



Hipertermia electromagnética, una alternativa para el tratamiento del cáncer: antecedentes, aspectos físicos y biológicos

Arturo Vera Hernández*
Jesús Enrique Chong Quero*
Lorenzo Leija Salas*
Yahir Hernández Mier*
Christian Marchal**

* Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Ingeniería Eléctrica, Sección Bioelectrónica, México.

** Centre Alexis Vautrin, Centre Regional de Lutte Contre le Cancer, Francia.

Artículo recibido 18/julio/2001
Artículo aceptado 30/agosto/2001

RESUMEN

El presente trabajo presenta una revisión histórica de la hipertermia electromagnética, así como también las bases biológicas y físicas de la hipertermia. Esta terapia consiste en la elevación de temperatura con el fin de destruir el tumor y es utilizada como tratamiento coadyuvante a la quimio y radio terapia ya que ésta potencia los efectos letales sobre las células cancerígenas. Al final de esta revisión se presentan las perspectivas de esta terapia.

Palabras clave:

Hipertermia, diatermia, cáncer, ondas electromagnéticas, oncología.

ABSTRACT

This paper presents an historical review of electromagnetic hyperthermia as well as the biological and physical principles of the technique. This therapy is defined as a temperature rising in tumors to cause lethal effects on them, and it is used as an adjuvant treatment of radio and chemotherapy since it can potentialize lethal effects on cancerous cells. At the end of this paper, we present the future trends of this therapy.

Key words:

Hyperthermia, diathermy, cancer, electromagnetic waves, oncology.

INTRODUCCIÓN

Los efectos del calor en las funciones fisiológicas humanas, y en particular en procesos curativos, han fascinado a médicos e investigadores durante muchos años. La utilización del calor para curar diferentes enfermedades no es nueva, sin embargo, durante las últimas décadas se han desarrollado métodos y técnicas sofisticadas para inducir calor. Una de las aplicaciones de esta elevación de temperatura en el cuerpo humano se encuentra en oncología, en donde es utilizada para disminuir

el volumen tumoral y reducir la dosis de narcóticos utilizados en la fase paliativa del cáncer. Esta terapia es conocida como Hipertermia.

El término hipertermia deriva del griego "hiper" (más allá, por encima, arriba o exceso), y "termos" (calor), el cual se refiere a un aumento en la temperatura del cuerpo humano inducido de manera artificial, ya sea de manera interna o externa, localizada o sistémica. Este difiere del término fiebre, el cual proviene de la palabra latina "febris", que se refiere a un aumento de temperatura inducido internamente por fenómenos fisiopatológicos

que pueden originarse debido a anomalías del cerebro o pueden ser disparados por agentes tóxicos, llamados pirógenos, que afectan los centros de regulación de temperatura en el hipotálamo y que provocan un incremento sistémico en la temperatura corporal.

En contraste, el término "hipertermia maligna" se utiliza para describir un aumento de temperatura repentina, y en ocasiones fatal, el cual está relacionado principalmente con la inducción de anestesia general por medio de halotano, metoxiflurano, ciclopropano, etc. Esto se produce principalmente en gente joven.

Hoy en día, la hipertermia es utilizada como un agente sensibilizador de las radiaciones ionizantes (radiosensibilización) o quimioterapia (quimiosensibilización). Generalmente esto puede lograrse con temperaturas en el rango de 41-43°C.

PERSPECTIVA HISTÓRICA DEL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO POR MEDIO DE CALOR Y LA UTILIZACIÓN DE ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS

Diferentes escritos médicos de la antigüedad -egipcios, griegos, hindúes, persas- describen tumores malignos. Debido a la similitud entre el cangrejo y el tumor de mama, los griegos llamaron a este tipo de tumor "καρκινοζ" (karkinos). Para tumores no inflamatorios, inflamaciones severas y ulceraciones de la piel con una tendencia a la generalización, reincidencias locorregionales, los aforismos hipocráticos del famoso médico griego Hipócrates de



Figura 1. Cauterización de tumores, furúnculos, y verrugas en la medicina árabe medieval (Biblioteca Nacional de París).

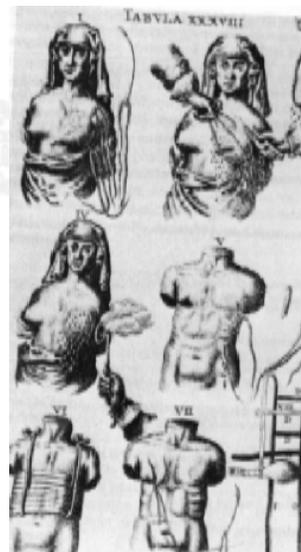


Figura 2. Utilización de un hierro candente en forma de anillo para cauterizar tumores de mama utilizado en el siglo XVII (Biblioteca de la Facultad de Medicina, París).

Kos (460-370 a.C.) utilizaban la expresión "karkinos" (en una etapa temprana del tumor) o "karkinoma" (en una etapa avanzada del tumor). Estas expresiones fueron traducidas posteriormente al latín como "cáncer".

Los antiguos médicos se rehusaban a tratar este tipo de enfermedades por considerar las terapias existentes como inútiles o inclusive de consecuencias desastrosas para el paciente, además de afectar la reputación del médico si el tratamiento no era eficaz. De esta manera, los médicos con una vasta experiencia clínica se atrevían a tratar pequeños tumores en etapas tempranas, y dejar sin tratamiento a aquellos pacientes con tumores generalizados, ulcerados o prominentes. Así, en la antigüedad existía un pesimismo terapéutico generalizado, tal y como lo demuestra el aforismo hipocrático que dice "es mejor no dar tratamiento en casos de cáncer, ya que el tratamiento puede acelerar la muerte, mientras el omitir el tratamiento es prolongar la vida".

Durante varios siglos los avances se enfocaron principalmente al diagnóstico y no al tratamiento del cáncer. No fue sino hasta el siglo XVII que el genio francés René Descartes (1596-1650) -filósofo, matemático, y médico-, quien con sus nuevas teorías alentó a los médicos de la época a tratar los tumores mediante la incisión. Sin embargo, durante esta época el cáncer era considerado como una enfermedad contagiosa, por lo que los enfer-

mos fueron recluidos en los hospitales ya que se relacionaba esta enfermedad con la lepra y la elefantiasis. No fue sino hasta 1740, que se estableció en Rheims, Francia, el primer hospital especializado en pacientes con cáncer.

En el pasado, algunos cánceres eran tratados por medio de escisión local (cirugía), dietas o drogas, y/o sangrías. Pero otro tratamiento llamado "cauterización" era también utilizado y consistía en la aplicación local de calor extremo ya sea me-



Figura 3. Ilustración de un tratamiento de cauterización en la edad media utilizando los "ferrum candens" (Museo de Arte de Filadelfia).

diante el uso de químicos específicos llamados "ungüentos cauterizadores" o bien por medio del contacto físico del tumor con los llamados "ferrum candens" o hierros candentes. Además de estos métodos locales, existían también los baños termales que no sólo eran utilizados para el tratamiento de cáncer sino de otro tipo de enfermedades.

En el siglo XIX, con la introducción de la anestesia, la "cirugía oncológica" comienza a desarrollarse y ayuda a mejorar la terapia lograda con drogas y dietas. Así, a finales del siglo se realizaron diferentes tipos de operaciones: incluyendo la operación de mama de Halstedt (William Stewart Halstedt, 1852-1922), la operación de útero de Wertheim (Ernest Wertheim, 1864-1920) y la operación de Billroth (Theodor Billroth, 1820-1894) de laringe, esófago y estómago. Fue también a principios del siglo XIX que se llevó a cabo un planteamiento más científico de los diferentes métodos y técnicas de tratamiento del cáncer y en especial las técnicas de calentamiento. El siglo XIX presenció grandes avances en el campo de la electrotecnología, e incluso en las aplicaciones médicas de la electricidad y el magnetismo. A mediados de 1850, las investigaciones de las aplicaciones terapéuticas de la electricidad se estimularon de manera importante gracias a los avances en los conocimientos del electromagnetismo realizados por Faraday, Gauss y Ampère, entre otros. De estas investigaciones destacan las de Jacques Arsene D'Arsonval y Nikola Tesla. D'Arsonval -médico fisiólogo estudió los efectos fisiológicos de corrientes alternas producidas por campos electromagnéticos variantes en el tiempo, y eventualmente de campos de alta frecuencia incluyendo efectos como estimulación muscular, cambios de pulso, transpiración y estimulación nerviosa, así como la variación del estímulo aplicado con la frecuencia; también estudió los efectos de corrientes inducidas vía acoplamiento capacitivo o inductivo (denominado "autoconducción")^{24,29}. D'Arsonval, encontró en 1892, que corrientes a frecuencias de 10 kHz o mayores, producían una sensación de calentamiento sin las dolorosas contracciones musculares, o fatales consecuencias en que se podía incurrir a frecuencias más bajas^{38,41}, este fue el inicio de la hipertermia utilizando ondas electromagnéticas.

En 1899, los efectos del calentamiento producidos por campos electromagnéticos variantes en el tiempo y por corrientes de alta frecuencia, en materiales biológicos, fueron reconocidos y teorizados por fisiólogos. Karl Franz Nagelschmidt comenzó a investigar los efectos del calentamiento

Figura 4. Baño termal en la página principal de un libro del siglo XVI de la Biblioteca de artes decorativas en París.



Figura 5. Utilización de corrientes de altas frecuencias para inducir calor (Arsonvalización). Caja de autoconducción de cuerpo entero (alrededor de los años 1908-1912).

a principios de 1900, e introdujo la siguiente teoría: al radiar material biológico con campos electromagnéticos, el calentamiento del mismo surge de la oscilación molecular inducida por corrientes de alta frecuencia²⁹. Esto llevó a los médicos al uso de las ondas de radiofrecuencia para el calentamiento terapéutico del tejido enfermo. El uso de energía electromagnética (EM) en lugar de fuentes de calentamiento externo para calentar al tejido, se volvió popular debido a que las corrientes de alta frecuencia pueden penetrar “profundamente” y producir calor en tejidos subcutáneos. La palabra “diatermia” fue introducida por Nageischimidt en 1907³⁸ para describir el calor producido en el tejido: “Diatermia es la técnica utilizada para producir calentamiento terapéutico en el tejido por medio de la conversión de formas físicas de energía como ultrasonido, campos EM de onda corta y microondas en calor, después de ser transmitidas transcutáneamente, hacia áreas profundas de tejido afectado”.

Antonin Gosset es reconocido como el primero en explorar los efectos biológicos de los campos de radiofrecuencia usando radiación de onda corta para destruir tumores. Posteriormente en 1926, Joseph Williams Schereschewsky comenzó a investigar tales efectos en animales. A principios de 1900 los médicos utilizaban corrientes de alta

frecuencia entre 0.5 MHz y 3 MHz (diatermia de onda larga), y para 1935 ya se empleaban frecuencias de hasta 10 MHz, las cuales fueron utilizadas para calentamiento de tejido. Las primeras fuentes de diatermia eran generadores de baja frecuencia, grandes y ruidosos del tipo “spark gap”, los cuales requerían conexiones de electrodos directos al cuerpo para poder introducir suficiente densidad de corriente y lograr así el calentamiento terapéutico³⁸. Estos generadores de diatermia del tipo spark gap, fueron populares hasta 1949 y eventualmente se prohibieron mediante un acuerdo internacional debido a las interferencias que éstos producían con los servicios de radiocomunicación. Posteriormente, fueron reemplazados por generadores de tubos al vacío de alta frecuencia.

A medida que la frecuencia se incrementaba, la longitud de onda se redujo hasta que se hizo comparable en tamaño con las dimensiones de los componentes que formaban al equipo, por lo cual algunos elementos del circuito no pudieron ser usados eficientemente. En 1928, radiaciones EM tan altas de hasta 100 MHz (diatermia de onda corta) fueron producidas y utilizadas clínicamente. En la Conferencia Internacional de Radio celebrada en 1947, se decidió asignar anchos de banda específicos para propósitos industriales, científicos y médicos (ISM). En el mismo año, la Federal Communications Comision (FCC) asignó tres frecuencias en crecimiento armónico para la diatermia de onda corta, las cuales fueron: 13.66 MHz, 27.33 MHz y 40.98 MHz, con sus respectivos anchos de banda de 15 kHz, 320 kHz, y 40 kHz. Debido a que los generadores con mayor ancho de banda eran más fáciles de construir y menos costosos, los equipos de diatermia de 27.12 MHz rápidamente se volvieron populares, y para 1974 eran ampliamente utilizados.

Entre los años de 1930 y 1940, los estudios de las propiedades dieléctricas de los tejidos y otros materiales, se llevaron a cabo dentro del intervalo de onda corta. Muchos investigadores durante este periodo trataron de elucidar el mecanismo de acción de la radiación de onda corta sobre tejidos biológicos. El problema radicaba en diferenciar si los efectos se debían primordialmente a la resistencia al calentamiento, o si los efectos atermicos existían como tales²⁴. Aunque anteriormente, D’Arsonval ya había demostrado que los campos de radiación en la región de onda larga eran benéficos para el tratamiento de ciertas formas de reumatismo, artritis y gota³⁷, la radiación de onda corta demostró ser más efectiva³⁸. Algu-

nos creían que esto era debido a la gran capacidad de penetración de la radiación de onda corta, y otros pensaban que el calentamiento de los tejidos era dependiente de la frecuencia y que simplemente se tenía que ajustar la frecuencia correcta para calentar un tejido en particular⁴¹. Aún existían muchas preguntas sin resolver en cuanto al modo de interacción de la radiación no ionizante con los tejidos. Posteriormente en 1937, se observó que ondas EM con longitudes de onda de unos pocos centímetros, podían ser fácilmente focalizadas y más tarde fue señalado que tal radiación podía ser guiada a través de tubos al vacío³⁰.

La idea de usar microondas para terapia fue originada en Alemania en 1938 cuando fue discutida la posible aplicación de ondas de radio de 25 cm de longitud para aplicaciones terapéuticas. En ese año se predijo que estas ondas EM podían ser focalizadas para producir calentamiento en los tejidos profundos sin involucrar un calentamiento excesivo de la piel. En esa época, los equipos de generación de microondas no estaban disponibles para la comunidad científica y médica⁴⁵, sin embargo, en la Clínica Mayo aumentó el interés por la aplicación de esta radiación en la medicina. En 1938, un dispositivo capaz de generar radiación de microondas bautizado con el nombre de magnetron, fue desarrollado en los laboratorios Bell, pero la potencia que generaba era de tan sólo de 2W a 3W. Más tarde en ese año, RCA desarrolló un magnetron capaz de generar 20W, y auguró que uno de 100W podía ser fabricado. En 1938, un tubo de klystron fue desarrollado en la Universidad de Stanford, y se hicieron promesas de que este tubo próximamente podría utilizarse con fines terapéuticos. Sorpresivamente, tubos de suficiente potencia para aplicaciones terapéuticas dejaron de estar disponibles para la comunidad médica⁴⁵. En esa época se pensaba que las características de focalización de las microondas eran ventajosas, en el sentido de que proveían medios para llevar a cabo una amplia variedad de patrones de calentamiento con una mejor flexibilidad para aplicaciones terapéuticas. Los resultados experimentales parecían indicar que un verdadero calentamiento profundo se lograba sin necesidad de calentar la superficie cutánea. Esta nueva modalidad de microondas obtuvo más crédito con los datos dieléctricos publicados como resultado de investigaciones hechas en el Instituto Tecnológico de Massachusetts durante la segunda gue-

rra mundial. Los datos indicaban que la absorción de microondas a una frecuencia de 2,450 MHz para el agua a 100°F, era del orden de 7,000 veces mayor que la absorción en la frecuencia comúnmente utilizada para la diatermia de onda corta (27 MHz). Como resultado, en 1946 la FCC asignó la frecuencia de 2,450 MHz a la medicina, basados en su alegada superioridad en valor terapéutico.

Este es un clásico ejemplo histórico de cómo la falta de ingeniería en medicina ha prolongado las prácticas en el tratamiento de enfermedades. Los equipos de investigación nunca consideraron el hecho de que las propiedades eléctricas, la geometría del tejido, así como la profundidad de penetración de la onda en el tejido, son tan importantes como el coeficiente de absorción y características de focalización de las ondas en la generación de patrones de calentamiento terapéutico. Para 1974, después de 28 años, aún no había aparatos comerciales de diatermia por microondas disponibles diferentes a los concebidos en la época anterior. De hecho, la mayoría de los hornos de microondas que operaban en esa fecha, así como unidades de procesamiento de alimento industrial, operaban a 2,450 MHz basados en la histórica asignación de frecuencia de diatermia por microondas.

La diatermia es usada clínicamente para tratar afecciones que normalmente responden al calor, pero que no pueden ser alcanzadas por el calentamiento superficial. Algunos médicos han logrado un éxito considerable con la diatermia. Aparentemente el mayor problema ha sido la falta de una buena investigación científica en el diseño y uso de aparatos de diatermia para obtener resultados óptimos.

Además de su uso en el mejoramiento de métodos de calentamiento terapéutico, las microondas se sugirieron para producir el efecto de hipertermia en relación con el tratamiento de cáncer,²⁹ también para revertir un estado de hipotermia inducido en el paciente relacionado con una cirugía de corazón abierto y para la transmisión transcutánea de pulsos de microondas al tejido nervioso para su conversión en pulsos por diodos implantados para estimulación nerviosa. Para 1982, la inducción de elevadas temperaturas, ya sea de manera local o sobre todo el cuerpo, se volvió totalmente factible. Esta evolución histórica es importante para elucidar los problemas actuales en el uso médico y los efectos biológicos de las radiaciones electromagnéticas.

Para 1988, la diatermia con microondas y RF de onda corta eran utilizadas por fisioterapeutas para calentar tejido a profundidad mientras se minimizaba el incremento en la temperatura superficial. Las aplicaciones de las microondas operaban para este año a la frecuencia ISM de 2,450 MHz, pero comenzaba el auge de otra banda ISM, la de 915 \pm 25 MHz.

Existe un considerable interés en el uso de la hipertermia con RF y microondas en el tratamiento de cáncer, ya sea utilizando sólo el calor provocado por la radiación, o una combinación con radiación ionizante o fármacos. La hipertermia puede ser de gran valor en el tratamiento de células tumorales pobremente oxigenadas las cuales son resistentes a los rayos X. Se cree que la efectividad de la radioterapia puede ser aumentada calentando la lesión a una temperatura superior de la que rodea al tejido afectado. Actualmente, diversos equipos de investigación llevan a cabo trabajos enfocados al diseño de aplicadores y al mejoramiento de la distribución de temperatura resultante.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA HIPERTERMIA

Diversos estudios han demostrado que todas las especies celulares son sensibles al calor. A determinadas temperaturas y tiempos se presentan efectos letales, es decir, siempre puede encontrarse una temperatura que aplicada el tiempo suficiente conduzca a la muerte celular. La temperatura más baja que puede causar lesiones celulares es conocida como temperatura de umbral.

Existe una dependencia entre el tiempo de exposición y la temperatura⁶⁶. Para obtener el mismo efecto biológico, cuando la temperatura de tratamiento aumenta, el tiempo de exposición disminuye. La figura 6, muestra las curvas de supervivencia celular para células de hámster calentadas a diferentes temperaturas. Como puede verse en la figura la eficacia de la hipertermia es neta más allá de los 42°C.

El tiempo y la temperatura están relacionados de la siguiente manera⁶⁶:

$$t_0 = t_1 R^{(T_1 - T_0)}$$

Siendo t_0 = tiempo de exposición equivalente a la temperatura de referencia

t_1 = tiempo de exposición a la temperatura medida

T_0 = temperatura de referencia

T_1 = temperatura medida



Figura 6. Curvas de supervivencia celular.

R = factor según la temperatura de referencia

R = 0.5 para $T_1 > T_0$

R = 0.25 para $T_1 < T_0$

Así, para treinta minutos de tratamiento a 44°C corresponden a 60 minutos a 43°C, que son equivalentes a 15 minutos a 45°C⁶⁶.

En la curva de supervivencia celular, figura 6, se observan tres fases, la primera es una fase constante en la cual el número de células vivas se mantiene prácticamente sin cambios, la segunda es una fase de descenso debido a las lesiones celulares y finalmente una fase de decaimiento exponencial del número de células vivas.

De estas curvas podemos definir la dosis DO de hipertermia que corresponde al tiempo, en minutos, que son necesarios para dejar 37% de células vivas a una temperatura constante. Un fenómeno importante en la hipertermia es la termotolerancia, que se define como un aumento de la dosis DO en la curva de supervivencia celular inducido por un precalentamiento o que aparece durante un hipertermia prolongada de intensidad moderada. Al parecer, la termotolerancia desaparece después de la 72ª hora, lo que conlleva a efectuar únicamente dos sesiones de hipertermia por semana. Para los tratamientos, es necesario igualmente asegurar una elevación rápida de temperatura. Los mecanismos de la muerte celular inducida por la hipertermia no han sido bien esta-

blecidos. Sin embargo, se sabe que los efectos debidos al calor se deben en parte a la acción directa a nivel celular y en parte a la acción térmica sobre los receptores nerviosos involucrados.

A nivel celular, las primeras transformaciones visibles son el aumento de volumen y de espesor de la membrana celular. Estos cambios son seguidos de una contracción citoplasmática que causa la fragmentación de la membrana celular⁶⁸. Otros los efectos observados son una inhibición de la respiración, de la glicólisis, de la síntesis de ADN y ARN y la síntesis de proteínas, así como también la destrucción de las membranas celulares y la modificación de ciertos organitos celulares tales como las mitocondrias.

Se piensa que a nivel metabólico y molecular tiene principalmente dos efectos: a) cambios conformacionales y desestabilización de las macromoléculas y de las estructuras multimoleculares y b) Incremento en la tasa de reacción metabólica seguida de una desregularización del metabolismo, principalmente después de la hipertermia.

Se piensa que el calor producido mediante hipertermia actúa modificando la estructura molecular, de esta forma, algunas macromoléculas pierden su actividad biológica cuando se altera su estructura conformacional. La conformación del ADN cambia irreversiblemente a temperaturas más altas que aquellas utilizadas para destruir las células en hipertermia. Sin embargo, para otras moléculas, como las proteínas, pueden inducirse cambios a temperaturas que son idénticas a aquellas utilizadas en hipertermia. Al parecer, las proteínas intermembrana desaparecen durante una sesión de hipertermia. La desaparición de estas proteínas puede causar la desestabilización de la membrana así como la modificación de la eficacia de las reacciones enzimáticas.

Así, aparentemente las membranas celulares e intracelulares son el blanco principal de la hipertermia⁶⁹. En estudios realizados por Bowler⁷⁰ observó un aumento de la permeabilidad de la membrana y pérdida de las uniones de la ATPasa a la membrana después de una sesión de hipertermia.

Diferentes tejidos son sensibles al calor en diferente medida, esta sensibilidad al calor es conocida como termosensibilidad, entre los factores que afectan a ésta podemos mencionar:

a) La termosensibilidad específica de las células cancerosas, que es en promedio ligeramente mayor a la de las células sanas.

b) La hipoxia, este factor modifica la termosensibilidad celular de manera que las células hipóxicas son más sensibles al calor que las células bien oxigenadas. Este fenómeno es inverso para las radiaciones ionizantes (radioterapia), por lo que las dos técnicas se complementan.

c) La disminución del pH aumenta la termosensibilidad. Al parecer el pH extracelular es más ácido en el tejido canceroso que para el tejido sano (acidosis), lo que representa una ventaja para el tratamiento por hipertermia.

d) El ciclo celular. La termosensibilidad es en general más elevada para las células que tienen una fuerte actividad mitótica. Las células más sensibles son aquellas que se encuentran en la fase S (síntesis de ácidos nucleicos), siendo éstas las más radorresistentes, de aquí el efecto complementario con la radioterapia. Al parecer, la hipertermia no permite la agregación de proteínas globulares al huso mitótico, lo que provoca la disgregación del huso. Como consecuencia, las células son incapaces de completar la división mitótica⁷¹.

De una manera similar al huso mitótico, los microtúbulos del citoesqueleto son disgregados, existiendo una relación estrecha entre la muerte celular y las modificaciones irreversibles del citoesqueleto.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS

El calor inducido por hipertermia modifica las condiciones metabólicas a nivel celular. Estos cambios están ligados estrechamente a las modificaciones fisiológicas que vuelven más sensibles a los tejidos tumorales. Entre los cambios fisiológicos más importantes podemos citar los cambios en la perfusión sanguínea, del pH tisular, la oxigenación tisular y los niveles bioenergéticos.

Cambios en la perfusión sanguínea

Los niveles térmicos en los tejidos tumorales y los tejidos sanos dependen del equilibrio entre la llegada y la salida de calor. La salida de calor está representada principalmente por el flujo sanguíneo y en menor medida por la conducción térmica.

El flujo sanguíneo varía según el tipo de tumor, su volumen, y su localización. Los tejidos menos vascularizados son más sensibles al calor, en el caso de los tumores el calor se acumula preferentemente en el centro de estos, ya que la vascularización disminuye hacia las capas centrales del tumor. Un bajo flujo sanguíneo influye en una dis-

minución de nutrientes, (e.g. oxígeno, glucosa), aumento en la acumulación de desechos, y modificación del metabolismo del tejido circundante provocando hipoxia, acidosis, y disminución de energía, lo que aumenta los efectos citotóxicos de la hipertermia.

Cambios en el pH tisular

Estudios in vivo han demostrado que la acidosis intracelular (pH bajo) aumenta la sensibilidad de las células al calor ya que disminuye la estabilidad de las proteínas celulares. De acuerdo con las dosis de hipertermia, se notará una disminución de pH, por lo que la citotoxicidad térmica aumentará, y la termotolerancia térmica y la capacidad de reparación de las lesiones térmicas será inhibida. Este fenómeno se explica por⁶⁹:

- La acumulación de ácidos lácticos
- Cambios en el equilibrio químico de los sistemas tampón intra y extra celular
- Aumento de la hidrólisis de la adenosin trifosfato (ATP)
- Inhibición de las bombas Na^+/H^+ , y finalmente
- Aumento de los niveles de PCO_2

Cambios de la oxigenación de los tejidos

Los periodos prolongados de hipoxia tienen como consecuencia un aumento de la sensibilidad al calor en los tejidos tumorales: La aplicación de temperaturas elevadas en los tejidos mal irrigados resulta en una disminución del flujo sanguíneo, que puede llegar hasta la interrupción, que conduce a la hipoxia. En contraste, en tejidos bien irrigados la elevación de temperatura lleva a un aumento en la perfusión sanguínea como se muestra en la fi-

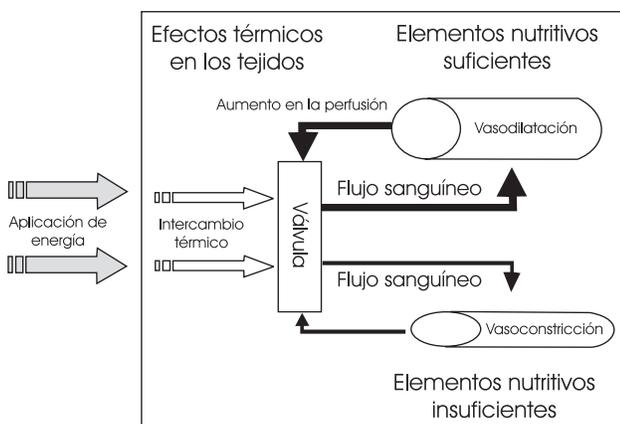


Figura 7. Modificaciones fisiológicas producidas por los efectos térmicos en los tejidos mal y bien irrigados.

gura 7. En consecuencia, durante una sesión de hipertermia los tejidos sanos son menos afectados por el calor que los tejidos tumorales.

Cambios en los niveles bioenergéticos Durante un tratamiento por hipertermia tienen lugar en el tumor cambios en los niveles bioenergéticos, es decir, cambios en las concentraciones de glucosa y ATP. Estos cambios provocan una sensibilización de los tejidos al calor. Es importante notar que esta sensibilización no es importante para los tejidos bien irrigados.

HIPERTERMIA ELECTROMAGNÉTICA: PRINCIPIOS DE LA INTERACCIÓN MATERIA-ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS

Los tejidos biológicos pueden considerarse como dieléctricos a altas pérdidas, es decir, son materiales más o menos aislantes de la corriente eléctrica. Estos tienen un comportamiento fuera de lo clásico, ya que se trata de "materiales vivos", por lo que en la interacción intervienen su constitución celular e intracelular y su comportamiento fisiológico.

El acoplo energético entre un material y las radiaciones electromagnéticas incidentes está determinado por el valor real del campo inducido al interior, el cual depende de las características fundamentales del medio considerado, que son: su permeabilidad eléctrica, ϵ , su permeabilidad magnética, μ , y la geometría del cuerpo irradiado.

Para el caso de los medios biológicos, estos son considerados como no magnéticos, es decir, su permeabilidad magnética es muy cercana a la del vacío ($\mu_r = 1$), lo cual tiene como consecuencia que el campo magnético no sufra ninguna modificación, ya que las pérdidas magnéticas pueden considerarse como despreciables.

En un medio no magnético sometido a un campo eléctrico alternante, la disipación de energía se debe a dos efectos microscópicos diferentes:

- Las pérdidas por corriente de conducción. Los dieléctricos contienen siempre algunas cargas eléctricas libres, en el caso de los tejidos biológicos estos pueden ser iones de Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{++} o electrones. Estas cargas se mueven bajo la acción del campo eléctrico creando una corriente eléctrica, J_c , llamado corriente de conducción. En este caso la energía disipada se debe a la oposición del medio al desplazamiento de las cargas (efecto Joule).

b) Pérdidas por relajación dieléctrica. Este se debe al movimiento de las moléculas polares en el medio, es decir, moléculas con un momento dipolar eléctrico debido a su asimetría. En este caso, las pérdidas se deben a la fricción molecular.

La elevación de temperatura en los tejidos biológicos por efecto de las ondas electromagnéticas como fuente de radiación, está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{d(\Delta T)}{dt} = \frac{0.239 \times 10^{-3}}{C} [W_a + W_m - W_c - W_b]$$

esta ecuación expresa la elevación de la temperatura en función de cuatro factores que son: la densidad de potencia absorbida (W_a), el índice metabólico (W_m), la potencia disipada por conducción térmica (W_c), y finalmente la potencia disipada por convección térmica debida al flujo sanguíneo (W_b)³⁰. En la ecuación anterior, C es el calor específico del tejido en Kcal/kg°C, DT representa el incremento de temperatura y dt el diferencial de tiempo. La contribución a la diferencia de temperatura del metabolismo (W_m) y la conducción térmica (W_c) son despreciables siendo los efectos más importantes la convección (flujo sanguíneo) y la densidad de potencia absorbida.

La densidad de potencia absorbida es función de las interacciones entre los tejidos biológicos y las radiaciones electromagnéticas. La elevación de temperatura en los tejidos biológicos, como se dijo anteriormente, está dada principalmente por la interacción entre éstos y los campos eléctricos, esta relación es la siguiente:

$$P = \sigma |E|^2$$

Donde P es la densidad de potencia, σ es la conductividad eléctrica del tejido y E es el campo eléctrico. Para el caso de la hipertermia la absorción en el tejido se normaliza con respecto a su densidad y se hace uso de la relación de absorción específica o SAR por sus siglas en inglés (Specific absorption ratio):

$$SAR = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{dm} \right) = \frac{dS}{dm} = \frac{dS}{\rho dV} = \frac{\sigma}{\rho} |E|^2 [=] W / kg$$

Donde W es la energía, S la potencia, m la masa, V el volumen y ρ la densidad del tejido.

En el caso donde no existen cambios térmicos, el SAR puede relacionarse con la temperatura mediante la siguiente ecuación:

$$SAR = \frac{dT}{dt} C$$

La densidad de potencia y el SAR están relacionados por la ecuación siguiente:

$$P = \sigma |E|^2 = SAR \rho$$

Para el caso del flujo sanguíneo, sus efectos están dados por la siguiente ecuación:

$$W_b = \omega_b C_b (T - T_{art})$$

donde ω_b es el débito sanguíneo ($kgm^{-3}s^{-1}$), C_b es el calor específico de la sangre y T_{art} es la temperatura arterial.

PERPECTIVAS DE LA HIPERTERMIA ELECTROMAGNÉTICA

Las investigaciones en hipertermia siguen llamando la atención de los investigadores a nivel internacional. Actualmente, diversos equipos trabajan no sólo en el desarrollo de tecnología para mejorar los métodos de calentamiento, sino además en el estudio de la interacción de las ondas electromagnéticas con los seres vivos y sus mecanismos de acción.

Las investigaciones realizadas actualmente a nivel tecnológico para la aplicación local de hipertermia siguen tres líneas:

- la utilización de materiales ferromagnéticos para hacer intervenir el campo magnético y lograr una mayor elevación de temperatura además de una localización de este calentamiento^{8,11,12,16,78}
- el diseño de nuevos aplicadores que permitan, por medio de un patrón de interferencia adecuado, localizar la zona de calentamiento, y finalmente^{3,18}.
- el desarrollo de programas de planificación de tratamiento que permitan predecir, en la medida de lo posible, la distribución de temperatura en el paciente, de manera que por medio de la utilización de sistemas multiplicador y

por el cambio de fase y amplitud, permitan localizar el calor en el tumor y evitar la formación de puntos caliente (hotspots) en el tejido circundante.^{64,67}

En México, actualmente, la técnica es poco o nulamente utilizada. En contraste, en otros países como Alemania, Francia, Países Bajos, Estados Unidos y Japón, esta técnica es ampliamente utilizada como terapia coadyuvante de la radioterapia y la quimioterapia, teniendo buenos resultados tal y como se ha demostrado por diversos autores.

Actualmente, nuestro equipo de trabajo ha hecho un gran esfuerzo para la construcción de un laboratorio automatizado de estudio de la interacción de las radiaciones electromagnéticas y los tejidos⁵⁹, único en su tipo que permitirá la mejor comprensión de los efectos benéficos que estas radiaciones pueden tener, como en el caso de la hipertermia, además de permitirnos estudiar los efectos adversos que las radiaciones pueden tener sobre los organismos vivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliot RS, Harrison WH et al. "Hyperthermia: Electromagnetic heating of deep-seated tumors". IEEE Trans. Biomed Eng 1982; vol. BME-29: 61-64.
2. Strobbehn JW, Tremblay BS et al. "Blood flow effects on the temperature distributions from an invasive microwave antenna array used in cancer therapy". IEEE Trans. Biomed Eng 1982; vol. BME-29: 649-661.
3. Andersen JB, Baun A et al. "A hyperthermia system using a new type of inductive applicator". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 21-27.
4. Johnson RH, James JR et al. "New low-profile applicators for local heating of tissues". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 28-37.
5. Arcangeli G, Lombardini PP et al. "Focusing of 915 MHz electromagnetic power on deep human tissues: A mathematical model study". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 47-52.
6. Lyons BE, Britt RH et al. "Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna array". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 53-62.
7. Atkinson WJ, Brezovich IA et al. "Usable frequencies in hyperthermia with thermal seed". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 70-75.
8. Stauffer PR, Cetas TC et al. "Observations on the use of ferromagnetic implants for inducing hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 76-90.
9. Oleson JR. "A review of magnetic induction methods for hyperthermia treatment of cancer". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 91-97.
10. Ruggera PS, Kantor G. "Development of a family of R-F helical coil applicators which produce transversely uniform axially distributed heating in cylindrical fat-muscle phantoms". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 98-106.
11. Matloubieh AY, Roemer RB et al. "Numerical simulation of magnetic induction heating of tumors with ferromagnetic seed implants". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 227-234.
12. Stauffer PR, Cetas TC et al. "Magnetic induction heating of ferromagnetic implants for inducing localized hyperthermia in deep-seated tumors". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 235-251.
13. Gandhi OP, DeFord JF et al. "Impedance method for calculation of power deposition patterns in magnetically induced hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 644-651.
14. Strobelm JW, Douple EB. "Hyperthermia and cancer therapy: A review of biomedical engineering contributions and challenges". IEEE Trans. Biomed Eng 1984; vol. BME-31: 779-786.
15. Bini M, Ignesti A et al. "An unbalanced electric applicator for RF hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1985; vol. BME-32: 638-641.
16. Wait JR. "Ferromagnetic implants in hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1985; vol. BME-32: 707-708.
17. Guerquin-Kern JL, Hagmann MJ et al. "Experimental characterization of helical coils as hyperthermia applicators". IEEE Trans. Biomed Eng 1988; vol. BME-35: 4652.
18. Zhu XL, Gandhi OP. "Design of RF needle applicators for optimum SAR distributions in irregularly shaped tumors". IEEE Trans. Biomed Eng 1988; vol. BME-35: 382-388.
19. Jones KM, Mechling JA et al. "SAR distributions for 915 MHz interstitial microwave antennas used in hyperthermia for cancer therapy". IEEE Trans. Biomed Eng 1988; vol. BME-35: 851-857.
20. Tiberio CA, Raganella L et al. "The RF toroidal transformer as heat delivery system for regional and focused hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1988; vol. BME-35: 1077-1085.
21. Iskander MF, Tumeah AM. "Design optimization of interstitial antennas". IEEE Trans. Biomed Eng 1989; 36: 238-246.
22. Furse CM, Iskander MF. "Three dimensional electromagnetic power deposition in tumors using interstitial antenna arrays". IEEE Trans. Biomed Eng 1989; vol. BME-36: 977-986.
23. Ellinger DC, Chute FS et al. "Evaluation of a semi-cylindrical solenoid as an applicator for radio-frequency hyperthermia". IEEE Trans. Biomed Eng 1989; vol. BME-36: 987-994.
24. Albert S. "Historical introduction to EMF health effects". IEEE engineering in medicine and biology 1996; 15: 24-30.
25. Cavaliere R, Ciocatto E, Giovannella B, Heidelberger C, Johnson R, Moricca G, Rossi-Fanelli A. "Selective heat sensitivity of cancer cells (biochemical and clinical studies), Cancer" 1967; 20: 1351-1381.
26. Czerski P. "Microwave effects on the blood forming system with particular reference to the lymphocyte. Ann NY Acad Sci 1975; 247: 232.
27. Dietzel F. "Tumor und temperature. Urban and Schwarzenberg. Munich and Berlin. 1975.
28. Fischer E, Solomon S. "Physiological responses to heat and cold" in therapeutic heat and cold, Licht S, Ed. New Haven Conn.: Licht, 1965; sec. 4: 126-169.
29. Guy A. "History of biological effects on medical applications of microwave energy". IEEE trans MITS, 1984; 32(9): 1182-1199.
30. Hahn G. Hyperthermia and cancer. Plenum Press. NY. 1982.
31. Hahn G. "Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment". Cancer Res 1974; 34: 3117-3123.

32. Hardy J. "Thermal radiation, pain and injury", in therapeutic heat and cold, S. Licht, Ed. New Haven, Conn. Licht, 1965; sec. 5: 170-195.
33. Kim S, Kim J, Ha1m E. "Enhanced killing of hypoxic tumor cells by hyperthermia". *Br J Radiol* 1975; 48: 872-874.
34. Kottke F. "Heat in pelvic diseases", in Therapeutic Heat and Cold, S. Licht, Ed. New Haven, Vconn. Licht, 1965; sec: 18: 474-490.
35. Lehmann J, Hohlfeld R. "Der gewebestoffwechsel nach ultraschall und wärmeeinwirkung", *Strahlentherapie*, 1965; 87: 544-549, 1952. en Licht.
36. Lehmann J, Brunner G, Stow R. "Pain thresholds measurements after therapeutic application of ultasonic microwave and infrared", *Arch Phys Med* 1958; 39: 560-565.
37. Lehmann J. "Diathermy" in handbook of physical medicine and rehabilitation, Krusen, Kottke, Elwood, Eds. Philadelphia, Pa.: Saunders, 1971; sec. 11: 273-345.
38. Licht S. "History of therapeutic heat," in Therapeutic heat and cold, S. Licht, Ed New Heaven, Conn., Licht., 1965; sec. 6: 196-231.
39. Overgaard K, Overgaard V. Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy". *Eur J Cancer* 1972; 8: 65-78.
40. Schliephake E. "General principles of thermotherapy", in Therapeutic S. Heat., Licht, 1965; sec 4: 126-169.
41. Schwan HP. "History of the Genesis and development of the study of effects of low energy electromagnetic fields", in Biological Effects and dosimetry of nonionizing radiation, Grandolfo M, Michaelson. Publishing, 1983.
42. Stitt J. "Fever versus hyperthermia". *Fed Proc* 1979; 38: 39-43.
43. Strom R, Rossi-Fanelli C, Mondovi B. "Biochemical aspects of heat sensitivity of tumor cells", in Selective heat sensitivity of cancer cells (Rossi-Fanelli A et al). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, and New York: 7-35.
44. Suit H, Shwayder M. "Hyperthermia: potential as an Anti-Tumor Agent". *Cancer* 1974; 34: 122-129.
45. Thuery J. "Microwaves, industrial, scientific, and medical applications. Artech House" Inc. USA 1992.
46. Wiktor-Jedzejczak W, Ahmed A, Sell K, Czernski P, Leach W. "Microwaves induce an increase in the frequency of complement receptor-bearing lymphoid spleen cells in mice." *J Immunol* 1977; 118: 1499 en MOSELEY 1988; Non Ionizing Radiation.
47. Zimmer RM, Ecker A, Popovic VP. "Selective electromagnetic heating of tumors in animals in deep hypothermia", *IEEE Trans. Microwave theory tech.* (Special Issue on Biological Effects of Microwaves), MIT-1971; 19: 238-245.
48. Moseley H. Non-ionising radiation. IOP Publishing. Great Britain 1988.
49. Krusen F, Herrick UF, Leden K, Wakim K. "Microkymatotherapy: preliminar report of experimental studies of the heating effect of microwaves in living tissues". In: Proceedings of staff meetings. Mayo, Mayo Clinic 1947; 22: 209-224.
50. HSWAN. "Thermoregulation and bioenergetics", Elsevier Publishing Co. Amsterdam. 1974: 330-331.
51. Dewey WC, Freeman ML et al. "Cell biology of hyperthermia and radiation". Radiation biology in cancer research. Raven Press 1980: 589-623. New York.
52. Robinson JE, McCulloch D, Edelsack EA. "Microwave heating of malignant mouse tumors heating of malignant phantom systems", *Journal of microwaves power*, 1976; 11(2): 87-98.
53. Tell R, Harlen F. "A review of selected biological effects and dosimetric data useful for development of radiofrequency safety standards for human exposure". *J Microwave Power* 1979; 4: 405.
54. Christensen DA, Durney CH. "Hyperthermia production for cancer therapy: a review of fundamentals and methods", *Journal of microwave power*, 1981; 16(2): 89-105.
55. Guerquin-Kem JL, Palas L, Priou A, Gautherie M. "Local hyperthermia using microwave for therapeutic purposes experimental studies of various applicators", *Journal of microwave power*, 1981; 16(3 y 4): 05-311.
56. Foster KR, Schepps JL. "Dielectric properties of tumor and normal tissues at radio through microwave frequencies", *Journal of Microwave Power* 1981; 16(2): 107-119.
57. Mazon J, Locoche T, Maugis A. *Techinques d'irradiation des cancers*. Ed. Vigot. France. 1994.
58. Percy JF. Heat in the treatment of carcinoma in the uterus. *Surgery Ginec Obstet* 1916; 22: 77-79.
59. Valentino A. "Diseño y construcción de la instrumentación básica para la experimentación de efectos por radiación electromagnética en material biológico dentro del intervalo de 4 a 8 Ghz". Tesis de maestría. CINVESTAV - IPN. Mexico. 1996.
60. Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vemon CC. *Thermoradiotherapy and thermochemotherapy: Biology, physiology and physics*, 1, Springer, Alemania, 1995.
61. Vera A. "Contribution a l'étude d'un système d'hyperthermie profonde en cancérologie: Automatisation du traitement du signal, modelisation, validation de la distribution et de l'absorption du champ électrique a 27.12 MHz dans les tissus simulés", Tesis doctoral, INPL-CRAN, Francia, 1999.
62. Jouvie F. "Calcul du champ rayonne par des reseaux d'applicateurs por hyperthermie profonde", Tesis doctoral, Universidad Paul Sabatier, Toulouse, Francia, 1984.
63. VanRhoon GC. Radiofrequency hyperthermia systems: Experimental and clinical assesment of the feasibility of radiofrequency hyperthermia systems for loco-regional deep heating, Delft University Press, Paises Bajos, 1994.
64. COMAC BME, Treatment planning and modelling in hyperthermia, Tor Vergata Medical Physics Monographs Series, Roma, 1992.
65. Bourdrel N. "L'hyperthermie en cancérologie", Thèse de L'université de Nantes, 1990.
66. Tekieli P. "Définition d'un système d'hyperthermie profonde anticancéreuse induite par couplage de deux guides d'ondes a 27.12 MHz: Aspects modélisation, antenne et adaptation automatique d'impédance", Nancy, Institut National Polytechnique de Lorraine, 1996.
67. Niederst C. "Mise au point et intégration en clinique d'un programme prévisionnel de calcul de la répartition du champ électrique et des températures induites par des applicateurs électromagnétiques externes", Université Paul Sabatier de Toulouse, 1997.
68. Bourdrel N. "L'hyperthermie en cancérologie", Tesis de la Universidad de Nantes, 1990.
69. Streffer C. "Biological basis of thermotherapy: with special reference to oncology". Springer Berlin, 1990: 1-71.
70. Bowler K, Duncan CJ, Gladwell RT, David TF. "Cellular heat injury", *Comp biochem Physic*, 1973; 45: 441-450.
71. Lin PS, Turi A, Kwock L. "Hyperthermie effect on microtubule organization", *Nat Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 63-67.