve stimulation—the Norwegian experience", *Seizure*, vol. 12, n° 1, pp. 37–41, ene. 2003.
- [20] E. Rossignol et al., "Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes", *Seizure*, vol. 18, n° 1, pp. 34–37, ene. 2009.
- [21] F. Rychlicki, N. Zamponi, R. Trignani, R. A. Ricciuti, M. Iacoangeli, y M. Scerrati, "Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients", *Seizure*, vol. 15, n° 7, pp. 483–490, oct. 2006.
- [22] V. C. Terra et al., "Vagus nerve stimulation in pediatric patients: Is it really worthwhile?", *Epilepsy Behav.*, vol. 31, pp. 329–333, feb. 2014.
- [23] A. Ulate-Campos et al., "Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: outcomes and effect on quality of life", *Neurol. Engl. Ed.*, vol. 30, n° 8, pp. 465–471, oct. 2015.
- [24] G. K. Bergey et al., "Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures", *Neurology*, vol. 84, n° 8, pp. 810–817, feb. 2015.
- [25] G. C. Albert, C. M. Cook, F. S. Prato, y A. W. Thomas, "Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 33, n° 7, pp. 1042–1060, jul. 2009.
- [26] I. D. Hentall, A. Pinzon, y B. R. Noga, "Spatial and temporal patterns of serotonin release in the rat's lumbar spinal cord following electrical stimulation of the nucleus raphe magnus", *Neuroscience*, vol. 142, n° 3, pp. 893–903, oct. 2006.
- [27] T. A. M. Bouwens van der Vlis et al., "Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy", *Neurosurg. Rev.*, vol. 42, no 2, pp. 287–296, jun. 2019.
- [28] R. Fisher et al., "Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy: Deep Brain Stimulation of Anterior Thalamus for Epilepsy", *Epilepsia*, vol. 51, n° 5, pp. 899–908, may 2010.
- [29] S. Järvenpää, J. Peltola, S. Rainesalo, E. Leinonen, K. Lehtimäki, y K. Järventausta, "Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy", *Epilepsy Behav.*, vol. 88, pp. 373–379, nov. 2018.
- [30] H. Jinet et al., "Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy", *Seizure*, vol. 37, pp. 1–7, abr. 2016.
- [31] R. Nardone et al., "Transcranial magnetic stimulation in myoclonus of different aetiologies", *Brain Res. Bull.*, vol. 140, pp. 258–269, jun. 2018.
- [32] O. Sánchez-Escandón et al., "Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep pattern and quality of life in patients with focal epilepsy", *Sleep Med.*, vol. 20, pp. 37–40, abr. 2016.
- [33] Y.-M. Shon, S. C. Lim, y S. H. Lim, "Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on non-lesional focal refractory epilepsy", *J. Clin. Neurosci.*, vol. 63, pp. 130–133, may 2019.
- [34] F. Fregni et al., "A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy", *Ann. Neurol.*, vol. 60, no 4, pp. 447–455, oct. 2006.
- [35] L. Seynaeve, A. Devroye, P. Dupont, y W. Van Paesschen, "Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy", *Epilepsia*, vol. 57, no 1, pp. 141–150, ene. 2016.
- [36] F. Simini, B. Vienna, y M. Goñi, "Interdisciplinary Collaboration in Biomedical Engineering in Uruguay", *Rev. Argent. Bioingeniería*, vol. 20, n° 10, 2019.



Natalia Garay es estudiante avanzada de la Carrera Licenciatura en Neurofisiología Clínica de la Universidad de la República, Uruguay. Actualmente ayudante grado I docencia e investigación del Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB) en el Hospital de Clínicas.



Franco Simini es Profesor de Ingeniería Biomédica e Informática Médica, Universidad de la República, Uruguay. Investigaciones en equipos y programas de computadoras/móviles para uso clínico. Cursos, estudiantes de grado y posgrado, patentes, publicaciones y transferencia tecnológica pautan su dedicación al Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB) en el Hospital de Clínicas



Humberto Prinzo es Profesor y doctor de Cátedra y Servicio Clínico de Neurocirugía, Instituto de Neurología. Universidad de la República. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.