

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
Grado en Ingeniería de la Salud

Tratamiento del cáncer de mama mediante hipertermia oncológica.

Breast cancer treatment based on hyperthermia.

Realizado por
Nicolás Villalobos Ramírez
Tutorizado por
Juan Manuel Romero Jerez
Departamento
Tecnología Electrónica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, JULIO, 2018

Fecha defensa:
El Secretario del Tribunal

Resumen

La nanotecnología ha supuesto una revolución en el mundo tecnológico y sanitario al descubrir las posibilidades del estudio de partículas a escala nanométrica. Concretamente, la nanotecnología aplicada en el campo sanitario ha permitido desarrollar nuevas técnicas de investigación, así como de tratamientos para diversas enfermedades y patologías. Las Nanopartículas Magnéticas (NPMs) presentan interesantes aplicaciones en diversas áreas como en técnicas de imagen, nanofluidos o en biomedicina. Es en esta última donde las NPMs pueden jugar un papel fundamental en el tratamiento del cáncer.

Desde el punto de vista oncológico, la nanotecnología ha motivado el desarrollo de diversos tratamientos en los que destacan tres métodos nanotecnológicos. El primero de ellos consiste en adherir material genético, ya sea ADN o ARN, junto con fármacos a la capa superficial de la nanopartícula de forma que éstas se unan selectivamente a células tumorales guiadas a través de un campo magnético externo o por reconocimiento biológico, liberando los fármacos en ellos.

En segundo lugar, es posible concentrar calor directamente sobre las nanopartículas adheridas e introducidas en células cancerosas para eliminarlas directamente o favorecer la apoptosis. Con esta técnica se minimizaría el daño que pueda producirse en las células sanas colindantes.

Por último, la tercera aplicación en el campo de la oncología es utilizar las NPMs como elemento de contraste para resaltar un área de interés cuando se usan en técnicas de diagnóstico en resonancias magnéticas.

Palabras clave: Nanopartículas, Nanotecnología, Hipertermia, Cáncer, Nanociencia, Magnetismo.

Abstract

Nanotechnology has been a revolutionary discovery in the technological and healthcare world. Especially, nanotechnology applied into health field has led to develop new investigation techniques as well as innovative treatments for various diseases and pathologies. Researchers around the globe see the potential of Magnetic Nanoparticles in different areas such as magnetic resonance, nanofluids or in biomedicine where nanoparticles could be a powerful tool against cancer.

From the oncological point of view, nanotechnology has encouraged the development of various applications which have huge possibilities of being used in the health field. The first treatment consists on adding genetic material, DNA or RNA, join with drugs to the upper layer of nanoparticles which bonds selectively to tumor cells thanks to the use of a magnetic external field.

The second one is hyperthermia, it allows to concentrate heat directly on nanoparticles, which are located on tumor cell with the objective of being heated to erase these cells reducing the damage on healthy cells or tissues.

The last application would increase the quality of Nuclear Magnetic Resonances by increasing the contrast of the area being studied with the help of the nanoparticles.

Key words: Nanoparticles, Nanotechnology, Hyperthermia, Cancer, Nanoscience, Magnetism.

Tabla de contenidos

Resumen	5
Capítulo 1: Introducción	11
1.1 Motivación.....	11
1.2 Objetivos.....	11
1.3 Estructura de la memoria.....	12
1.4 Herramientas	13
1.4.1 MATLAB	13
Capítulo 2: Marco teórico del proyecto	15
2.1 Cáncer: definición y tipos.....	15
2.2 Grados tumorales	16
2.3 Estadios tumorales	17
2.4 Terapias.....	18
Capítulo 3: Nanotecnología	21
3.1 Definición.....	21
3.2 Nanotecnología en la medicina.....	22
3.3 Síntesis de nanopartículas magnéticas	27
3.4 Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas	28
3.4.1 Imagen por resonancia magnética.....	28
3.4.2 Transporte de fármacos.....	29
3.5 Historia de la hipertermia	31
3.6 Hipertermia oncológica	32
3.6.1 Factores a considerar en hipertermia	34
3.7 Calentamiento de las nanopartículas magnéticas	35
Capítulo 4: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)	37
4.1 Tipos de sistema de guiado	37
4.2 Principio físico.....	37
4.3 Tratamiento de cáncer de mama mediante HIFU	39
4.4 Zonas tratadas por el HIFU.....	41
4.5 Dispositivos para el tratamiento.....	41
Capítulo 5: Formulación matemática y análisis de resultados	43
5.1 Suposiciones	43
5.2 Modelo matemático	44
5.3 Resultados.....	46

5.4 Modelo matemático utilizando nanopartículas magnéticas.....	52
Capítulo 6: Conclusiones y trabajos futuros	55
6.1 Conclusiones	55
6.2 Trabajos futuros.....	56
Anexo I. Desarrollo analítico	59
Anexo II. Código para la distribución del calor en un tumor de seno.	65
Anexo III. Código para distribución del calor usando nanopartículas magnéticas ...	69
Glosario de términos	73
Bibliografía y referencias	75

Lista de Figuras

Fig. 1. Niveles de organización celular de los seres vivos.....	15
Fig. 2. Unidades de medida de longitud	22
Fig. 3. Esquema de un anticuerpo.....	23
Fig. 4. Esquema de una nanopartícula magnética	25
Fig. 5. Eliminación renal de MNP-GA-PEG-OH.....	29
Fig. 6. Direccionamiento magnético	30
Fig. 7. Partículas superparamagneticas con y sin campo magnético aplicado.....	36
Fig. 8. Ecografía de un cáncer de mama en el seno izquierdo.....	40
Fig. 9. Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) usando el radioisótopo TC-99m sestamibi como marcador	40
Fig. 10. Transferencia de calor con hipertermia aplicada de 42°C. Tiempo de exposición de 100 segundos	46
Fig. 11. Trasferencia de calor para hipertermia de 42°C. Tiempo de exposición de 10000 segundos.....	47
Fig. 12. Comparación de la temperatura. Tiempo de exposición de 100 segundos. 48	
Fig. 13. Comparativa de la temperatura en función del tiempo. Tiempo de exposición permitido de 10000 segundos	49
Fig. 14. Transferencia de calor con hipertermia aplicada a 50°C	50
Fig. 15. Simulación del modelo con hipertermia aplicada de 50°C	51
Fig. 16. Comparación entre temperaturas de hipertermia de 42°C y 50°C.....	51
Fig. 17. Distribución del calor en un tumor localizado en la mama cuando se utilizan nanopartículas magnéticas calentadas por un campo magnético externo.	53
Fig. 18. Comparación de la temperatura en función del tiempo en NPMs.....	54

Lista de Tablas

Tabla 1. Compuestos utilizados para funcionalizar nanopartículas magnéticas	26
Tabla 2. Comparación de las técnicas para la síntesis de nanopartículas magnéticas	28
Tabla 3. Compañías y dispositivos de HIFU	41
Tabla 4. Valores para el modelo matemático	45

Capítulo 1: Introducción

1.1 Motivación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que el número de nuevos casos de cáncer aumente hasta los 22 millones en los próximos veinte años. Las cifras que presenta la OMS crecen a un ritmo preocupante año tras año. Esta enfermedad es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Solo en el año 2015 se registraron 8,8 millones de defunciones atribuidas a algún tipo de cáncer. Los cánceres que producen la mayoría de muertes anuales son los siguientes: pulmonar, gástrico, mamario, colorrectal y hepático [1].

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en las mujeres. Cada día se investigan nuevas técnicas y tecnologías para un diagnóstico precoz, y un tratamiento seguro y eficaz. Es fundamental en este campo la fuerza y el conocimiento conjunto de los profesionales del sector sanitario, tecnológico y científico para desarrollar efectivos tratamientos, siendo mejorar la calidad de vida de los pacientes la principal prioridad.

Una de las técnicas contra el cáncer más interesantes es la hipertermia, más conocida en el mundo sanitario como hipertermia oncológica. Esta terapia consiste en aumentar la temperatura corporal en todo el cuerpo o en una zona concreta para afectar a las células dañadas. Si bien el concepto no es novedoso, ya que aparece en documentos médicos pertenecientes a distintas civilizaciones antiguas como la egipcia, presenta un innovador procedimiento al incorporar el uso de ultrasonidos o nanopartículas magnéticas para el calentamiento o ablación de las células tumorales [2].

1.2 Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) es informar sobre los tratamientos contra el cáncer basados en la nanotecnología mediante el uso de nanopartículas magnéticas (NPMs), ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) e hipertermia oncológica. Adicionalmente, se expondrá un modelo matemático para mostrar la distribución del calor por un tumor localizado en la mama. Para lograr estas metas hay que cumplir una serie de objetivos específicos:

- 1) Búsqueda bibliográfica de artículos, referencias, estudios y publicaciones asociados con el cáncer, el tratamiento de éste, la nanotecnología, la hipertermia, las NPMs y toda aquella información relacionada que pueda resultar útil para la realización de este trabajo.
- 2) Desarrollar un modelo matemático que permita simular la distribución del calor en un tumor en el seno mamario, y la implementación de éste en Matlab.
- 3) Simular el modelo y analizar los resultados obtenidos.

1.3 Estructura de la memoria

La memoria de este TFG se estructura en 6 capítulos, 3 anexos, un apartado con las referencias bibliográficas y un glosario de términos. La distribución de estos elementos es la siguiente:

- **Capítulo 2. Marco Teórico del Proyecto.** Descripción general de los principales aspectos del cáncer.
- **Capítulo 3. Nanotecnología.** Contiene información relacionada con el campo nanotecnológico incluyendo las herramientas utilizadas, los diferentes métodos contra el cáncer y la síntesis de NPMs.
- **Capítulo 4. Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad (HIFU).** Explicación del uso de HIFU para la ablación directa de tumores.
- **Capítulo 5. Formulación matemática y análisis de resultados.** Desarrollo de un modelo matemático basado en la ecuación del biocalor de Pennes, así como de su implementación en Matlab y estudio de los resultados.
- **Capítulo 6. Conclusiones y trabajos futuros.** Análisis de los principales aspectos tratados en el TFG y propuesta de futuras líneas de investigación que continúen con el desarrollo de la nanotecnología aplicada al tratamiento del cáncer.
- **Anexo I. Desarrollo analítico.** Obtención de la solución analítica para el modelo matemático partiendo de la ecuación del calor.
- **Anexo II. Código para la distribución del calor en un tumor mamario.** Desarrollo del código en Matlab para representar gráficamente la

distribución del calor según el tiempo de exposición, la temperatura aplicada y el tamaño del tumor.

- **Anexo III. Código para la distribución del calor usando nanopartículas magnéticas.** Código utilizado para simular la transferencia de calor producida entre las NPMs y el tumor en función de la potencia aplicada.

1.4 Herramientas

Para el desarrollo de este proyecto se ha utilizado el siguiente programa informático:

1.4.1 MATLAB

Matlab es un software matemático desarrollado por la compañía MathWorks, cuenta con un entorno de desarrollo integrado (IDE) así como su propio lenguaje de programación, M. Se utiliza para la solución de problemas matemáticos relacionados con diversas áreas y especialidades como la ingeniería o la ciencia.

Se ha optado por la utilización de esta herramienta porque el entorno de programación, así como el lenguaje son intuitivos, robustos, fiables y sencillos de usar.

Capítulo 2: Marco teórico del proyecto

2.1 Cáncer: definición y tipos

El cuerpo humano está formado por millones de células que trabajan conjuntamente para llevar a cabo las funciones vitales. Estas se agrupan en tejidos y éstos a su vez en órganos que forman parte de los sistemas y aparatos del ser humano. La célula constituye la unidad básica y funcional de los organismos vivos y es la responsable de llevar a cabo las funciones sociales, metabólicas y reproductivas. Los niveles de organización celular en los seres vivos se muestran en la Figura 1.



Fig. 1. Niveles de organización celular de los seres vivos. Fuente: Trabajo propio.

En el organismo mueren a diario millones de células a la vez que se crean nuevas mediante el proceso conocido como ciclo celular. El ciclo está regulado para garantizar el funcionamiento de las células. Uno de los reguladores más importantes es la proteína p53, encargada de detener el ciclo ante una mutación. Sin embargo, las funciones reproductivas de las células pueden fallar, y si éstas no se destruyen por apoptosis pueden dar lugar a la reproducción descontrolada de células. La acumulación de estas células formará una masa de tejido conocida como tumor [3].

Los tumores pueden clasificarse en dos conjuntos:

1. **Tumores malignos.** Las células que componen este tipo de tumores se conocen como células cancerígenas. Estas células adquieren la capacidad de invadir tejidos y otros órganos que rodean al tumor, así como multiplicarse descontroladamente. La principal característica de este tipo de tumores es la capacidad de propagarse a través del sistema linfático o del flujo sanguíneo. Esta propagación se conoce como metástasis y produce la formación de tumores secundarios en otras zonas del cuerpo. Suponen un elevado riesgo para la salud

pudiendo llegar a provocar la muerte en su última etapa de desarrollo.

Los tumores malignos se agrupan en cuatro categorías [4]:

- **Carcinoma.** El tumor se genera en las células epiteliales de los órganos.
- **Sarcoma.** El origen del tumor se encuentra en los tejidos conectivos.
- **Leucemia.** Es el cáncer producido en la sangre. No existen tumores como tales. Afecta principalmente a la sangre y a la médula ósea.
- **Linfoma.** El sistema linfático es afectado por este tipo de cáncer que ataca a los glóbulos blancos llamados linfocitos.

2. Tumores benignos. Este tipo no es considerado cáncer al no disponer de capacidad para extenderse por el cuerpo. Son tratados con cirugía y una vez eliminados no suelen crecer nuevamente. Su peligrosidad depende de dónde se origine el tumor, aunque rara vez suponen un riesgo para la vida [4].

2.2 Grados tumorales

Cada tumor presenta un grado diferente según la diferenciación existente entre las células sanas y las cancerígenas. Este grado sirve para predecir aproximadamente la rapidez con la que crecerá el tumor además de su capacidad para extenderse por el cuerpo. El procedimiento para determinar el grado es conocido como biopsia [5].

Los tumores se agrupan de acuerdo con la siguiente clasificación por grados [5]:

- **GX:** no se puede clasificar el tumor en un grado concreto. El tumor presenta un grado indeterminado.
- **G1:** las células tumorales están bien diferenciadas (grado bajo). Estos tumores crecen y se extienden lentamente.
- **G2:** las células tumorales están moderadamente diferenciadas (grado intermedio). El crecimiento y la extensión del tumor por el cuerpo es ligeramente superior que en G1.
- **G3:** escasa diferenciación entre las células (grado alto). Los tumores tienden a crecer y a diseminarse con mayor rapidez.

- **G4:** células tumorales indiferenciadas (grado alto). Al igual que en el grado anterior, el crecimiento y la diseminación de estos tumores se produce rápidamente.

Hay ciertos tipos de cáncer que disponen de su propio sistema de gradación como el cáncer de mama y el cáncer de próstata.

2.3 Estadios tumorales

Cuando se diagnostica que una persona padece cáncer, los médicos proceden a determinar la etapa en la que se encuentra. Este procedimiento se llama estadificación. Existen 5 etapas que indican el grado de propagación del cáncer. Cuanto menor sea este número, menor es la propagación [6]. Estas etapas son:

- **Etapa 0:** aunque existen células cancerígenas, éstas no han llegado a extenderse por el cuerpo.
- **Etapa 1, 2 y 3:** la enfermedad es más extensa cuanto mayor sea la etapa en la que se encuentre.
- **Etapa 4:** el cáncer está presente en otras partes del cuerpo. Es la fase más grave.

Se utiliza un sistema de estadificación llamado TNM que se basa en las siguientes características [6]:

- **T:** hace referencia al tamaño y extensión del tumor principal.
 - **TX:** no es posible medir el tumor primario.
 - **T0:** no es posible encontrar el tumor primario.
 - **T1, T2, T3, T4:** cuanto mayor sea el número que acompaña a la T, mayor es el tumor, así como su extensión.
- **N:** es el grado en el que la extensión del cáncer ha llegado hasta los ganglios linfáticos adyacentes.
 - **NX:** la medición del cáncer en los ganglios linfáticos no puede realizarse.
 - **N0:** el cáncer no ha llegado a los ganglios linfáticos cercanos.
 - **N1, N2, N3:** indican el número y la localización de los ganglios linfáticos que han sido afectados.
- **M:** determina si se ha producido metástasis.

- **MX:** no se puede medir la metástasis.
- **MO:** no se ha producido metástasis.
- **M1:** el cáncer se ha extendido por otras partes del cuerpo.

Aunque el sistema TNM es el más usado, existen clasificaciones de estadificación específicas para un tipo determinado de cáncer [7]. A continuación, se muestran las características necesarias para determinar el estadio de un cáncer de seno:

- Tamaño (T)
- Metástasis (M)
- Propagación a los ganglios linfáticos cercanos (N)
- Estado de la proteína Her2
- Grado del cáncer (G)
- Receptor de progesterona (PR)
- Receptor de estrógeno (ER)

2.4 Terapias

En la actualidad existen diversos tratamientos para combatir el cáncer. La elección de uno u otro dependerá de factores tales como el grado del tumor, la localización de éste, el tipo de cáncer, etc. Estos tratamientos pueden ser usados solos o en combinación para una mayor efectividad. La principal prioridad es eliminar por completo el cáncer o reducir la velocidad de crecimiento/propagación de éste [8]. Las terapias más comunes son:

- **Cirugía.** Es un procedimiento invasivo por el cual un cirujano extirpa el tumor del cuerpo.
- **Radioterapia.** La terapia consiste en la aplicación de altas dosis de radiación para reducir el crecimiento de los tumores al dañar su ADN y/o destruir las células cancerosas.
- **Quimioterapia.** Se suministran fármacos al paciente para destruir las células dañadas. Su principio de actuación es evitar el crecimiento de este tipo de células. Los potentes fármacos utilizados pueden llegar a causar daños en las células sanas.

- **Inmunoterapia.** Mejora de las defensas del cuerpo humano gracias a la estimulación del sistema inmunológico. Se utilizan sustancias naturales producidas por el mismo cuerpo o sustancias artificiales.

Capítulo 3: Nanotecnología

3.1 Definición

La nanotecnología (término proveniente del griego *nanno* que significa *enano*) es la ciencia encargada del estudio, diseño, síntesis, creación y manipulación de la materia a escala nanométrica, entre 1 y 100 nanómetros. Las estructuras pertenecientes a esta escala no son visibles a simple vista por lo que se debe hacer uso de un microscopio electrónico para trabajar con ellas. Esta escala aparece en la Figura 2 donde se realiza una comparación entre las diferentes escalas.

La manipulación de la materia a tan diminuta escala permite descubrir nuevas propiedades en ella, así como fenómenos totalmente nuevos dominados por efectos cuánticos. Esta tecnología aspira a ofrecer soluciones vanguardistas a distintos problemas a los que se enfrenta el ser humano, pudiendo abaratar costes de otras aplicaciones y acceder a zonas donde la tecnología actual solo puede soñar [9].

El físico estadounidense Richard Feynman fue uno de los principales pioneros en el área de la nanotecnología. Realizó la primera referencia a ella en su discurso “There is Plenty of Room at the Bottom” en 1959 que tuvo lugar en la Universidad californiana de Caltech. En dicha conferencia se menciona una serie de procesos por los cuales es posible la manipulación de moléculas, así como átomos de forma completamente individual. Sin embargo, el término de nanotecnología no aparecería hasta el año 1986 a través del ingeniero estadounidense Eric Drexler en su libro “Motores de la creación: la próxima era de la Nanotecnología”, donde el autor intenta realizar una predicción de las posibles aplicaciones de la nanotecnología además de advertir sobre los posibles problemas que podría acarrear un mal uso de la tecnología en este campo [10].

La nanotecnología podría tener aplicaciones en diversas áreas como las energías renovables, la fabricación de materiales, el sector textil, etc. No obstante, las más interesantes para este proyecto son aquellas aplicadas a técnicas sanitarias que contribuyen a sanar y a mejorar la calidad de vida de los pacientes [11].

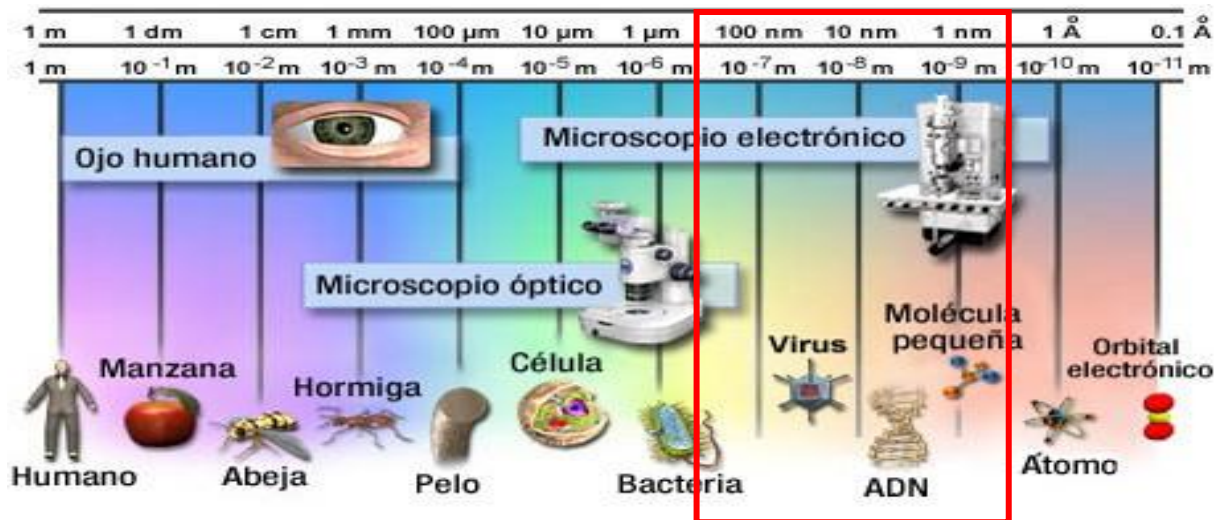


Fig. 2. Unidades de medida de longitud. La nanotecnología trabaja en la escala nanométrica, entre 1 y 100nm (en rojo) [12].

3.2 Nanotecnología en la medicina

La nanotecnología aplicada a la biomedicina propone nuevas estrategias para mejorar técnicas diagnósticas mediante el uso de nanopartículas como elementos de contraste, así como terapias para el tratamiento del cáncer.

Se espera desarrollar novedosos biosensores capaces de detectar de forma precoz la existencia de enfermedades mediante el análisis de una muestra de sangre o de la propia saliva del paciente. Estos dispositivos deberán reconocer los antígenos asociados a aquellas enfermedades que estén siendo estudiadas (detección de cáncer). La técnica usada para el reconocimiento de los antígenos recibe el nombre de direccionamiento biológico.

El direccionamiento biológico consiste en orientar nanopartículas hacia células tumorales con el objetivo de que se adhieran únicamente a ellas. Este reconocimiento celular se consigue recubriendo las nanopartículas con moléculas que se unen selectivamente a los receptores de estas células. Las moléculas utilizadas pueden ser anticuerpos, aptámeros, péptidos y ácido fólico, presentando cada una de ellas ventajas y desventajas en cuanto a su utilización [11].

Los tumores generan en la superficie de sus células unos antígenos específicos según el tipo de cáncer que se esté desarrollando. Estas son consideradas por el sistema inmune como un agente invasor que debe ser eliminado. Según el tipo de

cáncer se pueden producir anticuerpos de forma artificial para ser posteriormente, conectados a las nanopartículas. Se debe conocer la combinación antígeno-anticuerpo adecuada para el tipo de cáncer que se esté tratando. Por consiguiente, las nanopartículas se unirán selectivamente a las células tumorales una vez que los anticuerpos reconozcan el antígeno. Sin embargo, los anticuerpos sufren una serie de desventajas cuando son usados para el direccionamiento biológico.

Concretamente, los anticuerpos sufren tres principales desventajas. La primera de ellas es el tamaño del mismo dado que éste es superior al de las nanopartículas, por lo que les impide atravesar las membranas de las células. En segundo lugar, la fabricación de los anticuerpos es un proceso con elevados costes. Por último, el excelente funcionamiento del que hacen gala provoca en determinadas ocasiones una respuesta por parte del sistema inmune, que intenta eliminar las nanopartículas del organismo [11]. Teniendo en consideración estas desventajas es preferible la fabricación de pequeños fragmentos de anticuerpos en lugar de la estructura al completo. El motivo es que el tamaño de estos fragmentos es lo suficientemente reducido para no provocar una respuesta del sistema inmune. Es necesario que los anticuerpos reconozcan a los antígenos para los que han sido diseñados, para ello la complementariedad espacial juega un papel fundamental. Este concepto es mostrado en la Figura 3 donde se observa cómo se produce el reconocimiento de los antígenos por los anticuerpos. La complementariedad espacial se puede explicar fácilmente con la analogía de una llave diseñada específicamente para encajar y abrir una única cerradura. La parte del anticuerpo que se une al antígeno recibe el nombre de parátipo mientras que la zona del antígeno en contacto con el anticuerpo se denomina epítipo [11]. Cada anticuerpo producido artificialmente es capaz de reconocer únicamente a un antígeno específico.



Fig. 3. Esquema de un anticuerpo. El anticuerpo se une a un antígeno por complementariedad espacial [13].

Por otro lado, un aptámero es una sección corta de ADN que se produce de forma artificial. Cuando estos se encuentran en una solución se producen interacciones entre los nucleótidos que forman la cadena, convirtiendo la estructura del aptámero en una figura tridimensional. Se puede optimizar esta estructura para que se corresponda con la imagen negativa de la forma de un receptor localizado en un antígeno específico, produciéndose así una fuerte unión entre ambos. El uso de aptámeros presenta ciertas ventajas en comparación con los anticuerpos cuando son usados como moléculas para el direccionamiento biológico. En primer lugar, los aptámeros no provocan una respuesta del sistema inmune, pasan desapercibidos por él. En segundo lugar, éstos son mucho más pequeños que los anticuerpos pudiendo atravesar la membrana celular con facilidad. Por último, la producción de los aptámeros, que se realiza in vitro, es más barata que la fabricación de los anticuerpos [11].

Los péptidos son moléculas que se forman gracias a la unión de dos o más aminoácidos mediante enlaces peptídicos. Su funcionamiento al ser usado para el direccionamiento biológico es similar al de los aptámeros, se diseñan para que su forma encaje en el antígeno.

El ácido fólico o folato es un tipo de vitamina B, concretamente B9. Es usado también para el reconocimiento y la orientación de nanopartículas hacia células tumorales. El reconocimiento se produce porque las células tumorales disponen de receptores de folato en exceso. La principal ventaja del folato es su reducido tamaño de 51 átomos. Sin embargo, cuando son usados en ciertas áreas del cuerpo como el cerebro, los riñones o los pulmones, deben ser optimizados para que seleccionen únicamente las células tumorales dado que las sanas también presentan receptores de folato [11].

Existe otra forma de direccionar las nanopartículas hacia el lugar deseado que responde al nombre de direccionamiento magnético. En esta técnica se utilizan nanopartículas magnéticas guiadas a través de un campo magnético aplicado desde el exterior hacia la zona de interés.

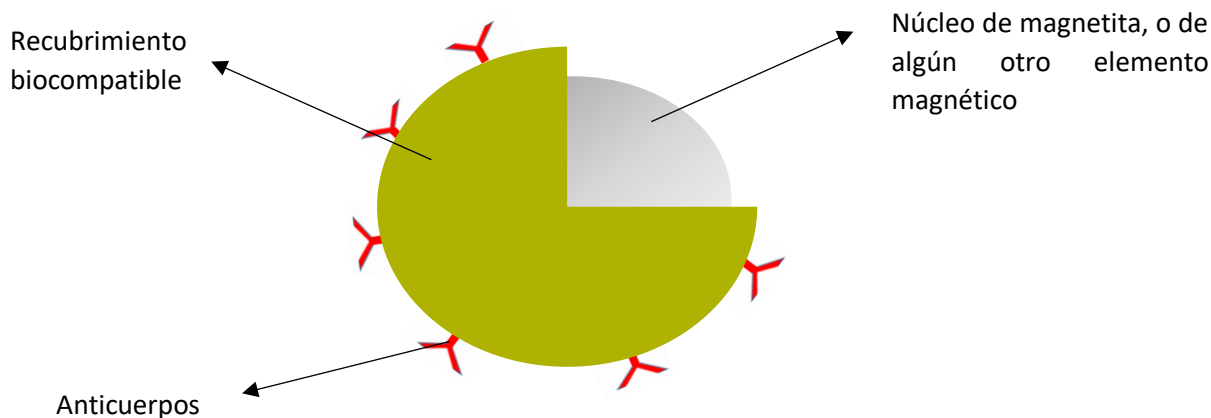


Fig. 4. Esquema de una nanopartícula magnética. Fuente: Trabajo propio

Lo ideal es fabricar nanopartículas con materiales que sean lo más magnéticos posible, por ejemplo, hierro puro, formando así las NPMs. No obstante, utilizar hierro puro conlleva problemas de toxicidad por lo que no pueden ser usados en solitario. Normalmente, el núcleo está compuesto de óxido de hierro, magnetita (Fe_3O_4), hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) o maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). La Figura 4 muestra un esquema general de una nanopartícula magnética recubierta por un material biocompatible siendo usada con anticuerpos.

Si las nanopartículas magnéticas no presentan ningún tipo de recubrimiento, su superficie adquiere un comportamiento hidrofóbico que favorece la formación de aglomerados con un tamaño de micrómetros. Esto provoca que su utilización en aplicaciones biomédicas se descarte debido a que estos aglomerados pueden llegar a obstruir algún capilar o cavidad del cuerpo humano [14]. Por esta razón, es de vital importancia que el núcleo de la NPM este recubierto por algún tipo de material biocompatible, para evitar la detección como agente invasor en el cuerpo y para proteger el núcleo metálico de la oxidación, así como permitir que la nanopartícula se degrade dentro del cuerpo humano una vez que haya completado su función. El recubrimiento de la nanopartícula es conocido como surfactante. Entre los materiales más comunes para el recubrimiento de NPMs encontramos oro, sílice, dextrano y polientilenglicol (PEG).

El oro presenta una baja reactividad química además de interesantes propiedades ópticas para diagnóstico o hipertermia. Adicionalmente, otorga biocompatibilidad a la nanopartícula, y su superficie es útil para insertar funciones

biológicas [15] [16]. El sílice dota a las nanopartículas de estabilidad en medios acuosos. El dextrano es usado como recubrimiento por su alta afinidad con el hierro y el PEG por su antiadherencia, en otras palabras, es un agente estabilizador que favorece la circulación sanguínea. Estos dos últimos tienen un menor índice de toxicidad a la vez que una mayor tasa de biocompatibilidad al ser polímeros biodegradables [17].

La utilización de estos compuestos para proteger y otorgar una función a la NPM es fundamental para garantizar su eficacia en el tratamiento. Esta funcionalización categoriza la NPM en una o varias aplicaciones a la vez. Las aplicaciones son: bioseparación, transporte de fármacos, hipertermia y diagnóstico mediante técnicas de imagen.

La Tabla 1 expone ejemplos adicionales sobre los diferentes compuestos que pueden ser usados como recubrimiento de las nanopartículas.

Tabla 1. Compuestos utilizados para funcionalizar nanopartículas magnéticas [18].

Material utilizado	Aplicaciones
Ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direccionamiento hacia el tumor
Ácido nitrilotriacético	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Separación de proteínas
Anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transporte de fármacos ▪ Detección de enzimas ▪ Reconocimiento de tumores
Aptámeros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procesos de reconocimiento
ADN o ARN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procesos de reconocimiento ▪ Transporte de fármacos
Enzimas o proteínas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biomarcadores ▪ Separación de proteínas ▪ Transporte de fármacos ▪ Hipertermia

3.3 Síntesis de nanopartículas magnéticas

En la actualidad existen diversas técnicas para la síntesis de NPMs. No obstante, sintetizar nanopartículas supone un reto importante teniendo en cuenta que se desea tener el control sobre el tamaño, la biocompatibilidad, la estabilidad, y la monodispersión. Las técnicas de producción son las siguientes [19]:

- **Co-precipitación:** se lleva a cabo una hidrólisis de iones de hierro en una atmósfera inerte con un pH entre 8 y 14, siguiendo la siguiente reacción para la magnetita:



- **Descomposición térmica:** este proceso conlleva la descomposición de agrupaciones de hierro cuando surfactantes y disolventes orgánicos están presentes en la solución orgánica. Como resultado se forman nanopartículas de óxido de hierro monodispersas.
- **Microemulsión:** utilizando microemulsiones durante la generación de nanopartículas de óxido de hierro se puede conseguir un tamaño uniforme y estabilidad coloidal. Además, para la obtención de éstas es necesario realizar una mezcla de dos microemulsiones en las que se utilizan micelas.

La Tabla 2 muestra una comparación entre los diferentes métodos para la obtención de NPMs. Se presentan en ella las ventajas y desventajas de cada uno de los procedimientos.

Tabla 2. Comparación de las técnicas para la síntesis de nanopartículas magnéticas [19] [20].

Técnica	Ventajas	Desventajas	Control del tamaño
Co-precipitación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bajo coste ▪ Simplicidad ▪ Superficie modificable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor control del tamaño 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducido control sobre el tamaño
Descomposición térmica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nanopartículas monodispersas 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevado control
Microemulsión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamaño uniforme ▪ Control del tamaño ▪ Bajo coste 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Complicaciones para manejar micelas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bueno

3.4 Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas

Las NPMs pueden suponer un cambio revolucionario en aplicaciones biosanitarias. Se espera que con su ayuda se puedan llegar a acceder a áreas que antes eran físicamente inaccesibles.

3.4.1 Imagen por resonancia magnética

Antes de aplicar cualquier tipo de tratamiento se necesita conocer la ubicación del cáncer en el cuerpo. Una de las técnicas de imagen más extendida es la resonancia magnética (RM), que consiste en utilizar un campo magnético externo para producir una imagen de la zona de interés con una alta resolución y un elevado contraste para estudiar su estructura, así como su funcionamiento de forma no invasiva. Durante la RM se hace uso de elementos de contraste para mejorar la interpretación de los datos obtenidos. Las NPMs suponen un gran método para el diagnóstico por RM debido al alto contraste que producen en las imágenes [20].

La magnetita y maghemita, material principal del que se compone el núcleo de las NPMs, mejoran el contraste de la imagen por resonancia magnética. Los

contrastes que proporcionan son del tipo T2 que otorgan a la imagen un contraste más oscuro que los que se aprecian en imágenes del tipo T1 [17].

El estudio desarrollado por Manuel Pernía Leal et al. [21] demostró que NPMs solubles en aguas y recubiertas por una capa de polietilenglicol (PEG) permiten un largo periodo de circulación en la sangre a la vez que su recubrimiento reduce su toxicidad. Los excelentes tiempos de relajación en T2 y valores r_2/r_1 bajo un campo magnético de baja potencia hacen de estas NPMs unos interesantes elementos de contraste [21]. La Figura 5 muestra una imagen de resonancia magnética usando NPMs como elementos de contraste.

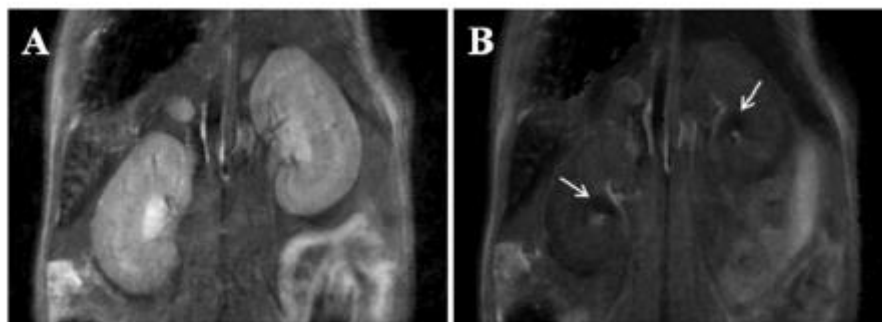


Fig. 5. Eliminación renal de MNP-GA-PEG-OH. (A) Riñones antes de la inyección de NPMs. (B) Riñones 12 minutos después de la administración de NPMs. Se aprecia una acumulación de NPMs en la pelvis renal (flechas blancas) [21].

3.4.2 Transporte de fármacos

Durante el tratamiento de cáncer por quimioterapia se suministran fármacos con una gran cantidad de actividad citotóxica que deben llegar a las células tumorales para provocarles un daño significativo. En los métodos tradicionales los fármacos suelen ser suministrados al paciente por vía venosa, distribuyéndose así por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo. Consecuentemente, los medicamentos afectan indistintamente a todo tipo de células pudiendo provocar efectos indeseados en tejidos no afectados. Generalmente, la acumulación de fármacos se produce por igual tanto en el tejido sano como en el canceroso. Sin embargo, gracias a las NPMs es posible orientar los fármacos a las zonas de interés. Esta aplicación es conocida como transporte de fármacos [20].

El funcionamiento es el siguiente:

1. Se suministran las NPMs al paciente por vía intravenosa.

2. Las NPMs se desplazan por el cuerpo humano a través del torrente sanguíneo para localizar las células tumorales.
3. Reconocimiento de los antígenos presentes en las membranas tumorales.
4. Adhesión e introducción de las NPMs en las células cancerígenas. El tamaño y el recubrimiento de éstas facilitan la penetración de las NPMs en el tumor.
5. Adicionalmente, si no se desea optar por el direccionamiento biológico, es posible concentrar las nanopartículas magnéticas en una zona determinada del cuerpo gracias a la aplicación de un campo magnético que servirá de guía para las nanopartículas. Este concepto de direccionamiento magnético se representa en la Figura 6. Independientemente de la zona donde se introduzcan las NPMs, éstas tienden a distribuirse por todo el cuerpo por el torrente sanguíneo. Ante la presencia de un campo magnético las NPMs se dirigen al punto de aplicación de este campo.

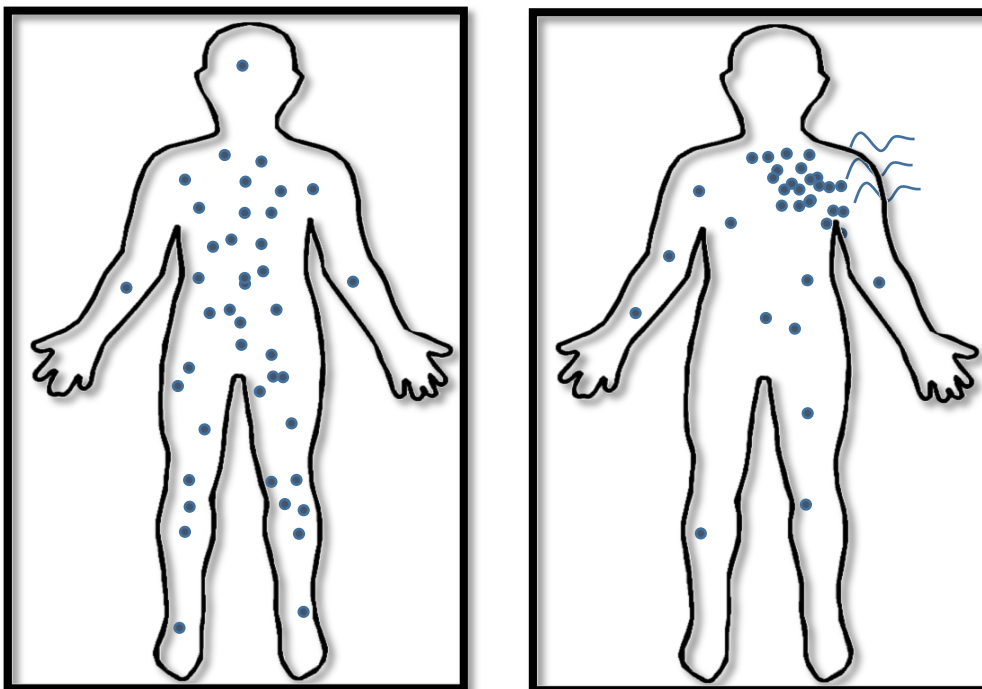


Fig. 6. Direccionamiento magnético. A la izquierda, nanopartículas magnéticas en el cuerpo. A la derecha, nanopartículas magnéticas concentradas en el punto donde se aplica un campo magnético [22].

3.5 Historia de la hipertermia

El origen de la palabra hipertermia proviene del griego hiper: “exceso” y de termos: “calor”. Es conocida en el entorno sanitario como terapia térmica, termoterapia o hipertermia oncológica. La principal diferencia entre la hipertermia y la fiebre es que en la primera el calor se induce al paciente de manera artificial y controlada, mientras que la segunda se produce internamente por efectos fisiopatológicos debido a una enfermedad o agente tóxico [23]. Antes de continuar se ha de realizar una distinción entre la hipertermia oncológica y la hipertermia maligna. Esta última es también conocida como hiperpirexia maligna o fiebre maligna y se trata de un síndrome hipermetabólico que se desencadena en pacientes ante una reacción a ciertos medicamentos generalmente usados como agentes anestésicos para cirugía. Existen una serie de genes heredados de padres a hijos que producen la hipertermia maligna. Por lo general, no se produce ningún síntoma ni ninguna señal hasta que el paciente ha sido expuesto a la anestesia [24].

La técnica terapéutica de hipertermia ya era conocida en la antigüedad por civilizaciones tales como la griega, la persa, la egipcia e hindú. En diversos escritos médicos de las civilizaciones anteriormente citadas se han encontrado descripciones sobre tumores malignos. El mundialmente famoso Hipócrates acuñó el término de “karkinos” en referencia a los tumores malignos que posteriormente fue traducido al latín, y es lo que se conoce como cáncer.

Algunos de los cánceres encontrados en pacientes eran tratados por incisión, dietas o drogas. No obstante, el tratamiento más utilizado era la cauterización del tejido cancerígeno. Este “procedimiento médico” consistía en aplicar calor extremo a una zona determinada del cuerpo mediante compuestos químicos o por el contacto directo entre la piel y hierros candentes [23].

En el siglo XIX se comenzó a desarrollar lo que hoy conocemos como cirugía oncológica, aplicándose también diversas técnicas para tratar el cáncer con calor. Durante este siglo se plantearon y desarrollaron métodos para aumentar la temperatura gracias al uso del electromagnetismo. También se inició la hipertermia mediante el uso de ondas electromagnéticas debido a las investigaciones de Jacques Arsene D’Arsonval, quién descubrió que corrientes eléctricas a frecuencias de 10 kHz o superiores eran capaces de producir una sensación de calor en el paciente sin

que éste llegara a experimentar dolor o molestias musculares [2] [25]. Se descubrió que el uso del electromagnetismo como fuente de calor permitía acumular calor en tejidos subcutáneos, usándose de forma terapéutica en los tejidos afectados gracias a la aplicación de ultrasonidos, campos electromagnéticos y ondas de microondas [2] [26]. A finales del siglo XIX los médicos hacían uso de corrientes de alta frecuencia para sus tratamientos, comprendidos entre 0.5 MHz y 3MHz. Sin embargo, esta frecuencia se fue incrementando gradualmente hasta 10 MHz, que fue usada para el calentamiento de tejidos.

En la actualidad, la hipertermia oncológica es utilizada para tratamientos de cáncer, sola o en combinación con otras técnicas afines para conseguir un mejor resultado, aumentando así la efectividad de los métodos terapéuticos implicados [26].

3.6 Hipertermia oncológica

El tratamiento de hipertermia consiste en inducir calor al cuerpo de forma artificial para elevar su temperatura con el objetivo de afectar/dañar a las células cancerígenas detectadas previamente por un periodo de aproximadamente 30 minutos para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Una elevada temperatura corporal focalizada en un tejido afectado puede destruir las células cancerosas que se encuentren en él, causando el menor daño posible a las células sanas siempre y cuando se aplique en una zona controlada con los parámetros correspondientes al tipo de tejido que se está tratando [27]. Entre 42 y 45°C es el rango ideal de temperatura en el cuál se estimula la apoptosis de las células cancerígenas.

Las tecnologías utilizadas para la aplicación de hipertermia consisten en la aplicación de ondas de microondas, ultrasonidos, radiación infrarroja, así como cámaras de agua caliente y NPMs. No obstante, éstas pueden ser utilizadas de forma individual para ejercer un aumento de la temperatura en una zona concreta, o bien, pueden complementar a otras medidas anti-cáncer como la quimioterapia o la radioterapia.

La hipertermia tiene una doble función. La primera es la eliminación directa o indirecta de las células cancerosas localizadas en zonas de difícil acceso mediante el aumento de la temperatura corporal, y la segunda es la sensibilización del tejido canceroso. Esta sensibilización interfiere en el crecimiento del tumor pudiendo llegar a disminuir su velocidad de desarrollo o llegar a interrumpirlo parcialmente. El

tratamiento eleva la tasa de perfusión sanguínea en el tejido tumoral, por lo que se produce un aumento de la oxigenación en éste. Una mayor oxigenación provoca una mayor radiosensibilidad. Además, el calor aplicado a los tumores hace que éstos sean más susceptibles a fármacos y drogas, así como a otros tratamientos terapéuticos [27].

Hoy en día se conocen tres tipos de técnicas de hipertermia que están siendo investigadas y/o usadas. La utilización de una u otra depende del órgano afectado, la etapa en la que se encuentre la enfermedad y como llega la energía al cuerpo del paciente. Las técnicas son hipertermia local, regional y de cuerpo entero.

En la hipertermia local se aplica calor en una zona pequeña donde este localizado el tumor. Esta técnica es ideal para tumores malignos que se encuentren en una fase previa a la metástasis. Las fuentes de energía comúnmente utilizadas son microondas, radiofrecuencias y ultrasonidos. Además, hay tres métodos para la aplicación de la hipertermia local dependiendo del área a tratar [27]:

- **Superficial/externo:** se usa un aplicador externo situado sobre la piel o cerca de ella para hacer llegar la energía al tumor que se encuentra en la piel o debajo de ella.
- **Intraluminal/endocavitario:** ideal para tratar tumores cerca o entre las cavidades del cuerpo humano, como por ejemplo tumores localizados en el esófago o en el recto. Para este tipo de tumores se hace uso de una sonda que se inserta en el tumor desde donde éste recibe energía y es calentado de forma directa.
- **Intersticiales:** útil para eliminar tumores situados en zonas profundas del cuerpo. Con esta técnica se pueden conseguir mayores temperaturas que con las técnicas externas.

Cuando se hace uso de la hipertermia regional es posible aplicar diversos métodos para elevar la temperatura de grandes áreas de tejido, es decir, de un órgano, una cavidad del cuerpo humano o una extremidad. Las técnicas aplicadas son las siguientes [27]:

- **Enfoque de tejido profundo:** es usado cuando se requiere tratar cánceres ubicados en zonas profundas del cuerpo. Con esta técnica se consigue una temperatura menor que con el método intersticial.
- **Perfusión regional:** en primer lugar, se extrae una parte de la sangre del paciente para ser calentada y posteriormente, introducida de nuevo por perfusión a la zona afectada.
- **Perfusión peritoneal hipertérmica continua:** esta técnica es usada para tratar cánceres localizados en la cavidad peritoneal.

Por último, la hipertermia de cuerpo entero calienta todo el cuerpo utilizando temperaturas entre los 41,6 y los 42,2°C. Es usada para el tratamiento de cánceres metastásicos que se han extendido por el cuerpo [27].

Como toda técnica médica, la hipertermia presenta la posibilidad de producir efectos secundarios. La mayoría de las células sanas no resultan dañadas siempre y cuando la temperatura que alcancen éstas sean inferiores a 43,9°C. No obstante, dado que cada tejido del cuerpo humano presenta diferentes propiedades, es posible que se produzcan temperaturas más elevadas en según qué puntos del cuerpo. Este efecto puede llevar al paciente a sufrir dolores, quemaduras o molestias [27].

Los efectos más graves se producen durante la hipertermia de cuerpo completo pudiendo llegar a provocar complicaciones y/o enfermedades en el sistema cardiovascular. Sin embargo, la posibilidad de que se produzcan este tipo de efectos en el paciente es ínfima. Los efectos secundarios más comunes en este tipo son diarrea, vómitos y náuseas [28].

3.6.1 Factores a considerar en hipertermia

Durante la hipertermia oncológica se llevan a cabo una serie de mecanismos que afectan al resultado final. Estos son la transferencia de calor en el tejido, y la interacción que se produce entre el tejido y el método utilizado para el calentamiento de las células [29].

El flujo de calor en el tejido se lleva a cabo principalmente por conducción. Se realiza un intercambio de energía entre zonas con diferentes temperaturas (gradiente de temperatura), y por convección que produce una transferencia de calor desde la profundidad del tejido hasta la superficie, siendo fundamental en éste la circulación sanguínea. La transferencia de calor producida durante el tratamiento está determinada por las propiedades térmicas del tejido donde se aplique y son las siguientes: la capacidad calorífica, la densidad y la conductividad térmica [29].

Las técnicas más utilizadas en procedimientos médicos han sido las referentes a fuentes de luz láser para aplicar calor en el tejido a tratar. La luz láser tiene la ventaja de presentar una mayor intensidad, monocromaticidad, coherencia y dispone de un modo de aplicación de onda continua [30]. El tejido absorbe y emite los fotones de luz aplicados por el láser, y durante esta interacción la luz absorbida se convierte en calor que es utilizado para el tratamiento de hipertermia.

Durante el ciclo celular las células son más sensibles a la hipertermia cuando se encuentran en la fase S, esta es, la segunda fase del ciclo que se corresponde con la replicación del ADN. Cuando se sintetizan los fragmentos de ADN en las células que han sido calentadas ocurren errores durante la replicación, se forman cromátidas erróneas provocando que se unan de forma incorrecta. Estos errores celulares producen la muerte de la célula al entrar en la fase de mitosis para evitar que se herede el ADN defectuoso. Además, los mecanismos de reparación celular pueden verse afectados por el tratamiento, así el daño producido por la hipertermia en el tejido canceroso no puede ser “reparado” por las células cancerígenas. Por último, el calor puede llegar a bloquear el proceso de síntesis de ADN vía inhibición de enzimas clave como el ADN polimerasa y el ADN ligasa [31].

3.7 Calentamiento de las nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas se calientan cuando se aplica un campo magnético oscilante, aunque también pueden ser calentadas directamente por láser, ultrasonidos y/o microondas. Se producen cuatro procesos por los que las nanopartículas absorben energía que posteriormente se transforma en calor: histéresis, resonancia, corrientes de fuga y relajación.

Se desprecia la aportación de energía proporcionada por la corriente de fuga dado que las nanopartículas presentan una baja conductividad eléctrica. Además, la

resonancia también se desprecia debido a la baja frecuencia con la que es aplicado el campo magnético. La relajación y la histéresis son los dos principales procesos por los que las nanopartículas absorben energía.

Normalmente, las nanopartículas superparamagnéticas presentan un único dominio debido a sus reducidas dimensiones. Esta condición indica que las nanopartículas monodominio obtienen una magnetización uniforme en presencia de un campo magnético. La Figura 7 muestra la orientación de las nanopartículas monodominio cuando se aplica un campo magnético externo [32].

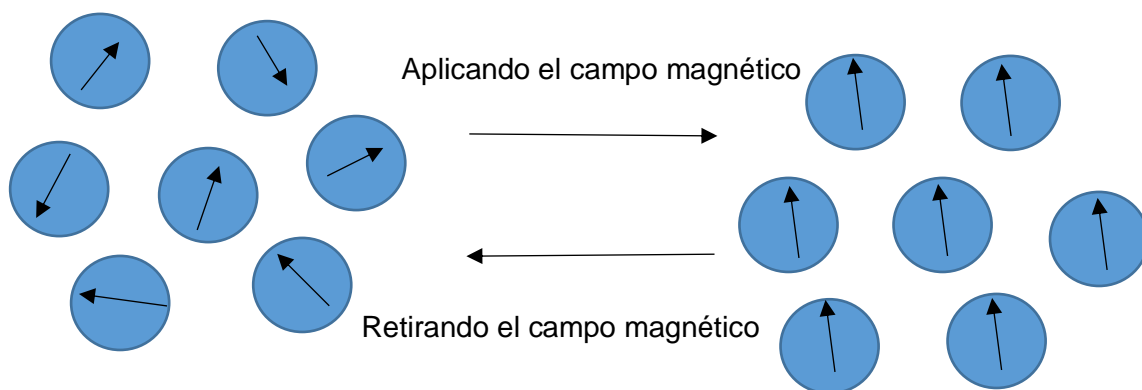


Fig. 7. Partículas superparamagnéticas con y sin campo magnético aplicado. Fuente: Trabajo propio

Cuando se aplica un campo magnético alterno sobre estas nanopartículas, éstas tratan de alinearse continuamente para coincidir con la alineación marcada por el campo. Durante este realineamiento continuo la energía usada para el alineamiento se libera durante la relajación, esto es, cuando el momento magnético vuelve al punto de equilibrio. Esto se conoce como relajación de Neél. Por otro lado, la relajación de Brown también contribuye a aportar calor a las nanopartículas. Este calor se obtiene en forma de pérdidas por fricción. Sin embargo, en las nanopartículas monodominios no se observa el concepto de histéresis dado que no disponen de paredes de dominio. El comportamiento de histéresis se produce en NPMs que cuentan con más de un dominio magnético. En este caso, al existir paredes de dominio el movimiento entre ellas genera energía por fricción.

Capítulo 4: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)

El ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) es un procedimiento médico no invasivo o mínimamente invasivo en el que se aplica un haz de ultrasonidos de alta intensidad y energía con el objetivo de producir la destrucción celular o necrosis en un área enferma o dañada por ablación térmica. La temperatura aplicada entra en el rango de hipertermia elevada al estar ésta comprendida entre 55 y 100°C. No obstante, se evita que la temperatura llegue a valores extremos por encima de los 85°C para evitar la ebullición de los líquidos que se encuentren en el interior del tejido. La destrucción celular provocada por los ultrasonidos se produce de forma selectiva, minimizando el daño producido en las células sanas [33].

4.1 Tipos de sistema de guiado

Generalmente, los tratamientos por HIFU se llevan a cabo con la utilización conjunta de un sistema de imágenes que sirve de guía para planificar y orientar el procedimiento. Existen dos métodos de imagen usados en esta técnica, la resonancia magnética, y la ecografía. Dependiendo del método usado el procedimiento recibe el nombre de Ultrasonido Focalizado guiado por Resonancia o Ultrasonido Focalizado guiado por Ultrasonido.

El guiado por resonancia magnética permite obtener una imagen más clara y nítida de la zona en la que se aplica el tratamiento. Sin embargo, esta técnica no permite la visualización del área a tiempo real por lo que los movimientos del paciente no se verían reflejados en la imagen. Por otra parte, si se usa la ecografía como sistema de guiado se consigue una visualización en tiempo real y se puede observar cómo afecta el HIFU a los tejidos gracias a las variaciones en la escala de grises de la imagen ecográfica [34].

4.2 Principio físico

El sonido es una perturbación de energía mecánica que se transmite a través de un medio en forma de ondas. El sonido transporta energía desde su fuente hasta otra zona siempre que haya un medio presente. Los ultrasonidos son una forma de sonido

a una alta frecuencia, >20.000 Hz. Los principales parámetros del sonido son: periodo, frecuencia y longitud de onda. Cuando las ondas de los ultrasonidos se focalizan en un pequeño punto, la presión acústica se eleva rápidamente alrededor del punto donde se produce el aumento de la temperatura [34].

El principio de actuación de los HIFU es análogo a cuando se utiliza una lupa para concentrar la luz del sol sobre un objeto con el objetivo de aumentar su temperatura. Si el objeto en cuestión se encuentra más cerca o lejos de la lupa, no pasará nada al no concentrarse la luz en un único punto. Sin embargo, si se coloca el objeto a una distancia adecuada, se elevará la temperatura en el punto donde se enfoca.

Cuando se propaga una onda acústica por un tejido, parte de la energía es absorbida y convertida posteriormente en calor. Si se aplica un haz enfocado en una pequeña zona, las ondas pueden profundizar en un tejido. Dependiendo de la temperatura aplicada y del tiempo al que se expone un tejido a dicha temperatura, se producirá el daño tisular. Los parámetros técnicos más importantes para el diseño de un sistema HIFU adecuado al tejido y a la aplicación específica son [35]:

- 1) Frecuencia (MHz)
- 2) Profundidad de penetración del haz (punto focal)
- 3) Intensidad acústica (W)
- 4) Duración de la aplicación
- 5) Intervalos de los pulsos
- 6) Desplazamiento longitudinal de la fuente
- 7) Distancia lateral entre lesiones elementales.

Existen efectos biológicos y mecánicos que se producen de forma secundaria pero que contribuyen en la destrucción celular, estos son:

- **Cavitación:** se crean microburbujas de gas en un campo acústico cuando la intensidad acústica es lo suficientemente elevada. Con la compresión y la expansión del tejido adecuada se obtienen microburbujas de aire, éstas oscilan y crecen pudiendo llegar a implosionar con el tiempo. Al interaccionar estas burbujas con el ultrasonido se produce un flujo de líquido que es usado para dañar superficies sólidas [34].

- **Apoptosis:** muerte celular programada o provocada por el mismo organismo para controlar el desarrollo y el crecimiento de las células. El HIFU puede estimular y acelerar el proceso de apoptosis al producir daño directo en el ADN de las células además de eliminarlas directamente por ablación.
- **Propagación no lineal del ultrasonido:** debido a la heterogeneidad del tejido, las ondas de ultrasonidos se modifican produciéndose efectos no lineales que conllevan al aumento de la temperatura de la zona afectada.

4.3 Tratamiento de cáncer de mama mediante HIFU

El tratamiento estándar para el cáncer de mama es un procedimiento quirúrgico en el que se extrae el tumor y el tejido circundante. Las cirugías más extendidas son la lumpectomía y la mastectomía, ambas invasivas y con efectos estéticos notables. El interés por terapias ablativas no invasivas que permiten conservar la mama ha aumentado debido a sus positivos efectos psicológicos y estéticos, así como una menor dosis de anestesia, corta estancia hospitalaria y una menor probabilidad de infecciones [36].

El tamaño del tumor se va reduciendo de forma progresiva tras la aplicación del tratamiento HIFU. Durante los 12 primeros meses los efectos son más notables. Un estudio desarrollado en la Universidad de Ciencias Médicas en Chongqing, China, concluyó que la tecnología HIFU es segura y eficaz para pacientes con cáncer de mama [37].

En la Figura 8 se ilustra la reducción de tamaño que experimenta un tumor en la mama. Antes de la aplicación de ultrasonidos se aprecia la lesión en el seno izquierdo y la presencia de flujo sanguíneo hacia el tumor, marcado por las flechas en la imagen (a). Sin embargo, las imágenes obtenidas a los seis y doce meses tras el tratamiento muestran una disminución de la lesión en ausencia de flujo sanguíneo [37].

F. Wu et al. suministraron el radioisótopo TC-99m sestamibi a seis de los veintidós pacientes tratados en el estudio antes del tratamiento [37]. Utilizaron la Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) para obtener las imágenes en estos pacientes. Una vez que se aplica el tratamiento, el consumo de los radioisótopos desaparece sirviendo esto como indicador de una respuesta positiva, como se muestra en la Figura 9. En ésta, las flechas indican las lesiones antes del tratamiento

(a). Transcurrido un mes desde la intervención el consumo de los radioisótopos ha desaparecido en las lesiones tratadas, marcadas con flechas (b) [37].

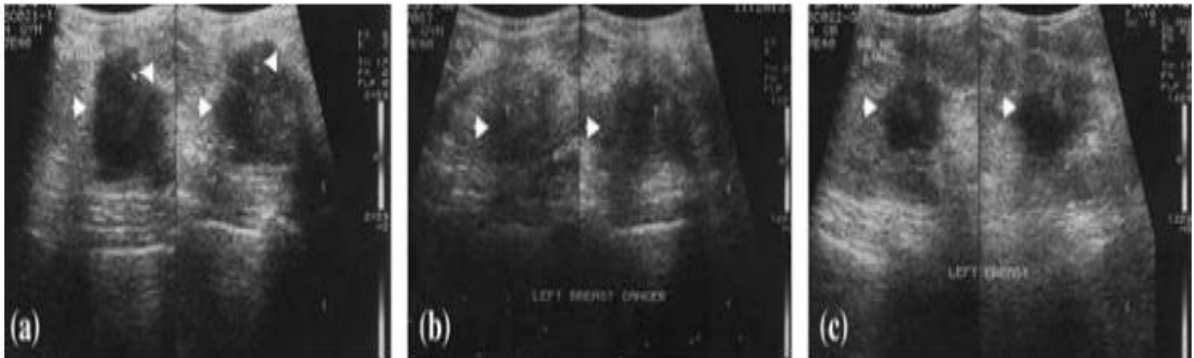


Fig. 8. Ecografía de un cáncer de mama en el seno izquierdo. Imagen obtenida mediante ecografía Doppler de un cáncer de mama localizado en el seno izquierdo de una mujer de 62 años antes y después del tratamiento HIFU. (a) Antes del tratamiento, las flechas señalan el flujo de sangre al tumor. (b) 6 meses después del tratamiento. (c) 12 meses tras la aplicación de HIFU [37].

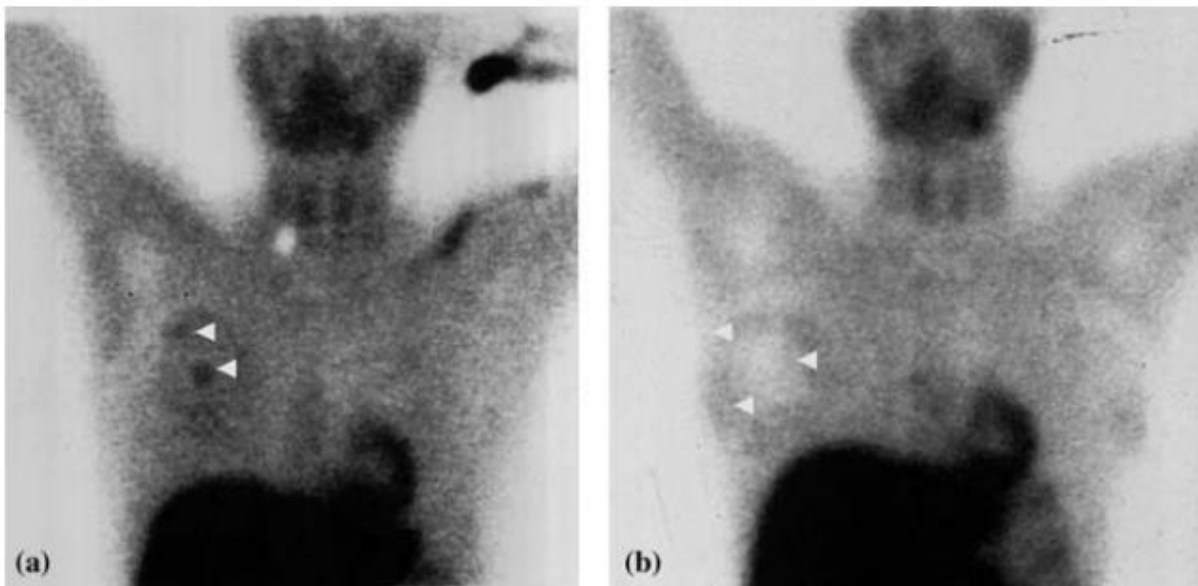


Fig. 9. Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) usando el radioisótopo TC-99m sestamibi como marcador. El paciente es una mujer de 48 años de edad con un tumor localizado en el seno derecho. (a) Antes del tratamiento. (b) 1 mes tras el tratamiento [37].

4.4 Zonas tratadas por el HIFU

El HIFU puede ser utilizado en los siguientes tratamientos oncológicos [33]:

- Cáncer de hígado
- Cáncer de riñón
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de mama
- Carcinoma de vejiga
- Fibromas uterinos
- Fibroadenomas de mama
- Metástasis
- Tumores óseos
- Tumores de partes blandas
- Tumores en la cavidad pélvica
- Tumor retro-peritoneal
- Tumores de próstata
- Tumores residuales producidos después de un tratamiento o cirugía
- Tratamiento paliativo

4.5 Dispositivos para el tratamiento

Existen numerosas empresas que cuentan con sus propios dispositivos médicos para el tratamiento oncológico mediante el uso de HIFU. Los dispositivos más importantes usados en Europa se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Compañías y dispositivos de HIFU.

Compañía	Nombre del dispositivo	Indicaciones
EDAP	Ablatherm	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de próstata • Mínimamente invasivo
InSightec	ExoAblate	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores ginecológicos • Guiado por resonancia magnética
Haifu	JC	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos en tejidos blandos • Guiado por ultrasonidos • No invasivo
Philips	MR-HIFU	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromas uterinos • No invasivo • Utiliza guía por RM

Capítulo 5: Formulación matemática y análisis de resultados

En este proyecto se pretende modelar la transferencia de calor que se produce sobre células cancerígenas ubicadas en la mama cuando se aplica calor en la zona afectada. Durante el tratamiento de hipertermia hay que considerar dos factores fundamentales, la temperatura y el tiempo de exposición. Al aplicar una cierta temperatura durante un tiempo determinado se favorecerá y/o producirá la apoptosis. Ambos factores presentan una dependencia entre ellos de forma que cuando se aumenta la temperatura disminuye el tiempo de exposición necesario para conseguir el mismo efecto. Estudios sobre la hipertermia han demostrado que la temperatura ideal para un correcto y efectivo tratamiento se encuentra en el rango de 42 - 45°C, debido a que las células tumorales son más sensibles al calor. Sin embargo, para eliminar directamente un tumor (ablación) es necesario aumentar la temperatura por encima de los 50°C. La mayoría de los tejidos sanos del cuerpo no presentan daños durante la terapia siempre y cuando la temperatura incidente en ellos sea inferior a 43,9°C por un período de hasta una hora. No obstante, cada tejido debe ser considerado de forma independiente debido a las diferentes características que presentan.

5.1 Suposiciones

Suponemos que el tumor tiene una forma esférica perfecta de radio R, que se aplica calor únicamente en el centro de dicho tumor, que no se produce ningún tipo de pérdida de temperatura, y que no hay ningún tipo adicional de generación de calor.

La ecuación utilizada es la ecuación planteada por Pennes para el biocalor:

$$\frac{\rho C_p}{k} \frac{dT}{dt} = \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dT}{dr} \right) + q_p + \frac{q_m}{k} \quad (1)$$

Donde ρ es la densidad, C_p es la capacidad calorífica o el calor específico del tejido, k la conductividad térmica del tejido y q_m es la generación del calor metabólico. Por último, tenemos el término q_p que se corresponde con la perfusión de calor propuesta por Pennes, y está definida de la siguiente manera $q_p = \frac{\omega^* \rho_b^* C_{pb}}{k} (T_\infty - T)$ donde ω es la velocidad de flujo másico de la sangre por unidad de volumen, ρ_b es la

densidad de la sangre, C_{pb} es la capacidad calorífica de la sangre, T_{∞} es la temperatura de la sangre arterial y T es la temperatura local del tejido [38].

Con el objetivo de simplificar el modelo matemático se eliminará el término q_p de la ecuación por lo que la ecuación quedaría:

$$\frac{\rho C_p}{k} \frac{dT}{dt} = \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dT}{dr} \right) + \frac{q_m}{k} \quad (2)$$

A partir de este punto se evaluará el siguiente escenario en el que se asumirá que no existe calor metabólico. Por lo tanto, la ecuación a evaluar será:

$$\frac{\rho C_p}{k} \frac{dT}{dt} = \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dT}{dr} \right) \quad (3)$$

Este modelo se resolverá de forma analítica y se modelará para que muestre una aproximación de los efectos producidos al aplicar calor en el centro de un tumor en una fase temprana de su desarrollo. Se ha supuesto también que se aplica calor en el centro únicamente mediante ultrasonidos de alta intensidad con una temperatura para estimular la apoptosis. Como se supone que el tumor es esférico y de densidad uniforme, la distribución del calor desde el centro al resto del tumor será la misma en todos los ángulos de phi y theta de la esfera. Debido a esta simetría se puede evaluar el modelo como la distribución del calor que se produce en una barra, partiendo de la ecuación del calor.

5.2 Modelo matemático

Desarrollando la ecuación se ha llegado a la siguiente solución general:

$$U(r, t) = \frac{(T_2 - T_1)r}{R} + T_1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{-2(T_1 - T_2)}{\pi n} \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi r}{R}\right) e^{-\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 Dt} \quad (4)$$

Los pasos seguidos para obtener dicha ecuación se muestran detalladamente en el Anexo I.

La temperatura normal del cuerpo humano varía en función de la persona. Sin embargo, se ha aceptado que la temperatura media del cuerpo se encuentre entre los 36,1 y los 37,2°C [39]. En el presente modelo se ha optado por escoger una temperatura normal de 37°C.

Anteriormente se mencionaron las distintas temperaturas que pueden ser aplicadas en un tratamiento de hipertermia o de ablación. En este modelo se considera una temperatura de hipertermia de 42°C.

El tumor se ha modelado como una esfera perfecta de radio R. El tamaño de éste varía en función de la fase en la que se encuentre. En la fase II el tumor tiene un diámetro que varía entre los 2 y 5 cm. Se ha seleccionado un diámetro de 4 cm para el tumor modelado en la mama.

Los parámetros escogidos para la simulación, ρ densidad, C_p la capacidad calorífica o el calor específico del tejido, y k la conductividad térmica del tejido, son respectivamente $920 \frac{Kg}{m^3}$, $3000 \frac{J}{Kg^{\circ}C}$, $0,42 \frac{W}{m^{\circ}C}$. Estos valores se corresponden a los tumores que se encuentran localizados en la mama. Se han obtenido gracias a la documentación bibliográfica [40] [41]. A modo de resumen, la siguiente tabla muestra todos los valores utilizados para la simulación.

Tabla 4. Valores para el modelo matemático

Parámetro	Valor
Temperatura cuerpo humano	37°C
Temperatura hipertermia	42°C
Diámetro del tumor	4 cm
ρ	$920 \frac{Kg}{m^3}$
C_p	$3000 \frac{J}{Kg^{\circ}C}$
K	$0,42 \frac{W}{m^{\circ}C}$
Tiempo de exposición	100 s

5.3 Resultados

Tras el desarrollo de la Ecuación 3 e implementación de ésta en Matlab usando el código mostrado en el Anexo II, se ha simulado gráficamente la transferencia de calor. Cuando conseguimos aplicar calor en el centro del tumor concentrando el haz de ultrasonidos para generar una temperatura de 42°C en el centro de éste, observamos en la Figura 10 como se distribuye la temperatura desde el centro hasta el borde del tumor. El tiempo de exposición elegido para este caso concreto ha sido de 100 segundos.

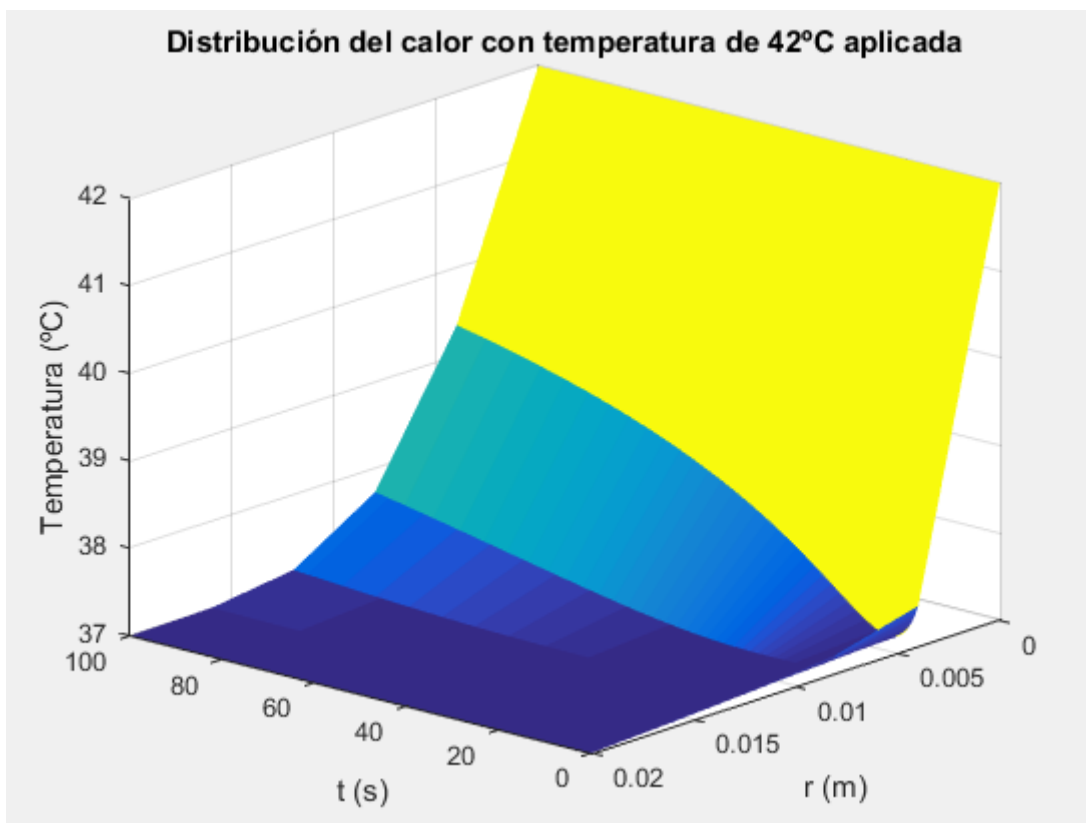


Fig. 10. Transferencia de calor con hipertermia aplicada de 42°C. Tiempo de exposición de 100 segundos. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

La Figura 10 presenta la simulación realizada para el modelo dado haciendo uso de los parámetros anteriormente citados. En ella se puede observar la distribución de temperatura para un sistema aislado en el que se supone que no se genera calor más que el aplicado desde el exterior y que no se experimenta ningún tipo de pérdida de temperatura. Además, se aprecia como la temperatura en el centro del tumor se

mantiene constante a 42°C, mientras que en el resto del tumor la temperatura se incrementa gradualmente conforme avanza el tiempo. Sin embargo, la temperatura disminuye progresivamente al acercarse al borde exterior del tumor para alcanzar la temperatura normal del cuerpo, manteniéndose casi constante a 37°C. Eso refleja que la temperatura utilizada en este tratamiento no debe suponer un riesgo para las células colindantes.

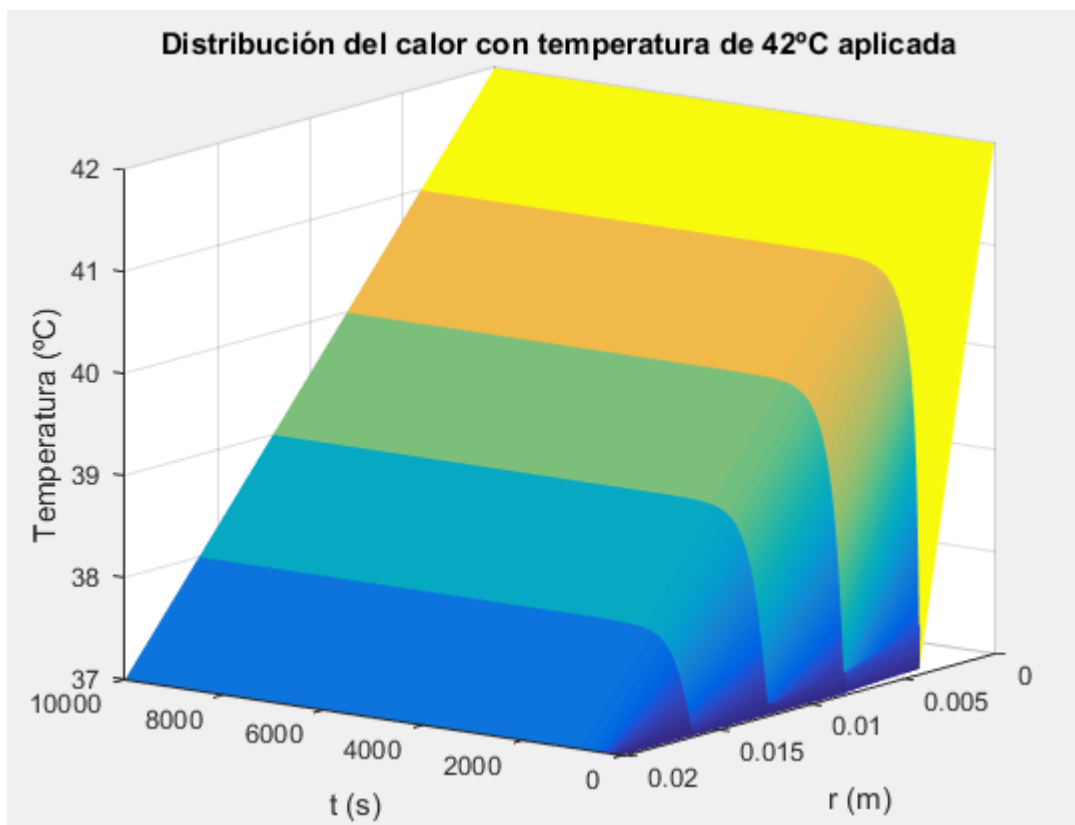


Fig. 11. *Trasferencia de calor para hipertermia de 42°C. Tiempo de exposición de 10000 segundos. Fuente: Trabajo propio en Matlab*

El mismo modelo es representado en la Figura 11 aunque esta vez se ha aumentado el tiempo de exposición a 10000 segundos. Al igual que en el modelo anterior, la transferencia de calor se realiza de forma gradual, aumentándose con el tiempo y distribuyéndose por la forma esférica del tumor. La temperatura permanece constante a 42°C en el centro de la esfera. Si se comparan ambas gráficas (Figura 10 y Figura 11) se aprecia como al aumentar el tiempo al que el tumor es expuesto al tratamiento de hipertermia se consigue calentar una mayor parte de él. Se eleva la

temperatura en zonas donde con un tiempo de exposición de 100 segundos no serían posibles. Los resultados son los esperados por el modelo matemático debido a que el calor sólo afecta al tumor y la temperatura decrece en la zona cercana al borde de éste.

Se alcanza un pico de temperatura de 42°C en el centro ($r=0$) desde el cual se va distribuyendo la temperatura a lo largo del tumor, y disminuyendo ésta en función del radio cuando r se acerca al borde (R). Adicionalmente, en las Figuras 12 y 13 se ha realizado una comparación sobre el aumento de temperatura en el tumor en función del tiempo de exposición al que es sometido. En la Figura 12 el tumor es expuesto durante 100 segundos, mientras que en la Figura 13 el tiempo de exposición ha sido aumentado hasta los 10000 segundos. Ambas gráficas muestran el efecto del tiempo de exposición en la propagación del calor. Si nos fijamos en la temperatura cuando el radio es 0.006 metros en la Figura 12, podemos observar como la temperatura en ese punto se incrementa cuando aumenta el tiempo de exposición. El mismo efecto se aprecia en la Figura 13 para el punto en cuestión.

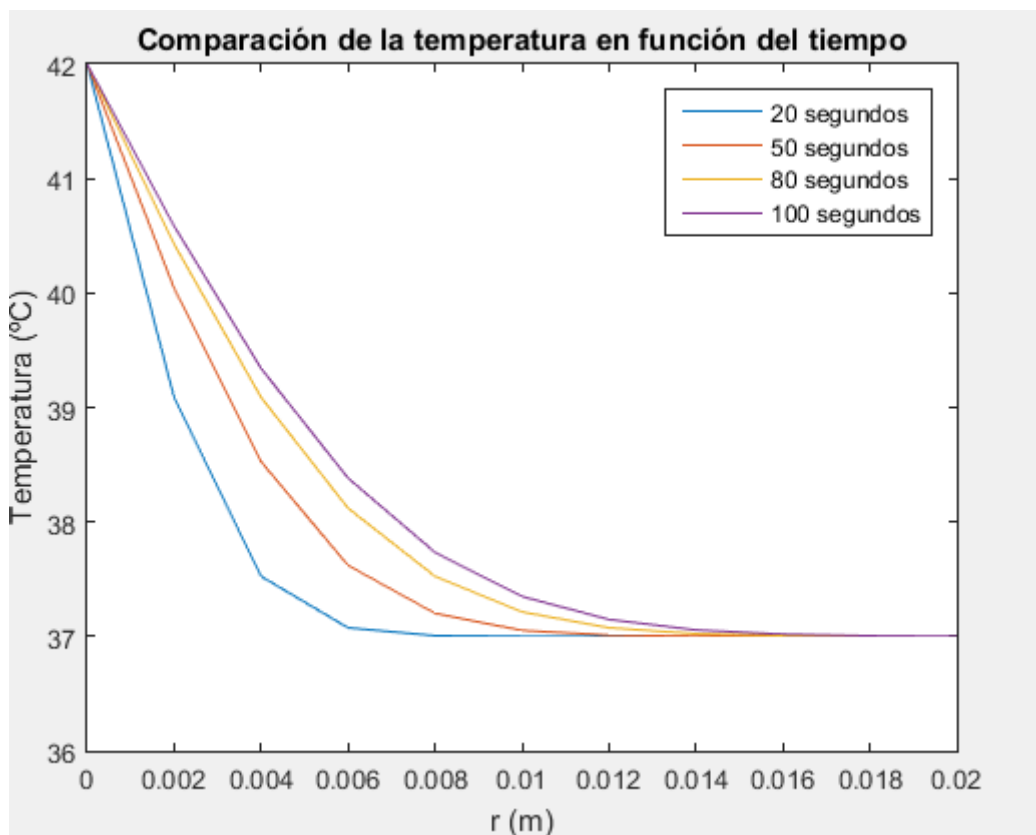


Fig. 12. Comparación de la temperatura. Tiempo de exposición de 100 segundos. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

La comparativa de la temperatura se hace más notable en la figura 13 dado que se ha otorgado más tiempo para que el calor se propague por el tumor. Sin embargo, ambas ofrecen el resultado esperado, siendo 42° grados el pico de temperatura que se consigue en el centro donde se concentra la energía aplicada.

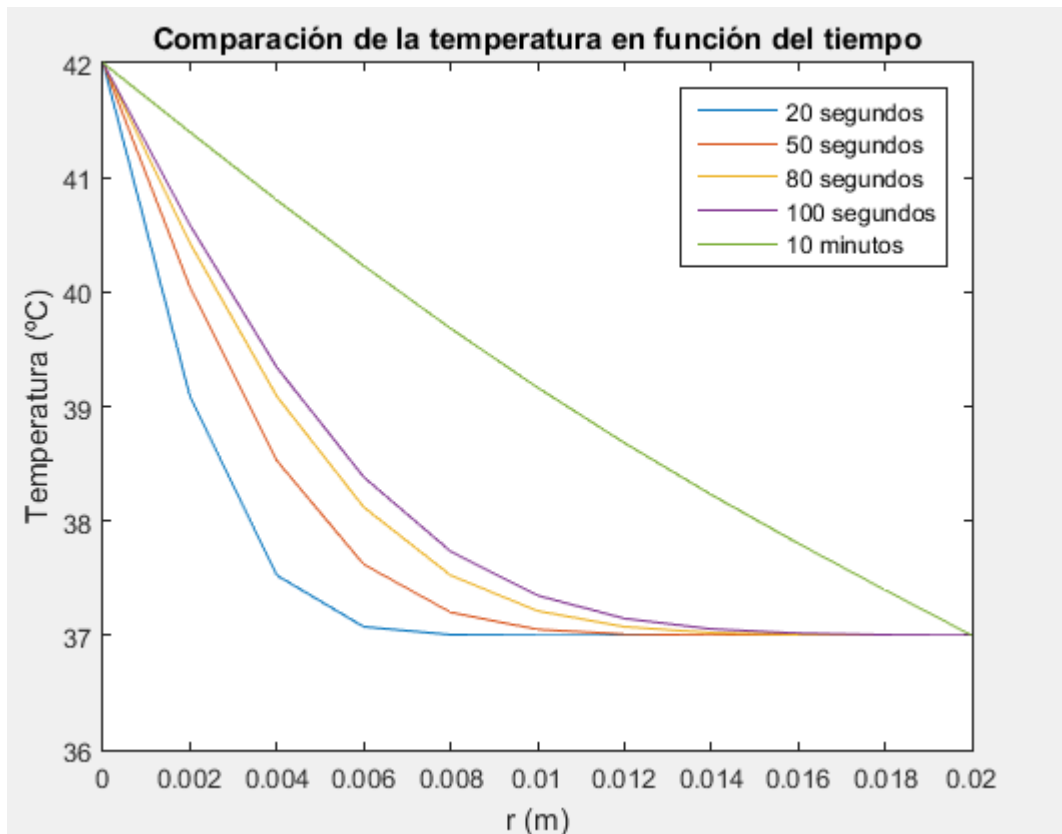


Fig. 13. Comparativa de la temperatura en función del tiempo. Tiempo de exposición permitido de 10000 segundos. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

Los resultados mostrados anteriormente corresponden a una temperatura de hipertermia moderada de 42°C. Sin embargo, se ha simulado el mismo modelo elevando la temperatura a 50°C para observar los efectos producidos en el tumor, así como los cambios con respecto a la anterior temperatura. En la Figura 14 se muestra la simulación para este caso cuando el tiempo de exposición es de 100 segundos. La temperatura alcanza su pico en el centro del tumor, que se calienta a 50°C. A simple vista no se aprecia una diferencia notable con la Figura 10 más que lo datos para indicar el aumento de temperatura. No obstante, en las siguientes figuras se compararán ambas hipertermias para observar cómo se puede conseguir el mismo resultado en menos tiempo si se aplica una mayor temperatura.

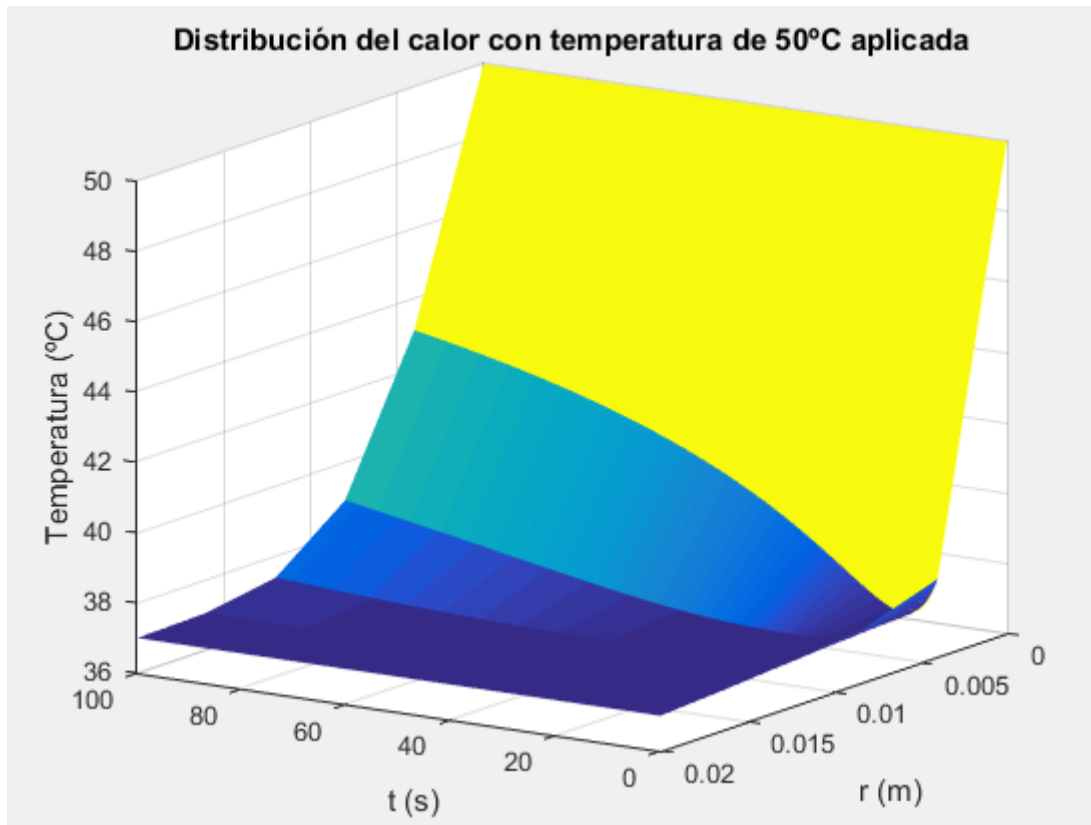


Fig. 14. Transferencia de calor con hipertermia aplicada a 50°C. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

La transferencia de calor en el tumor cuando se establece el tiempo de exposición a 10000 segundos se muestra en la Figura 15. La temperatura alcanza un pico en el centro del tumor de 50°C, aunque también se calienta el resto del tumor a una temperatura superior al simulado en la Figura 11. La Figura 16 muestra la comparación de temperaturas cuando se aplica 42°C y 50°C. La letra junto al tiempo de exposición en la leyenda de la Figura 16 hace referencia a la hipertermia de 50°C. Además, se puede inferir que si aumentamos la temperatura de hipertermia se reduciría significativamente el tiempo de exposición para conseguir el mismo resultado.

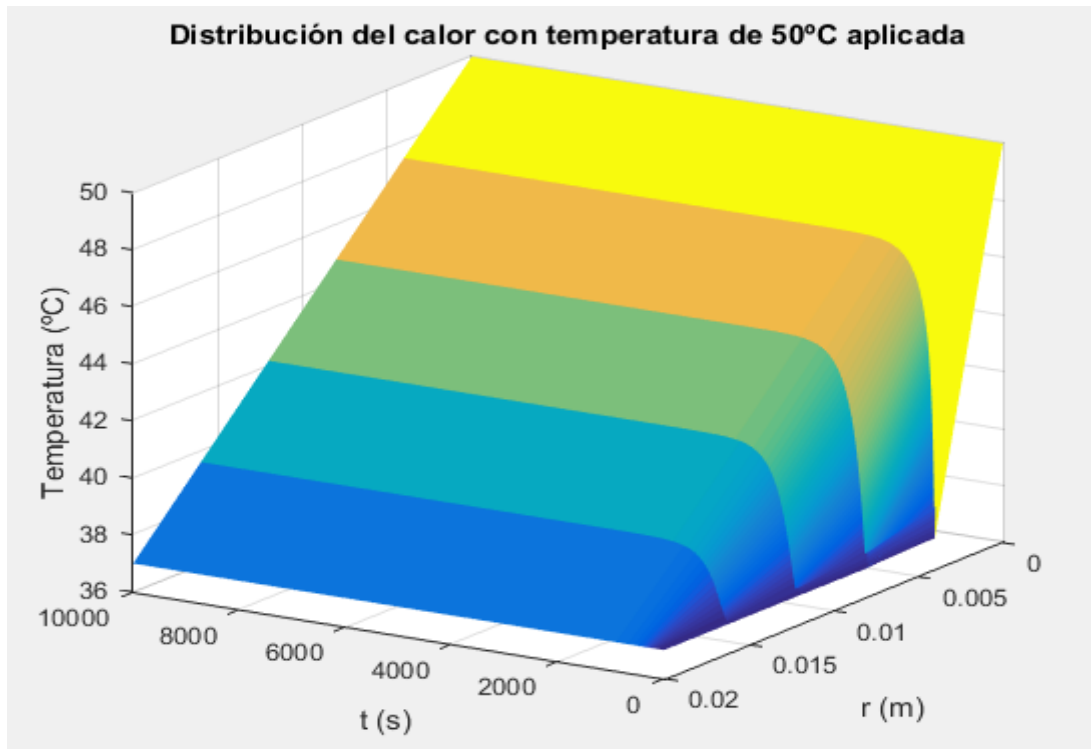


Fig. 15. Simulación del modelo con hipertermia aplicada de 50°C. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

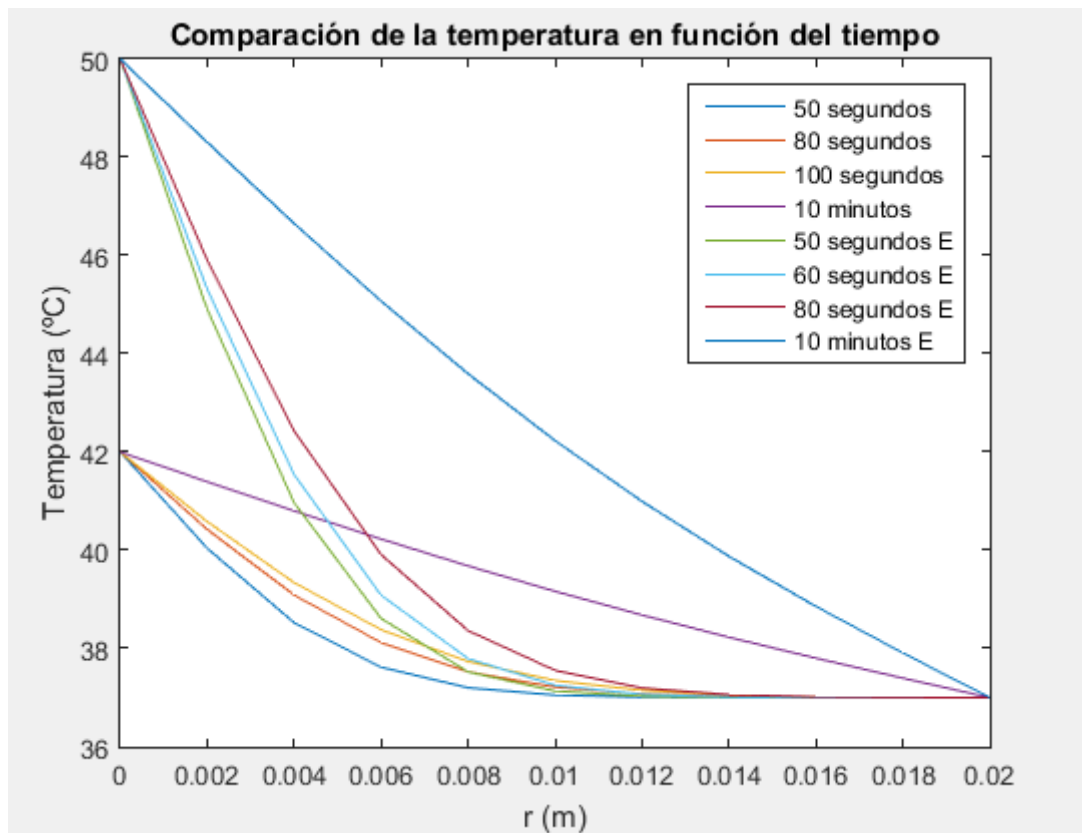


Fig. 16. Comparación entre temperaturas de hipertermia de 42°C y 50°C. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

5.4 Modelo matemático utilizando nanopartículas magnéticas

Las NPMs dirigidas a la zona tumoral y calentadas a través de un campo magnético oscilante aplicado de forma externa suponen otro método para llevar a cabo la hipertermia oncológica. El siguiente modelo matemático ha sido obtenido suponiendo una forma esférica para el tumor, una potencia lineal para el calentamiento de las nanopartículas y condiciones simétricas gracias a la supuesta simetría esférica del tumor. Esta fórmula matemática ha sido planteada, desarrollada y analizada en la Universidad de California, San Diego [42]. Se utilizará su fórmula como método adicional para comparar entre el modelo de hipertermia propuesto en este proyecto con el modelo planteado para el calentamiento de nanopartículas magnéticas.

$$T(r,t) = T_0 + \frac{w}{12k_1}(R^3 - r^3) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2wR^3(-1)^n}{(n\pi)^2} \left[1 + \frac{2}{(n\pi)^2} ((-1)^n - 1) \right] \text{sinc}\left(\frac{n\pi}{R}r\right) e^{-D_1\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 t} \quad (5)$$

In which $\text{sinc}(x) = \frac{\sin(x)}{x}$

En el Anexo III se muestra el código de Matlab utilizado para este apartado, siendo éste desarrollado en el artículo 'Hyperthermia Cancer Therapy by Magnetic Nanoparticles' para el tratamiento de cáncer de hígado. Modificando los valores de los parámetros que caracterizan el tipo de tejido, se puede adaptar el modelo para observar la situación de las nanopartículas magnéticas en la mama. Se han escogido los parámetros de densidad, calor específico y conductividad térmica mostradas en la Tabla 4, ajustando el radio para el tumor de 2 cm [42].

La Figura 17 expone la distribución del calor en un tumor cuando se calientan las nanopartículas magnéticas a través de un campo magnético oscilante. En el instante inicial, la temperatura del tumor es la misma que la temperatura normal del cuerpo humano (37°C). Conforme aumenta el tiempo de exposición, el calor se va distribuyendo a lo largo del tumor alcanzando un pico de temperatura en el centro de éste de 43,1°C, manteniéndose en este valor cuando se aumenta el tiempo de exposición. Esto indica que aplicando una potencia de 130 W durante 10 segundos será suficientes para elevar la temperatura dentro del rango deseado y favorecer la muerte celular de las células tumorales.

En comparación con el modelo realizado en el apartado 5.2, en el modelo con nanopartículas magnéticas, el centro del tumor va adquiriendo temperatura en función del tiempo dado que se debe permitir el calentamiento de las nanopartículas magnéticas. Esta temperatura disminuirá gradualmente cuando se retire el campo magnético. Por otro lado, si se utiliza otro método para inducir calor en el centro del tumor como ultrasonidos, el centro se calienta a la temperatura aplicada desde prácticamente el instante inicial hasta que se deja de aplicar calor al tumor.

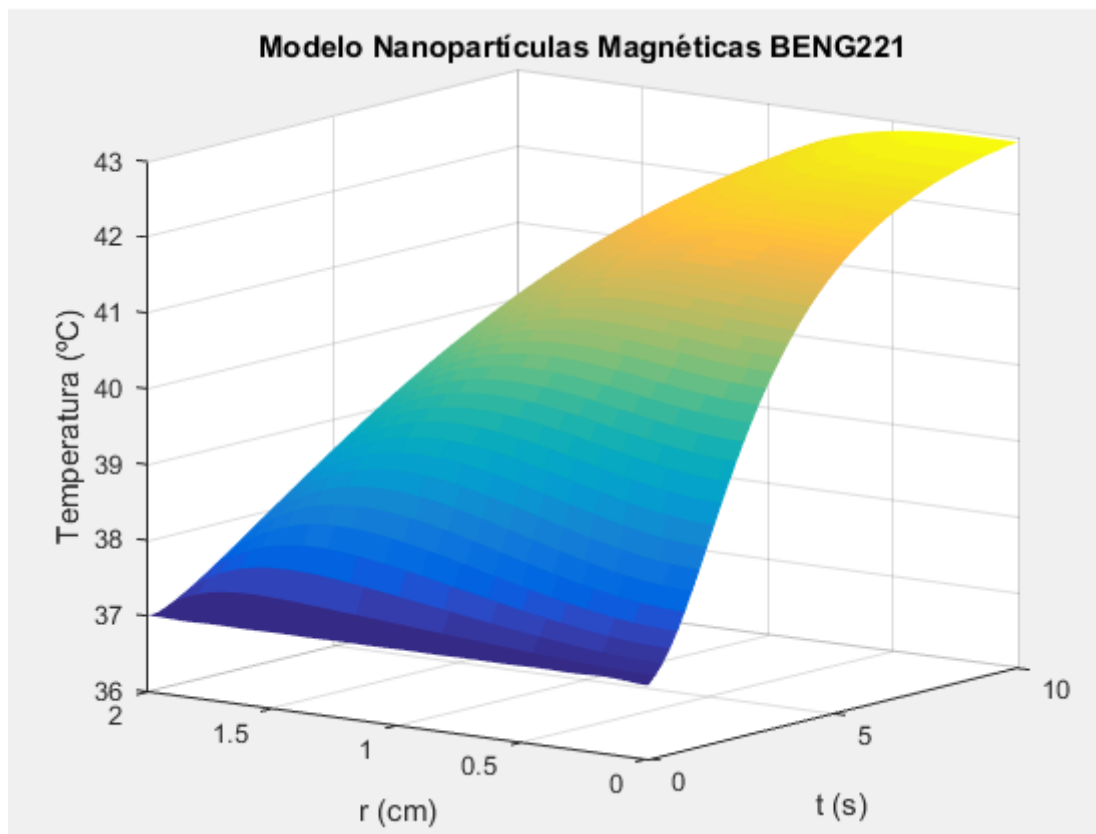


Fig. 17. Distribución del calor en un tumor localizado en la mama cuando se utilizan nanopartículas magnéticas calentadas por un campo magnético externo.

En la Figura 18 se observa una comparación de la temperatura que se alcanza en el tumor en función del tiempo de exposición. En esta gráfica se puede comprobar fácilmente como la temperatura no va a experimentar un elevado cambio al aumentar el tiempo al que las nanopartículas están expuestas al campo magnético. Por lo tanto, la temperatura depende exclusivamente de la potencia que se aplique a las nanopartículas. Para el modelo en la mama, y según la teoría de que las células sanas no experimentan daños siempre y cuando la temperatura en ellas sea menor a 43,9°C,

se ha seleccionado una potencia de 130 W con el que se obtiene un pico de temperatura de 43,15°C en el centro del tumor pasados 10 segundos.

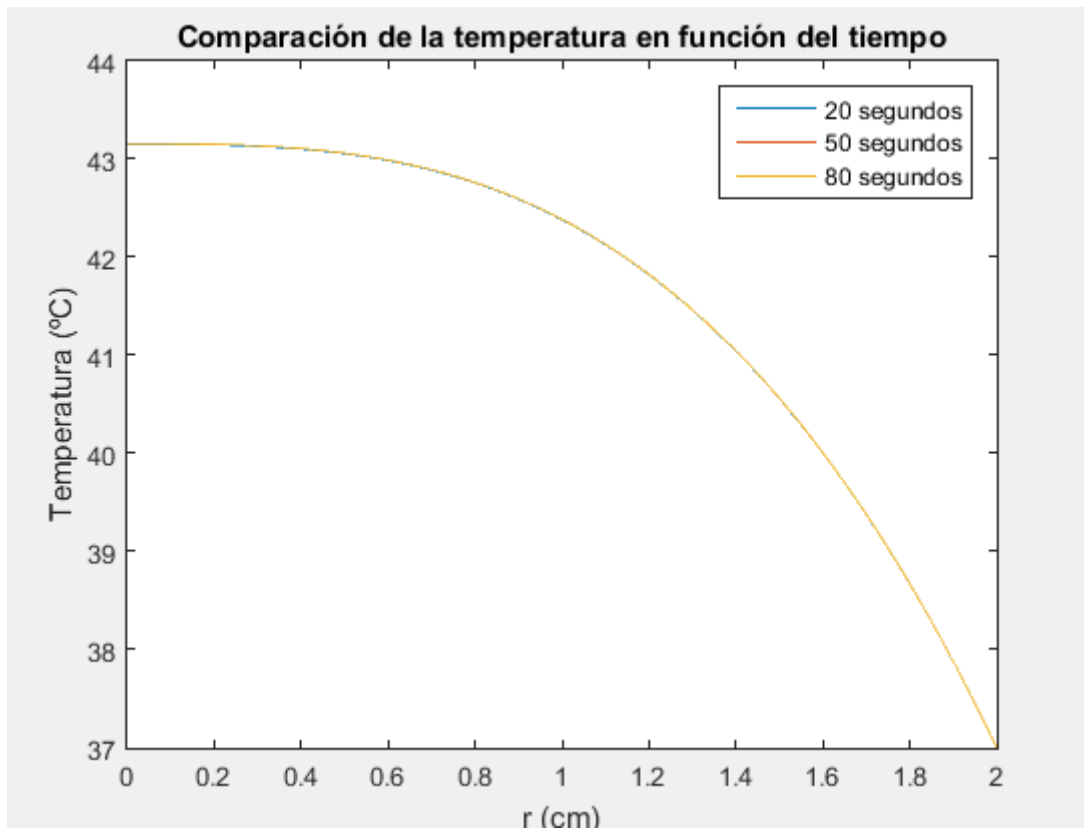


Fig. 18. Comparación de la temperatura en función del tiempo en NPMs. La variación de la temperatura es prácticamente inapreciable al aumentar el tiempo de exposición. Esto es, depende exclusivamente de la potencia aplicada a las nanopartículas. Fuente: Trabajo propio en Matlab.

Capítulo 6: Conclusiones y trabajos futuros

6.1 Conclusiones

El primer modelo matemático planteado en este proyecto se trata de un modelo preliminar y simplificado para observar la distribución del calor en un tumor localizado en la mama al utilizar los parámetros característicos de este tejido. Utilizando un tiempo de exposición de 100 segundos y aplicando en el centro del tumor 42°C se puede comprobar de que solo la parte central del tumor será dañada y/o afectada dado que es la única que se encuentra dentro de un rango de hipertermia. Si se quiere afectar al resto del tumor es necesario aumentar el tiempo de exposición para permitir que el calor caliente las zonas circundantes al punto de aplicación. En este tipo de calentamiento, la tecnología de ultrasonidos puede ser fundamental al minimizar el daño producido en las células sanas circundantes al tumor.

En la realidad, aunque la temperatura se distribuya de forma uniforme por el tumor y se mantenga dentro de unos límites establecidos, es posible que debido a variaciones del tejido se produzcan picos de temperatura que puedan crear una molestia para el paciente. Se podría aumentar la temperatura de hipertermia para conseguir el mismo efecto en un menor tiempo, o hasta producir la ablación directa. No obstante, un aumento excesivo de temperatura conlleva la posibilidad de afectar a las células sanas incluso con el haz de ultrasonidos concentrado en el centro del tumor.

En el caso de la utilización de NPMs, la distribución del calor por el tumor se presenta de una manera más realista debido a que el calentamiento se produce por un campo magnético oscilante. Sin embargo, las NPMs necesitan un tiempo para calentarse a una temperatura capaz de afectar a las células tumorales. La efectividad de este modelo radica en la potencia aplicada a las nanopartículas, es decir, si se aplica más potencia se alcanzará una mayor temperatura en el tumor pudiendo llegar a la ablación, aunque esto aumentaría el riesgo de afectar a las células sanas dado que las nanopartículas deben enfriarse una vez se ha retirado el campo magnético. Es fundamental controlar la potencia y la cantidad de nanopartículas concentradas en el tumor para garantizar un efectivo tratamiento. Un tiempo de exposición de 10

segundos es suficiente para conseguir aumentar la temperatura hasta el rango deseado.

En un futuro estudio, los parámetros de la generación del calor metabólico y la perfusión de la sangre arterial en el tumor deben ser considerados en los cálculos para obtener una aproximación más realista en la distribución del calor por el tejido humano.

En conclusión, la tecnología de ultrasonidos aplicado en la hipertermia oncológica presenta grandes posibilidades para el tratamiento del cáncer, con un efecto mínimo en las células sanas que rodean al tumor. No obstante, la hipertermia magnética es altamente controlable gracias a los parámetros de potencia y a la cantidad de nanopartículas que se introducen en el cuerpo humano. La idea de nuevos compuestos con los que recubrir las nanopartículas magnéticas para que afecten únicamente a las células tumorales permitirá en un futuro aumentar la precisión de este tipo de técnicas anti cáncer.

6.2 Trabajos futuros

La hipertermia oncológica es un extenso tema con diversas aproximaciones según el tipo de tumor y terapia aplicada. Este Trabajo de Fin de Grado tiene un carácter preliminar e informativo sobre las técnicas hipertérmicas existentes. En futuros estudios se pretende ampliar y detallar la información, así como realizar mejoras en el modelo matemático y en las siguientes áreas:

- Desarrollar un modelo en un espacio de tres dimensiones en lugar de dos dimensiones. Los resultados que se obtendría al trabajar en tres dimensiones se aproximarían más a la realidad dado que un tumor en el cuerpo humano tiene una estructura tridimensional.
- Considerar una forma no esférica del tumor.
- Analizar la recuperación de la zona afectada por un tumor una vez que se haya aplicado el tratamiento por hipertermia. Observar su evolución en el tiempo.
- Comprobar cómo se distribuyen las NPMs una vez que éstas han llegado al tumor a través de la imagen producida por resonancia magnética. Esto indicará la efectividad del direccionamiento aplicado además de mostrar cómo se reparten las NPMs dentro del tumor.

- Comparar la efectividad entre las distintas técnicas de hipertermia según la localización del tumor en el cuerpo.
- Calcular el porcentaje de células cancerígenas que son eliminadas vía estimulación de apoptosis y/o ablación.

Por último, subrayar que la ampliación de este Trabajo de Fin de Grado se podría llevar a cabo realizando un ensayo clínico in vivo en ratones para posteriormente, analizar y extrapolar los datos al tejido humano. Esto permitiría obtener resultados realistas sobre la efectividad de los tratamientos hipertérmicos en comparación con las terapias tradicionales. El ensayo se efectuaría estableciendo varios grupos según el tipo, localización, grado y estadio del tumor, y la técnica utilizada. Además, al trabajar directamente sobre un tejido vivo sería posible analizar si el tratamiento aplicado llega a afectar directamente a las células sanas que rodean al tumor. De ser así, se calcularía el porcentaje de células sanas que serían afectadas para la eliminación completa del tumor.

Anexo I. Desarrollo analítico

Partimos de la ecuación del calor

$$\frac{dU}{dt} = \alpha \frac{d^2U}{dr^2} \quad (\text{A1})$$

Donde $\alpha = \frac{k}{\rho c_p}$ es el coeficiente de difusividad térmica.

La solución a la ecuación (A1) será la suma de la solución homogénea y la solución estacionaria.

$$\frac{dU}{dt} = \alpha \frac{d^2U}{dr^2}$$

$$U(r, t) = U_H(r, t) + U_e(r) \quad (\text{A2})$$

Es necesario obtener las condiciones iniciales (CI) y las condiciones de contorno (CF) para evaluar el modelo matemático. En este caso se va a obtener una ecuación general que dependa de los parámetros T1 y T2, siendo T2 la temperatura normal del cuerpo humano, y T1 una temperatura en el rango de hipertermia. Los términos R y t0 que aparecen a continuación hacen referencia a la longitud del radio del tumor y la temperatura inicial, respectivamente

- La temperatura normal del cuerpo humano en el instante inicial para todo el tumor.

$$U(r, 0) = T2 \quad 0 \leq r \leq R \quad (\text{CI})$$

- Dado que calentamos el centro del tumor que se corresponde con una esfera perfecta.

$$U(0, t) = T1 \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T \quad (\text{CF1})$$

- La temperatura en el borde del tumor debe ser cercana a la temperatura de las células sanas. Esta condición es impuesta para obtener una solución al modelo planteado, y se corresponde con la propiedad de homeostasis presentada por

los organismos vivos. Esta propiedad consiste en mantener una condición interna estable mediante la compensación de los cambios producidos en su entorno haciendo uso de un intercambio regulado de energía y materia. La homeostasis que se produce en nuestro caso se corresponde con la termorregulación o regulación de la temperatura.

$$U(R, T) = T2 \quad (\text{CF2})$$

En primer lugar, calculamos la solución estacionaria.

$$\frac{dU}{dt} = 0 \quad (\text{A3})$$

$$\alpha \frac{d^2U}{dr^2} = 0 \quad (\text{A3}')$$

$$\frac{d^2U}{dr^2} = 0 \quad (\text{A3}''')$$

$$\frac{d^2U(r)}{dr^2} = 0 \quad (\text{A3}''''')$$

$$U''(r) = 0 \quad (\text{A3}''''''')$$

$$r^2 = 0$$

$$r = \sqrt{0}$$

$$U_e(r) = (Br + C)e^{0r} \quad (\text{A4})$$

Aplicamos las condiciones de contorno (CF1 y CF2) en (A4)

$$U_e(0) = T1$$

$$T1 = Br + C$$

$$C = T1$$

$$U_e(R) = T2$$

$$T2 = BR + C$$

$$B = \frac{T2 - T1}{R}$$

Utilizadas las condiciones de contorno obtenemos los valores de $C = T1$ y de $B = \frac{-T2}{R}$.

Por lo que podemos escribir la solución estable como:

$$U_e(r) = \frac{(T2-T1)r}{R} + T1 \quad (A5)$$

Reescribimos la condición inicial y las condiciones de contorno.

$$U_H(r, t) = U(r, t) - U_e(r) \quad (A6)$$

$$U_H(r, 0) = T2 - \left(\frac{(T2-T1)r}{R} + T1\right) \quad (CI')$$

$$U_H(0, t) = 0 \quad (CF1')$$

$$U_H(R, t) = 0 \quad (CF2')$$

El siguiente paso es calcular la solución homogénea, para ello usamos separación de variables en la ecuación (A1). Realizamos también el siguiente cambio $D = \alpha$

$$U_H(r, t) = X(x)T(t)$$

$$\frac{dX(x)T(t)}{dt} = \frac{d^2X(x)T(t)}{dx^2} D \quad (A7)$$

$$X(x)T'(t) = X''(x)T(t)D \quad (A7')$$

$$\frac{T'(t)}{DT(t)} = \frac{X''(x)}{X(x)} \quad (A7'')$$

Para calcular $T(t)$, utilizamos $X''(x) = -\lambda X(x)$

$$\frac{T'(t)}{DT(t)} = \frac{-\lambda X(x)}{X(x)} \quad (A8)$$

$$T'(t) + \lambda DT(t) = 0 \quad (A8')$$

$$T + \lambda D = 0 \quad (A8'')$$

$$T = -\lambda D \quad (A8''')$$

$$T(t) = Ae^{-\lambda DT} \quad (A8''''')$$

Para calcular $X(x)$, realizamos el siguiente cambio $T'(t) = -\lambda DT(t)$

$$\frac{-\lambda DT(t)}{DT(t)} = \frac{X''(x)}{X(x)} \quad (A9)$$

$$X''(x) + \lambda X(x) = 0 \quad (A9')$$

$$X^2 + \lambda = 0 \quad (\text{A9}'')$$

$$X = \sqrt{-\lambda} \quad (\text{A9}''')$$

En la ecuación (A9''') distinguimos tres casos:

- $\lambda > 0$

$$X(x) = B e^{\sqrt{-\lambda}x} + C e^{-\sqrt{-\lambda}x} \quad (\text{A10})$$

Usando las condiciones de contornos (CF1' y CF2') nos queda una solución trivial:

$$B = 0, C = 0$$

- $\lambda = 0$

$$X(x) = Bx + C \quad (\text{A11})$$

Evaluando las condiciones de contorno (CF1' y CF2') resulta una solución trivial:

$$B = 0, C = 0$$

- $\lambda < 0$

$$X(x) = B \cos(\sqrt{\lambda}x) + C \sin(\sqrt{\lambda}x) \quad (\text{A12})$$

Aplicamos las condiciones de contorno (CF1' y CF2') resulta:

Asignando a $\sqrt{\lambda} = \frac{n\pi}{R}$

$$X(x) = C \sin\left(\frac{n\pi x}{R}\right) \quad (\text{A13})$$

La solución homogénea queda

$$U_H(r, t) = \sum_{n=0}^{\infty} C \sin\left(\frac{n\pi r}{R}\right) e^{-\lambda D t} \quad (\text{A14})$$

Donde $C = \frac{2}{R} \int_0^R U_H(r, 0) \sin\left(\frac{n\pi r}{R}\right) dr$

Resultando en $C = \frac{-2(T_1 - T_2)}{\pi n}$

Uniendo la solución homogénea (A14) y la estacionaria (A5) obtenemos la solución general:

$$U(r, t) = \frac{(T_2 - T_1)r}{R} + T_1 + \sum_{n=0}^{\infty} \frac{-2(T_1 - T_2)}{\pi n} \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi r}{R}\right) e^{-\left(\frac{n\pi}{R}\right)^2 Dt} \quad (4)$$

Anexo II. Código para la distribución del calor en un tumor de seno.

% Nicolás Villalobos Ramírez

% Trabajo Fin de Grado

% Hipertermia aplicada para el tratamiento del cáncer

% A continuación se muestran los parámetros utilizados para simular nuestro

% modelo

K_modelo = 0.42; % En W/m*C, este parámetro se corresponde con la conductividad
térmica del tumor

P_densidad = 920; % En Kg/m^3, densidad del tumor

Cp_capacidad = 3000; % En J/Kg*C, capacidad calorífica del tumor

% En nuestro proyecto, D es $D = K/pCp$

$D = K_modelo / (P_densidad * Cp_capacidad);$

% Tamaño del tumor

T_radio = 0.02; % 2 cm convertidos a metros. Es el tamaño de un tumor de mama en
fase II

% Parámetros para la iteración

dt = 0.1;

Tiempo = 10000;

t=0:dt:Tiempo;

dr= 0.002;

r= 0:dr:T_radio;

```
iteraciones = 10;
n = 1:iteraciones;
```

```
% Resultado
```

```
Solucion_Particular = (42 + ((-5 * r')/T_radio))*ones(1,length(t));
Solucion_Particular2 = (50 + ((-13 * r')/T_radio))*ones(1,length(t));
```

```
Solucion_Homogenea=sin(r'.*pi/T_radio*n)*diag((-10/pi)./n)* exp(-
D*pi^2/T_radio^2.*n'.^2*t);
```

```
Solucion_Homogenea2=sin(r'.*pi/T_radio*n)*diag((-26/pi)./n)* exp(-
D*pi^2/T_radio^2.*n'.^2*t);
```

```
Solucion_General=Solucion_Particular+ Solucion_Homogenea;
Solucion_General2=Solucion_Particular2+ Solucion_Homogenea2;
```

```
figure(1)
```

```
surf(t(1:2:end),r(1:2:end),Solucion_General(1:2:end,1:2:end),'edgecolor','none')
xlabel('t (s)');
ylabel('r (m)');
zlabel('Temperatura (°C)');
```

```
figure(2)
```

```
surf(t(1:2:end),r(1:2:end),Solucion_General2(1:2:end,1:2:end),'edgecolor','none')
xlabel('t (s)');
ylabel('r (m)');
zlabel('Temperatura (°C)');
```

```
Temperatura_20_segundos = Solucion_General(:,201);
Temperatura_50_segundos = Solucion_General(:,501);
Temperatura_80_segundos = Solucion_General(:,801);
Temperatura_100_segundos = Solucion_General(:,1000);
Temperatura_10_minutos = Solucion_General(:,6000);
```

```
Temperatura_20_segundos2 = Solucion_General2(:,201);
```

```

Temperatura_50_segundos2 = Solucion_General2(:,501);
Temperatura_80_segundos2 = Solucion_General2(:,601);
Temperatura_100_segundos2 = Solucion_General2(:,801);
Temperatura_10_minutos2 = Solucion_General2(:,5000);

figure(3)
plot(r,Temperatura_80_segundos,r,Temperatura_100_segundos,r,
Temperatura_10_minutos,...
    r,Temperatura_80_segundos2,r,Temperatura_100_segundos2,r,
Temperatura_10_minutos2)
xlabel('r (m)');
ylabel('Temperatura (°C)');
title('Comparación de la temperatura en función del tiempo');
legend('80 segundos', '100 segundos', '10 minutos','60 segundos E', '80 segundos E',
'10 minutos E');

```


Anexo III. Código para distribución del calor usando nanopartículas magnéticas

% Hipertermia aplicada para el tratamiento del cáncer
% Modelo básico de hipertermia con nanopartículas magnéticas de BENG221
% adaptado al cáncer de mama

% A continuación se muestran los parámetros utilizados para simular el
% modelo

T0 = 37 % La temperatura normal del cuerpo humano
K_modelo = 0.42; % En W/m*C, este parámetro se corresponde con la conductividad
térmica del tumor
P_densidad = 0.920; % En g/mL, densidad del tumor
Cp_capacidad = 3; % En KJ/Kg*C, capacidad calorífica del tumor

%Tamaño del tumor

T_radio = 2; % 2 cm de radio

P = 130 % Potencia de las nanopartículas en W
w = P/((4*T_radio^3 * pi)/3);

% En el proyecto, D es $D = K/pCp$

$D = K_modelo / (P_densidad * Cp_capacidad);$

% Parametros para la iteracion

dt = 0.1;
Tiempo = 10;
t=0:dt:Tiempo;

```
dr= 0.002;  
r= 0:dr:T_radio;
```

```
iteraciones = 15;  
n = 1:iteraciones;
```

%Modelo

```
Solucion_particular = (T0 + ((w*(T_radio^3 - r.^3))/(12*K_modelo)))*  
ones(1,length(t));  
Solucion_homogenea = sinc(r'/T_radio*n)...  
* diag(2*w*T_radio^3/pi^2/K_modelo.*(-1).^n./n.^2.*(1+2/pi^2.*((-1).^n - 1)./n.^2))...  
* exp(-D*pi^2/T_radio^2.*n'.^2*t);
```

```
Solucion_General= Solucion_particular + Solucion_homogenea;
```

%Gráfica

```
figure(1)  
surf(t(1:2:end),r(1:2:end),Solucion_General(1:2:end,1:2:end),'edgecolor','none')  
xlabel('t (s)');  
ylabel('r (cm)');  
zlabel('Temperatura (°C)');  
title('Modelo Nanopartículas Magnéticas BENG221');
```

%Comparación

```
Temperatura_20_segundos = Solucion_General(:,201);  
Temperatura_50_segundos = Solucion_General(:,501);  
Temperatura_80_segundos = Solucion_General(:,801);  
Temperatura_100_segundos = Solucion_General(:,1000);
```

```
figure(2)
```

```
plot(r, Temperatura_20_segundos, r, Temperatura_50_segundos, r,  
Temperatura_80_segundos)  
xlabel('r (cm)');  
ylabel('Temperatura (°C)');  
title('Comparación de la temperatura en función del tiempo');  
legend('20 segundos', '50 segundos', '80 segundos');
```


Glosario de términos

-Antígeno: molécula tóxica para el organismo que genera una respuesta del sistema inmune mediante la formación de anticuerpos.

-Apoptosis: muerte celular programada por el mismo organismo para controlar su desarrollo y crecimiento.

-Biopsia: procedimiento diagnóstico por el cual se extrae una muestra o la totalidad del tejido para su análisis mediante microscopio.

-Célula: unidad básica y funcional de los seres vivos. Es el elemento de menor tamaño que puede considerarse ser vivo.

-Ciclo celular: es el ciclo vital de una célula. Al no ser un proceso lineal se considera un ciclo dado que las células hijas son capaces de comenzar nuevamente el proceso.

-Hipertermia oncológica: tratamiento en el que se eleva artificialmente la temperatura corporal en una zona determinada para eliminar un tumor. Sin embargo, también puede ser aplicada de forma regional o en todo el cuerpo.

-Homeostasis: propiedad de los organismos vivos que permite mantener una condición interna estable. Se lleva a cabo gracias al intercambio controlado de materia y energía con el exterior.

-Lumpectomía: procedimiento quirúrgico por el cual se extirpa un tumor de mama y parte del tejido que lo rodea. Se intenta preservar la mayor parte posible de la mama. Por lo general, este tipo de tratamientos requieren de radioterapia una vez finalizada la operación.

-Mastectomía: cirugía en la que se extirpa la totalidad de la mama.

-Resonancia magnética: técnica no invasiva por la que se obtienen imágenes de la estructura y composición de la zona del cuerpo que se esté estudiando.

-Tejido conectivo: la función de este tejido es establecer una conexión entre los otros tejidos. Ejemplos: tejido adiposo, óseo, y cartilaginoso.

-Termorregulación: capacidad que tienen los organismos biológicos para modificar su temperatura. Mantiene el equilibrio producido por la pérdida y ganancia de calor.

-Tumor: acumulación de células que forman una masa de tejido.

-Superparamagnetismo: comportamiento magnético que aparece en materiales ferro o ferrimagnético cuando alcanza un tamaño mínimo crítico.

Bibliografía y referencias

- [1] Who.int. (2018). “Datos y cifras sobre el cáncer”. OMS. [En línea]. Disponible: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
- [2] P. Gas. (2011). “Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine”. *AGH University of Science and Technology*. [En línea]. Disponible: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1710/1710.00652.pdf>
- [3] AECC. (2018). “Todo sobre el cáncer”. *Asociación española contra el cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>
- [4] AECC. (2018). “Tipos de cáncer”. *Asociación Española contra el cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/vzfi8P>
- [5] NIH. (2018). “Grado de un Tumor”. *Instituto Nacional del Cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/nZxkPE>
- [6] NIH. (2018). “Estadificación del Cáncer”. *Instituto Nacional del Cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/2fWB2A>
- [7] ACS. (2018). “Etapas del Cáncer de Seno”. *American Cancer Society*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/chdEXi>
- [8] NIH. (2018). “Tipos de Tratamiento”. *Instituto Nacional del Cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
- [9] Euroresidentes.com. (2017). “Nanotecnología: qué es, concepto”. *Euroresidentes*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/42kBri>
- [10] E. K. Drexler. *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*, Estados Unidos: DoubleDay, 1986.
- [11] J.M. Romero Jerez y A.J. Acosta Jiménez, “Definiciones y conceptos básicos de la Nanotecnología”, *Asignatura Nanotecnología. Grado Ingeniería de la Salud. Málaga*.
- [12] Imagen bajo licencia Creative Commons. Autor: Cacampito. Disponible en la biblioteca de imágenes de Wikipedia. URL: <https://goo.gl/z2bKHm>
- [13] Imagen bajo licencia Creative Commons. Autor: Gustavocarra. Disponible en la biblioteca de imágenes de Wikipedia. Disponible: <https://goo.gl/BzWdo9>
- [14] S. García Jimeno, “Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas”, tesis doctoral, Universitat de Barcelona. Pp. 12-13, 2012.

- [15] J. Gallo [et al.]. (2013, Oct.). "Magnetic nanoparticles as contrast agents in the diagnosis and treatment of cancer". *Chemical Society Reviews*. 42(19) pp. 7816-33. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/UVLt8H>
- [16] C. Sun [et al.]. (2008, Ago.). "Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery". *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60(11), pp.1252-65. [En línea] Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558452>
- [17] P. R. Briones, "Nanopartículas Magnéticas para Tratamiento y Diagnóstico del Cáncer", Trabajo de fin de grado, Universidad Complutense, Facultad de Medicina.
- [18] T.D. Schladt [et al.]. "Synthesis and bio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment". *Dalton Transactions*. 40(24), pp. 6315-43. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/gw7Kze>
- [19] J. Verma [et al.]. (2014, Jun.). "Nanoparticles for hyperthermic therapy: synthesis strategies and applications in glioblastoma". *Dove Medical Press*. 9, pp. 2863-2877. [En línea]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061173/>
- [20] Y. Wu [et al.]. (2015, Feb.). "Magnetic Nanoparticles for Biomedicine Applications". *J Nanotechnol Nanomed Nanobiotechnol*. 2: 003, pp. 1-7. [En línea]. Disponible: <https://pdfs.semanticscholar.org/f1bb/d3bde85276885812511e59e2fc86a1ed8739.pdf>
- [21] M. Pernia Leal [et al.]. (2015, Feb.). "Long-circulating PEGylated manganese ferrite nanoparticles for MRI-based molecular imaging.". *Nanoscale*. 7(5), pp. 2050-2059. [En línea]. Disponible: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2015/nr/c4nr05781c>
- [22] Fuente: <https://www.sportekevents.com/2017/10/clipart-human-body-outline/clipart-human-body-outline-human-body-outline-printable-free-download-clip-art-free-clip-coloring-pages-photos/>
- [23] A. Vera Hernández [et al.]. (2001, Ago.). "Hipertermia electromagnética, una alternativa para el tratamiento del cáncer: antecedentes, aspectos físicos y biológicos". *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 22(2), pp. 78-88. [En línea]. Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inge/ib-2001/ib012g.pdf>
- [24] MayoClinic.org. (2017, Nov.). "Hipertermia maligna – Síntomas y causas". *Mayo Clinic*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/6Qxp2w>
- [25] Hipertermiaprofunda. (2018). "Hipertermia profunda – origen". *Hipertermia profunda*. [En línea]. Disponible: <http://www.hipertermiaprofunda.com/que-es-la-hipertermia/quien-la-descubrio/>

- [26] D. Biomedic. (2016, Ene.). “¿Qué es hipertermia? Historia de la hipertermia”. *Biomedicenter*. [En línea]. Disponible: <https://www.hipertermia-malaga.es/que-es-hipertermia-historia-de-la-hipertermia/>
- [27] NIH. (2017). “El uso de la hipertermia en el tratamiento del cáncer”. *Instituto Nacional del Cáncer*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/MBqhkK>
- [28] D. S. Kapp [et al.]. “Principles of Hyperthermia”. In: Bast RC Jr., D. W. Kufe [et al.] editors. *Cancer Medicine e.5*. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2000.
- [29] M. C. Quintero, “Modelo matemático del procedimiento por hipertermia para el tratamiento oncológico”, trabajo de fin de master, Universidad Nacional de Colombia, 2012
- [30] M. Jaunich [et al.]. (2008, Nov.). “Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues”. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 51(23-24), pp. 5477-5758
- [31] C. Christophi [et al.]. (1998, Aug.) “The treatment of malignancy by hyperthermia”. *Surgical Oncology*. 7(1-2), pp. 83-90
- [32] S. García Jimeno, “Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas”, tesis doctoral, Universitat de Barcelona, pp. 7-8, 2012.
- [33] Japonmedicina.blogspot.com. (2017, May.). “Ultrasonido focalizado de alta intensidad”. *Japon medicina*. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/cZiDtQ>. [Acceso 12 May. 2018]
- [34] Y. Kim [et al.]. (2008, Ago.). “High-Intensity Focused Ultrasound Therapy: an Overview for Radiologists.”. *Korean Journal of Radiology*. [En línea] 9(4), pp. 291-302. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627265/>
- [35] C.G. Chaussy y S.Thüroff. (2011, Jul.). “Ultrasonidos de Alta Intensidad Focalizados (HIFU) para el tratamiento local del cáncer de próstata: papel actual”. *Archivos Españoles de Urología*. [En línea]. 64(6), pp 493-506. Disponible: <http://www.redalyc.org/html/1810/181022484002/>
- [36] H. Furusawa [et al.]. (2007, Ene.). “The Evolving Non-Surgical Ablation of Breast Cancer: MR Guided Focused Ultrasound (MRgFUS)”. *Breast Cancer*. [En línea]. 14(1), pp. 55-58. Disponible: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jbcs/14/1/14_1_55/_pdf/-char/en

- [37] F. Wu [et al.]. (2005, Jul.). "Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer.". *Breast Cancer Res Treat.* [En línea]. 92(1), pp. 51-60. Disponible: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10549-004-5778-7.pdf>
- [38] G. Gutierrez. (2012, Oct.). "Study of the Bioheat Equation with a Spherical Heat Source for Local Magnetic Hyperthermia.", *Asociación Argentina de Mecánica Computacional. XVI Congress on Numerical Methods and Their Applications.* 26(42), pp.3562-3572. [En línea]. Disponible: <https://goo.gl/hdmn8y>
- [39] MedlinePlus.com. "Temperatura corporal normal". *MedlinePlus enciclopedia médica.* Disponible: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001982.htm> [Acceso 15 Feb. 2018].
- [40] F.J. González. (2007, Jul.). "Thermal simulation of breast tumors". *Revista Mexicana de Física.* 53(4), pp. 323-326.
- [41] O.M. Hassan [et al.]. (2009, Ene.). "Modeling of ultrasound hyperthermia treatment of breast tumors". *National Radioscience Conference.*
- [42] J. Wu [et al.]. (2013). "Hyperthermia Cancer Therapy by Magnetic Nanoparticles", *University of California, San Diego*, pp. 5-7

