



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

DESARROLLO DE UN MATERIAL COMPUESTO
BIOCOMPATIBLE Y BIOABSORBIBLE PARA SER USADO
COMO MARCADOR DE BIOPSIA MAMARIA

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA:
ING. STEPHANY REYES BAUTISTA

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. MIRIAM ROCÍO ESTEVEZ GONZÁLEZ
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. RODRIGO ALONSO ESPARZA MUÑOZ
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

DRA. MARTHA ELENA CRUZ SOTO
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO

JURIQUILLA, QRO. JUNIO DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres, gracias a su apoyo y cariño incondicional me impulsaron a alcanzar mis metas, su ejemplo de perseverancia y superación me ha guiado a lo largo de la vida para hacer mis sueños realidad. Gracias por siempre creer en mí.

A mis hermanos, por estar en los altibajos y preocuparse por mí.

A mi mejor amigo, confidente y mano derecha, **Dani**, quien con amor y paciencia me apoyó y alentó a continuar cuando parecía desistir.

A mis fieles compañeros **Maggie y Bruno**, donde quiera que te encuentres.

Agradecimientos

A mi directora de tesis, la **Dra. Miriam Rocío Estévez González**, por la confianza que depositó en mí al brindarme la oportunidad de realizar el proyecto. Por los conocimientos que adquirí, resultado de su vasta experiencia y el apoyo que me otorgó en todo momento, gracias por la paciencia y la oportunidad de trabajar a su lado. De igual manera, por su aportación para la mejora de mi tesis siendo miembro del jurado.

A los tutores involucrados en el proyecto, **Dra. Martha Cruz Soto** y **Dr. Rodrigo Alonso Esparza Muñoz**, les agradezco la asesoría, las críticas y los conocimientos que me brindaron a lo largo de estos dos años, me han ayudado a crecer profesionalmente.

Al **Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales**, por el valioso tiempo brindado a lo largo de estos años, la paciencia para transmitir el vasto conocimiento que alberga, el apoyo otorgado para la realización de este proyecto, las facilidades brindadas para las pruebas de rayos X y directamente en la revisión de este trabajo como miembro del jurado.

Asimismo, agradezco a los miembros del jurado el **Dr. Gabriel Luna Bárcenas** (CINVESTAV-QRO), el **Dr. Eduardo Arturo Elizalde Peña** (UAQ) y la **Dra. Blanca Estela García Almendárez** (UAQ), por sus comentarios y aportaciones para la mejora de este trabajo.

Por el apoyo técnico en el diseño de los prototipos de marcadores de biopsia, otorgado por el **D.I. Adrián Hendrik Oskam Voorduin**.

Igualmente, por la disposición y el apoyo técnico en el manejo de los dispositivos electrónicos usados en la realización de los moldes y prototipos, otorgado por el **Ing. Bernardino Rodríguez Morales**.

Al **Dr. Achim Max Loske Mehling**, por las facilidades otorgadas para la esterilización de los prototipos de marcadores de biopsia.

De igual forma, agradecer el apoyo en la caracterización de materiales e interpretación de resultados mediante las técnicas de DSC y TGA, brindado por el **Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez**.

Al **Lic. Daniel Salas Meza**, por su valiosa colaboración en la síntesis de las nanopartículas magnéticas.

Asimismo, reconocer las facilidades para la realización de las pruebas de rayos X *in vitro* e *in vivo* concedidas por la **Unidad de Especialidades Médicas en Detección y Diagnóstico de Cáncer de Mama (UNEME-DEDICAM)**, en especial al **Dr. Julián García Espinoza** (director de UNEME-DEDICAM), la **Dra. Sandra Leticia Polo** y los técnicos radiólogos **Ángela Lorena Espinoza Moreno** y **Miguel Ángel Mendoza Gómez**.

A los **Servicios de Salud del Estado de Querétaro (SESEQ)** y al **Dr. Alfredo Gobera Farro** (Secretario de Salud y Coordinación General de Servicios de Salud del Estado de Querétaro), por las facilidades otorgadas en el desarrollo de proyectos de investigación vinculados con el sector salud.

Al **Dr. Alberto Segovia Ramírez**, por la disposición brindada en la toma de rayos X necesarias para la realización de este proyecto.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** y al **Centro de Física Aplicada y Tecnología avanzada (CFATA)** por su inestimable apoyo en mi educación, crecimiento profesional y personal.

También, agradecer el apoyo económico otorgado mediante becas para concretar mi educación y ayudar a la difusión de la ciencia y tecnología, brindado por el **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, el **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología del Estado de Querétaro (CONCYTEQ)** y el **Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales (PCeIM)**.

Por la disposición en el uso del bioterio y cuidado de los animales involucrados en este trabajo, otorgada por la **Universidad del Valle de México campus Querétaro (UVM)**.

Asimismo, un especial agradecimiento a la **Familia Salas Meza** quienes me han brindado su apoyo incondicional y cariño durante el tiempo que llevamos conociéndonos.

Por último, a todas las personas que directa o indirectamente han contribuido a la culminación de este logro.

Índice general

1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
4. Objetivos	9
4.1. General	9
4.2. Específicos.....	9
5. Marco teórico	10
5.1. Anatomía y desarrollo de la glándula mamaria	10
5.2. Patologías de la glándula mamaria	14
5.2.1. Cáncer de mama	15
5.2.1.1. Tipos de cáncer de mama	18
5.2.1.2. Cáncer de mama en México.....	23
5.3. Detección del cáncer de mama.....	26
5.3.1. Mastografía	27
5.3.2. Biopsia.....	31
5.4. Modelo animal de glándula mamaria	33
5.5. Biomateriales	34
5.5.1. Biomateriales cerámicos y vidrios	35
5.5.2. Biomateriales naturales	36
5.5.3. Carbonos.....	37
5.5.4. Biomateriales metálicos.....	37
5.5.5. Biomateriales poliméricos.....	38
5.5.5.1. Mecanismos de polimerización	38
5.5.5.2. Polímeros usados como biomateriales.....	40

5.5.5.3. Biomateriales poliméricos biodegradables y bioabsorbibles	42
5.5.5.4. Poliácido láctico.....	44
5.5.5.5. Policaprolactona.....	45
5.5.5.6. Degradación de polímeros en el entorno biológico	46
5.5.5.7. Biodegradación hidrolítica	46
5.5.6. Materiales compuestos.....	48
5.6. Nanotecnología y nanomateriales.....	49
5.6.1. Nanopartículas magnéticas	52
5.6.1.1. Síntesis de nanopartículas magnéticas por el método de coprecipitación de sales	53
5.7. Técnicas de Caracterización.....	54
5.7.1. Dispersión de luz dinámica.....	54
5.7.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	56
5.7.3. Análisis termogravimétrico (TGA).....	57
5.7.4. Difracción de rayos-X	58
6. Material y métodos.....	60
6.1. Síntesis del Poliácido láctico.....	60
6.2. Síntesis de nanopartículas magnéticas.....	61
6.3. Formulaciones del material compuesto.....	63
6.4. Forma y tamaño del marcador de biopsia.....	64
6.5. Pruebas de velocidad de degradación del material compuesto	65
6.6. Radiopacidad del marcador	66
6.6.1. Prueba de radiopacidad in vitro.....	67
6.7. Caracterización	67
6.7.1. Calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)	67
6.7.2. Dispersión de luz dinámica.....	69
6.7.3. Difracción de rayos-X	69

6.8.	Experimentos in vivo	70
6.8.1.	Implante de marcadores.....	71
6.8.2.	Prueba de radiopacidad del material compuesto.....	72
7.	Resultados	74
7.1.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)	74
7.2.	Síntesis de nanopartículas magnéticas.....	83
7.3.	Caracterización de nanopartículas.....	84
7.3.1.	Difracción de rayos-X	84
7.3.2.	Dispersión de luz dinámica.....	86
7.4.	Forma y tamaño del marcador de biopsia	87
7.5.	Pruebas de velocidad de degradación del material compuesto	88
7.6.	Prueba in vitro de radio opacidad del material compuesto.....	91
7.7.	Prueba in vivo de marcadores en modelo de glándula mamaria	93
8.	Conclusiones.....	102
9.	Referencias.....	105
10.	Anexo.....	123

Índice de figuras y tablas

Figura 3.1 Marcadores metálicos comerciales utilizados después de la toma de muestra en una biopsia (Fuente: hologic.com [26] y bardbiopsy.com [27]).....	4
Figura 5.1 Desarrollo de la glándula mamaria (Fuente: Review of Medical Embryology [57])	10
Figura 5.2 La ginecomastia, es el aumento del tamaño de una o ambas glándulas mamarias en el varón, con un aumento del tejido glandular y del estroma mamario [60] (Fuente:eliminarginecomastia.com [61]).....	11
Figura 5.3 Anatomía de la mama femenina (Fuente: American Cancer Society [63])	12
Figura 5.4 Cuadrantes de la mama izquierda y cola axilar de spence (Fuente: Mosby's Guide to Physical Examination [65])	12
Figura 5.5 Número estimado de casos de incidencia de los cinco principales tipos de cáncer en la población femenina a nivel mundial en el año 2012 (Fuente: GLOBOCAN 2012 [77]).....	16
Figura 5.6 Patologías de la glándula mamaria (Fuente: saludymedicinas.com.mx [83])	18
Figura 5.7 Carcinoma ductal <i>in situ</i> (Fuente: National Cancer Institute [89])	19
Figura 5.8 Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (Fuente: National Cancer Institute [94])	20
Figura 5.9 Carcinoma ductal infiltrante (Fuente: drcotrina.com [95]).....	21
Figura 5.10 Cáncer inflamatorio de seno (Fuente: American Cancer Society [99])	22
Figura 5.11 Incidencia de tumor maligno de mama por cada 100,000 habitantes mayores de 20 años del año 2007 al 2015 (Fuente: INEGI 2016 [102]).....	24

Figura 5.12 Incidencia de tumor maligno de mama por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años por entidad federativa en 2015 (Fuente: INEGI 2016 [102])	26
Figura 5.13 Mastógrafo digital realizando el estudio (Fuente: National Cancer Institute [104])	28
Figura 5.14 Detección de lesión sospechosa en mastografía (Fuente: Radiological Society of North America [105])	29
Figura 5.15 Procedimiento de toma de biopsia de lesión sospechosa (Fuente: salutarismedicalcenter.blogspot.mx [109])	31
Figura 5.16 Hidroxiapatita usada como prótesis ocular (Fuente: tecnobitt.com [126])	36
Figura 5.17 Prótesis de cadera de titanio (Fuente: clinicardelacerda.com [132] drmoralesvillaescusa.com [133])	37
Figura 5.18 Imágenes endoscópicas de la colocación de un <i>stent</i> biodegradable (Fuente: Álvarez et al. [50])	38
Figura 5.19 Estructura del poliácido láctico	44
Figura 5.20 Policaprolactona	45
Figura 5.21 Grupos hidrolizables en diferentes biomateriales poliméricos [125].	47
Figura 5.22 Micrografía de material compuesto de fibras de carbono con matriz polimérica (Fuente: T. Melo Grabois [140])	48
Figura 5.23 Clasificación de nanomateriales por sus dimensiones (Fuente: Lukatskaya et al. [148])	50
Figura 6.1 Equipo de destilación montado para la polimerización por condensación del ácido láctico	60
Figura 6.2 Equipo de rotavapor utilizado en la polimerización por condensación del ácido láctico	61
Figura 6.3 Mecanismo de reacción para obtención de magnetita	62
Figura 6.4 Nanopartículas magnéticas obtenidas mediante el método de coprecipitación de sales.	63

Figura 6.5 Horno en el cual se realizaron las pruebas de velocidad de degradación.....	66
Figura 6.6 TGA/DSC 1 Star ^e System.....	68
Figura 6.7 Equipo de Dispersión de Luz Dinámica (DLS)	69
Figura 6.8 Equipo de difracción de rayos-X marca Rigaku modelo Ultima IV.....	70
Figura 6.9 Rata Wistar	70
Figura 6.10 Proceso de implantación del marcador de biopsia mamaria en la rata Wistar. (A)Incisión. (B)Formación de cavidad en la glándula mamaria. (C)Colocación del marcador de biopsia. (D)Sutura.	72
Figura 6.11 Mastógrafo digital marca Fujifilm.....	73
Figura 6.12 Equipo de rayos X odontológico modelo COR-70/8-03.....	73
Figura 7.1 Termograma obtenido mediante la técnica TGA del políácido láctico (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	74
Figura 7.2 Mecanismo de reacción oxidativa del PLA propuesto por Rasselet et al. [176].....	75
Figura 7.3 Termograma obtenido mediante la técnica DSC del políácido láctico (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	76
Figura 7.4 Termograma obtenido mediante la técnica DSC de la policaprolactona (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	77
Figura 7.5 Termograma obtenido mediante la técnica TGA de la policaprolactona (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	78
Figura 7.6 Termograma obtenido mediante la técnica DSC de la mezcla 95% PCL/05% PLA (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	79
Figura 7.7 Termograma obtenido mediante la técnica TGA de la mezcla 95% PCL/05% PLA (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	80
Figura 7.8 Termograma obtenido mediante la técnica DSC del marcador de biopsia (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	81
Figura 7.9 Termograma obtenido mediante la técnica TGA del marcador de biopsia (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno).....	82
Figura 7.10 Precipitación de partículas.	83

Figura 7.11 Proceso de secado durante el cual se observa un ligero cambio de tonalidad en las partículas.	84
Figura 7.12 Pulverización de partículas. (A) Mortero de Ágata y (B) cambio de coloración.	84
Figura 7.13 Difractograma obtenido mediante DRX de las NPMs.....	85
Figura 7.14 Histograma de tamaño de partícula mediante la técnica DLS.....	86
Figura 7.15 Prototipo de marcador de biopsia.....	87
Figura 7.16 Velocidad de degradación de la formulación 1 (90% PCL/10% PLA)	88
Figura 7.17 Velocidad de degradación de la formulación 2 (95% PCL/05% PLA)	89
Figura 7.18 Velocidad de degradación de la formulación 3 (98% PCL/02% PLA)	90
Figura 7.19 Velocidad de degradación del marcador de biopsia 2 (MB2)	91
Figura 7.20 Prueba de radiopacidad <i>in vitro</i>	92
Figura 7.21 Imagen de rayos X tomada el 18 de octubre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) acercamiento al lugar del implante.....	93
Figura 7.22 Imágenes de rayos X tomadas el 30 de octubre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) imagen cráneo-caudal-lateral. (C) acercamiento al lugar del implante.....	94
Figura 7.23 Imágenes de rayos X tomadas el 15 de noviembre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) imagen cráneo-caudal-lateral derecha. (C) imagen cráneo-caudal-lateral izquierda. (D) acercamiento al lugar del implante.....	95
Figura 7.24 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)	96
Figura 7.25 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)	97
Figura 7.26 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)	97

Figura 7.27 Imágenes de rayos X tomadas el 25 de marzo del 2017 (tamaño original)	98
Figura 7.28 Imágenes de rayos X tomadas el 25 de marzo del 2017 (tamaño original)	99
Figura 7.29 Disección de glándula mamaria de la rata	100
Tabla 7.1 Patologías benignas de la mama y su naturaleza.	14
Tabla 7.2 Morbilidad hospitalaria por tumores malignos en 2014 (Fuente: INEGI 2016 [103])	24
Tabla 7.3 Clasificación BI-RADS.....	30
Tabla 7.4 Descripción de los procedimientos de toma de biopsia mamaria	32
Tabla 7.5 Reacciones orgánicas más comunes para producir polímeros por condensación [126].	39
Tabla 7.6 Biomateriales poliméricos con sus características y aplicaciones en la actualidad.	41
Tabla 7.7 Polímeros degradables y las aplicaciones en las que actualmente se está investigando su uso [126].	42
Tabla 7.8 Aplicaciones de la técnica DSC.....	57
Tabla 8.1 Se muestran las cantidades utilizadas de reactivos en la síntesis de nanopartículas magnéticas.....	62
Tabla 8.2 Formulaciones propuestas del material compuesto	64
Tabla 8.3 Diámetro de agujas de biopsia	65
Tabla 8.4 Concentraciones de los componentes del marcador de biopsia	66
Tabla 8.5 Peso de las muestras caracterizadas mediante la técnica DSC y TGA.....	67
Tabla 8.6 Especificaciones de operación del equipo TGA/DSC 1 Star ^e System	68
Tabla 9.1 Valores de tamaño de partícula obtenidos mediante la técnica DLS	86

1. Resumen

Las lesiones de mama se han vuelto comunes en las últimas décadas. De manera general se diagnostican en México 23,000 casos de cáncer al año. Por otro lado, muchas de estas lesiones deben ser identificadas espacialmente dentro de la glándula mamaria. Para este fin se utilizan marcadores diseñados con diferentes geometrías y materiales principalmente metálicos que cumplen la función de indicar la posición en donde existe o existió una lesión. Generalmente dos años después de la intervención es necesario retirar el marcador con el inherente riesgo al paciente. En la presente tesis se muestra el diseño y evaluación experimental en fase veterinaria de un marcador de biopsia basado en un material compuesto de poliácido láctico-policaprolactona y nanopartículas magnéticas sintetizadas por la técnica de coprecipitación de sales con morfología esférica de dimensiones en un rango de 10-100nm, debido a que bajo estas condiciones existe un proceso de metabolización presumiblemente a cargo del sistema reticuloendotelial. En la fase veterinaria experimental se evaluó la biocompatibilidad y radiopacidad en la glándula mamaria de 10 ratas Wistar adultas multíparas de entre 9-12 meses de edad y 320-430gr de peso. Los resultados muestran una evidente radiopacidad comparable con materiales tales como metal o hueso. Adicionalmente, no se aprecian lesiones asociadas a procesos inflamatorios ni indicios de rechazo del material, lo cual indica que puede ser usado como marcador de biopsia.

2. Abstract

Mammary lesions have become more common during these last decades. Each year, 23 000 new cancer cases are diagnosed in Mexico alone. Lesions are usually located inside the mammary gland, because of that markers have been developed as a means to put a placeholder of the original lesion. The developed markers come in a huge array of geometries (shapes and forms) and materials, with the biggest bulk made from metals. Because of the interaction of metals with the body, the markers have to be taken out around the two year mark. In this thesis we designed and evaluated, by making animal experimentation, the use of a biodegradable marker. The marker is a composite of polylactic acid-polycaprolactone and magnetic nanoparticles. The nanoparticles are synthesized by the coprecipitation method with spherical morphology that ranges between 10 and 100nm, which is ideal to be metabolized by the rethiculoendothelial system. In the veterinary experimental phase, both radiopacity and biocompatibility was assessed by inserting the marker inside the mammary gland of 10 Wistar rats with ages and weights ranging from 9 to 12 months and 320 to 430gr. The results show that the radiopacity of the marker is not unlike the one of bone or metal. Also it is noteworthy that no lesions, inflammatory processes, infection or material rejection was present, which is an indicator that the developed marker has potential to be a future marker.

3. Introducción

Las lesiones de la glándula mamaria se producen mayormente en el sexo femenino, aunque no exclusivamente. Una de las enfermedades de mayor importancia, por su naturaleza y el número de diagnósticos a nivel mundial es el cáncer de mama [1]. Esta enfermedad, ocupa el segundo lugar en incidencia a nivel mundial; y es el cáncer que más afecta a las mujeres con 1.67 millones de nuevos diagnósticos anualmente (25% de todos los cánceres) y 522,000 decesos [1]. Cada cáncer, procede de una sola célula que en un momento determinado traspasa sus límites territoriales, y es capaz de formar una nueva línea celular que se reproduce sin límite [2].

La mastografía, es el examen que puede ofrecer una detección oportuna del cáncer de mama; se utilizó por primera vez el término *mammography*, en 1962 por R.L. Egan [3]. El resultado de dicha técnica consiste en un par de imágenes planas de la glándula mamaria, obtenidas mediante rayos X (una proyección cráneo-caudal y una medio-lateral-oblicua, para cada mama) [4], para realizar el estudio se utiliza una máquina diseñada para examinar solamente el tejido de los senos, denominada mastógrafo [5]. La imagen se forma debido a la diferente atenuación sufrida por los rayos X al atravesar el tejido que constituye la mama [4]. Esta técnica, es una buena base para un diagnóstico temprano, en la literatura se reporta una sensibilidad de la prueba entre 77-95% y especificidad entre 93-98% [6]–[11], siendo su sensibilidad tanto digital como analógica, inversamente proporcional a la densidad de la mama [7], [8]. Mediante un procedimiento mastográfico, el médico tratante puede identificar una lesión de la cual se tienen indicios de su naturaleza, por lo tanto recomendará la toma de una biopsia, ya que es el único procedimiento por el cual se puede establecer el diagnóstico definitivo (benigno o maligno) de una lesión y conocer el tipo histológico del cáncer [3], [12], [13]. El tipo de biopsia que necesita el paciente, depende del tipo de lesión que se presente y el tamaño de la misma; estudios [14]–[17] han demostrado que, en

lesiones pequeñas, al realizar una biopsia es probable que la mayor parte de la lesión se extraiga como muestra, lo cual es problemático ya que en los estudios posteriores no se observa ninguna anomalía mamográfica que indique el lugar donde fue retirada la lesión [14], [18]–[21]. Como resultado, se ha vuelto una práctica estándar, colocar un marcador metálico (generalmente titanio o acero inoxidable) en el sitio de la biopsia de una lesión de mama para localizar con precisión el lugar donde fue tomada la muestra [14]–[16], [20]–[25], como los mostrados en la Figura 3.1 (3mm espesor).



Figura 3.1 Marcadores metálicos comerciales utilizados después de la toma de muestra en una biopsia (Fuente: hologic.com [26] y bardbiopsy.com [27])

Se tiene registro del uso de los primeros marcadores de biopsia, en artículos que fueron publicados hace casi 20 años por equipos liderados por Burbank y Liberman [28]–[31].

Los marcadores, permiten una localización exacta de las lesiones, ayudando a identificar el lugar de la biopsia durante el seguimiento clínico (si la lesión fue extraída completamente), y gracias a esto, se minimiza la cantidad de tejido que debe extraerse si se realiza una cirugía [18], [21], [25], [30].

Los marcadores de biopsia se pueden usar en diferentes escenarios, a continuación se enlistan algunos de los procedimientos en los cuales es recomendable colocarlo:

1. Biopsias estereotácticas. Los marcadores de biopsia se deben utilizar cuando se realiza la eliminación completa de la lesión (regularmente microcalcificaciones). Debido a la anestesia local y el hematoma formado después de la biopsia, puede ser difícil identificar la lesión posteriormente, los marcadores aseguran una localización certera de la lesión en todo momento [30], [32].
2. Lesiones identificadas mediante resonancia magnética. Cuando el diagnóstico se hace mediante imagen por resonancia magnética (IRM), es de suma importancia colocar el marcador de biopsia para confirmar la orientación adecuada de la lesión en la IRM de seguimiento, y permitir una posterior localización mediante mastografía [21], [25], [30], [33].

La colocación de marcadores de biopsia, ofrece diversas ventajas, algunas de las cuales son:

1. Problemática de múltiples lesiones. La ubicación clara en las mastografías de seguimiento, ayuda en el tratamiento de los pacientes que presentan múltiples lesiones o si la enfermedad es extensa. En algunos casos, de biopsias múltiples en una región, se pueden tener diferentes resultados patológicos, los cuales a su vez necesitarán diferentes tratamientos; en estas situaciones, los marcadores de biopsia permiten un tratamiento integral y adecuado a las necesidades de cada una de las problemáticas presentes [18], [30].
2. Seguimiento de lesiones benignas. A las mujeres que presentan múltiples lesiones sólidas, se les debe dar seguimiento por medio de estudios imagenológicos por el tiempo que se considere suficiente (varios años), los marcadores de biopsia ayudan al médico tratante a identificar las lesiones y verificar si existen cambios de consideración, además evitan una biopsia en un lugar donde se haya realizado alguna anteriormente [18], [19], [21], [30], [33].

3. Marcando un tumor previo a la quimioterapia neoadyuvante. Se someten a este procedimiento, las pacientes con cáncer de mama antes de una cirugía de extirpación, para poder controlar el crecimiento del tumor; tiene una tasa alta de éxito, por lo cual en algunos casos se obtiene la completa o casi completa regresión del cáncer, haciendo difícil la localización del tumor para el oncólogo [19], [21], [30].

A partir de su invención, los marcadores de biopsia han evolucionado y se pueden catalogar en tres grupos: marcadores metálicos comerciales, marcadores que se pueden implantar siguiendo la “técnica Montreal” y por último, marcadores que están embebidos en un material de relleno [19], [21], [30].

- a) Clips metálicos comerciales. Estos fueron los primeros marcadores que se desarrollaron y, se siguen siendo los más usados en estos tiempos, están disponibles en diferentes formas para que puedan ser usados en múltiples biopsias de una sola región. Se basan en el diseño básico del marcador metálico de 2-3mm, son fabricados principalmente de acero inoxidable grado quirúrgico y titanio [21], [30].
- b) Técnica Montreal. Se tienen indicios de esta técnica por la publicación en 1998 de Fajardo et al., donde describe la utilización de *microcoils* como marcadores de biopsia con buenos resultados al ser usados en la mama [34]. Dicho trabajo sirvió de preámbulo para Curpen et al. quienes crearon un sistema de marcador alternativo de bajo costo, el cual consistía en un clip de titanio que se introducía mediante una aguja 18G en el sitio donde fue tomada la biopsia [30].
- c) Clips comerciales encapsulados. Esta categoría surgió en el 2003, consiste en marcadores que contienen al clip metálico (2-3mm) de titanio o acero inoxidable embebido en un material (regularmente colágeno, poliácido láctico, ácido poliglicólico o pellets de almidón, e hidrogel); los cuales al

momento de entrar en la cavidad de la biopsia absorben fluidos y se expanden, disminuyendo las probabilidades de desplazamiento del marcador [19], [21], [30].

El radiólogo designado se encarga de hacer un seguimiento de la lesión, y será él quien decida por cuánto tiempo debe permanecer el marcador de biopsia dentro de la mama. Dependiendo del tipo de lesión y los cambios que presenten, varía el tiempo de permanencia desde 6 meses hasta 2 años, o si el radiólogo lo considera necesario en casos específicos se puede dar un seguimiento a la lesión hasta 3 años [35]–[39].

Actualmente en el área biomédica, se utilizan diversos tipos de biomateriales: cerámicos, metálicos, poliméricos y compuestos. Los materiales poliméricos tienen una gran variedad de aplicaciones, debido a que pueden ser fabricados en diversas formas: fibras, textiles, películas, barras y líquidos viscosos [40]. Los materiales poliméricos bioabsorbibles tienen una gran ventaja, ya que pueden ser metabolizados por el organismo después de cumplir con su objetivo, evitando procedimientos posteriores de extracción [41]. Además de la ventaja que puede tener utilizar un polímero bioabsorbible como marcador de biopsia, para que obtenga la radio opacidad necesaria, se han comenzado a utilizar nanopartículas magnéticas como contraste en resonancia magnética nuclear, y debido a su biocompatibilidad pueden ser agregadas al polímero [42], [43].

Para otorgarle las propiedades de biodegradabilidad al marcador de biopsia se eligieron dos polímeros de biocompatibilidad y biodegradabilidad ampliamente demostrada en diversas aplicaciones biomédicas; la policaprolactona es usada actualmente como implante anticonceptivo de liberación controlada [44]–[46], aplicaciones en ingeniería de tejidos [47], [48], nanopartículas [49], entre otras; el poliácido láctico se emplea en aplicaciones como *stents* biodegradables [50], ingeniería de tejidos [51], liberación controlada de fármacos, sutura absorbible [52], dispositivos para fijación ósea [53], entre otras. Se tiene registro que la policaprolactona tiene un tiempo de biodegradación mayor a 24 meses [54] y el poliácido láctico entre 12-16 meses [54].

El marcador propuesto, cuenta con las mismas características de radio opacidad de los marcadores comerciales y una clara ventaja al presentar biodegradabilidad teórica de 22 meses; con estas mejoras se evitará la problemática que se presenta con los marcadores metálicos, los cuales se deben extraer mediante una cirugía adicional, generando un aumento en los costos, angustia en el paciente y el riesgo inherente de una complicación.

4. Objetivos

4.1. General

- Desarrollar un material compuesto (polímeros-nanopartículas magnéticas) con propiedades de biocompatibilidad, velocidad de biodegradación controlada y radiopacidad, para ser usado como marcador de biopsia mamaria.

4.2. Específicos

- Sintetizar y caracterizar los materiales desarrollados (polímeros-nanopartículas magnéticas) con características de biocompatibilidad y biodegradabilidad para aplicarse como marcadores de biopsia.
- Determinar la geometría adecuada del marcador de biopsia para evitar la migración del mismo dentro de la glándula mamaria.
- Caracterizar la radio opacidad de los prototipos desarrollados (polímeros-nanopartículas magnéticas) como marcadores de biopsia de glándula mamaria para su identificación mediante rayos X.
- Caracterizar la velocidad de biodegradación del modelo funcional mediante prueba *in vitro* para ajustar la síntesis de materiales.
- Caracterizar el prototipo desarrollado mediante prueba *in vivo* en un modelo veterinario (rata Wistar) de glándula mamaria para validar las características del marcador de biopsia.

5. Marco teórico

5.1. Anatomía y desarrollo de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias son apéndices epidérmicos que se desarrollaron hace más de 300 millones años, probablemente de las glándulas sudoríparas apocrinas [55]. Constituyen la característica primordial de los mamíferos, quienes alimentan a sus crías con el producto de su secreción, la leche. En casi todos los mamíferos la vida del recién nacido depende de la capacidad de su madre para amamantarlo [56].

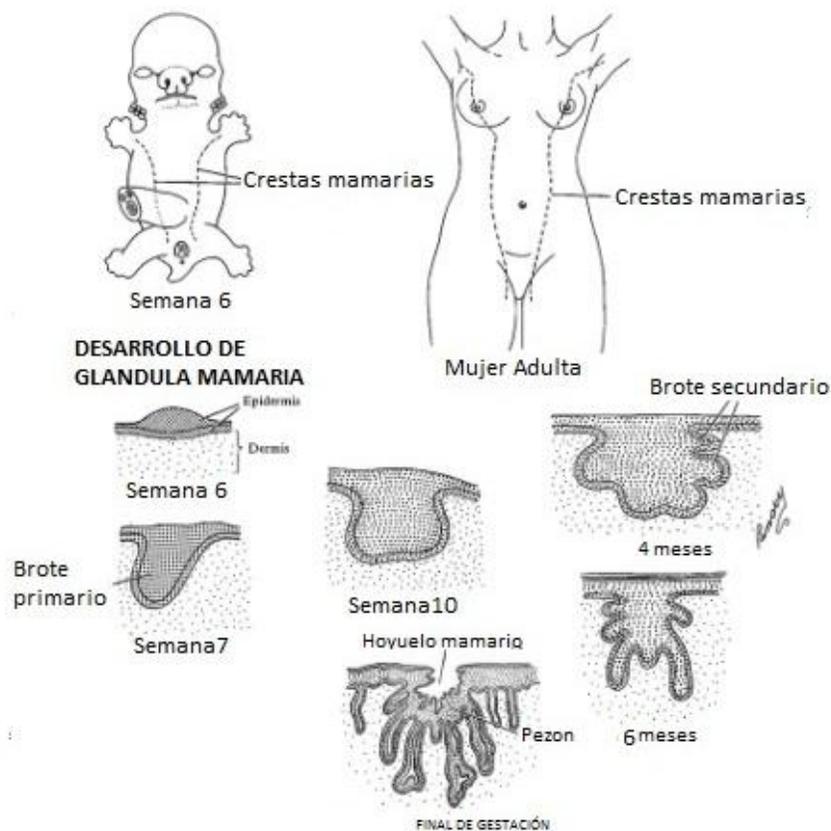


Figura 5.1 Desarrollo de la glándula mamaria (Fuente: Review of Medical Embryology [57])

El desarrollo inicial del tejido mamario primario se lleva a cabo durante la sexta semana de la embriogénesis (Figura 5.1). Antes de la pubertad, la mama es relativamente inmadura y se asemeja al tejido mamario fetal e infantil. El completo desarrollo del tejido mamario ocurre en la etapa de pubertad, finalmente, formándose un sistema endocrinológico complejo. Después de la pubertad, aparece un nuevo linaje de células epiteliales de mama, las cuales contribuyen a expandir la complejidad de la glándula mamaria. La mayor acumulación de tal complejidad depende de diversos factores, tales como los niveles hormonales, el embarazo, la dieta, la edad y la historia familiar [56]. Cuando la mama se ha desarrollado plenamente a la edad de 18 años, contiene ramificaciones altamente segmentadas, conductos sub-segmentarios y unidades ducto-lobular terminales (UDLTs) bien desarrolladas [58].

Las glándulas mamarias existen también en el hombre, en el cual tienen el mismo origen embriológico que en la mujer. Igualmente se transforman en la pubertad, pero esta transformación se detiene y la glándula queda en estado rudimentario, reducida a un pequeño disco de tejido glandular. La mama en el varón tiene los mismos elementos que en la mujer, sólo que menos desarrollados. Sólo el pezón y la areola son comparables morfológicamente a los de la mujer. A pesar de esta ausencia de desarrollo, la glándula mamaria en el hombre puede ser propensa de procesos patológicos, hipertróficos (Figura 5.2), inflamatorios o tumorales [59].



Figura 5.2 La ginecomastia, es el aumento del tamaño de una o ambas glándulas mamarias en el varón, con un aumento del tejido glandular y del estroma mamario [60]
(Fuente:eliminarginecomastia.com [61])

En la mujer (Figura 5.3), la glándula mamaria se sitúa entre la segunda y sexta costilla, por delante de los músculos intercostales y la caja torácica [56]. Yace

encima del músculo pectoral mayor, y se extiende verticalmente desde el margen posterior de la clavícula, hasta el pliegue inframamario en la parte anterior del tórax. Horizontalmente, el tejido mamario se extiende bilateralmente desde el borde medio lateral del esternón hasta la línea axilar media [62].

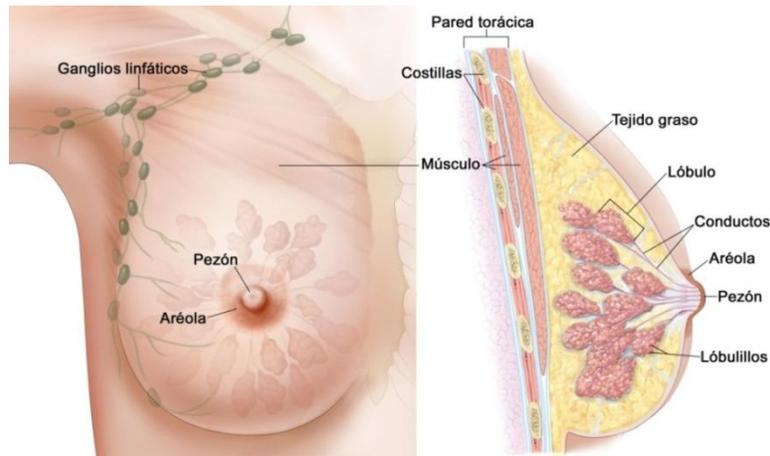


Figura 5.3 Anatomía de la mama femenina (Fuente: American Cancer Society [63])

Una porción de tejido mamario se proyecta en la axila. Esta proyección se conoce como prolongación o cola de Spence (Figura 5.4). Anatómicamente, toda la mama yace entre los planos superficial y profundo de la fascia pectoral superficial [64].

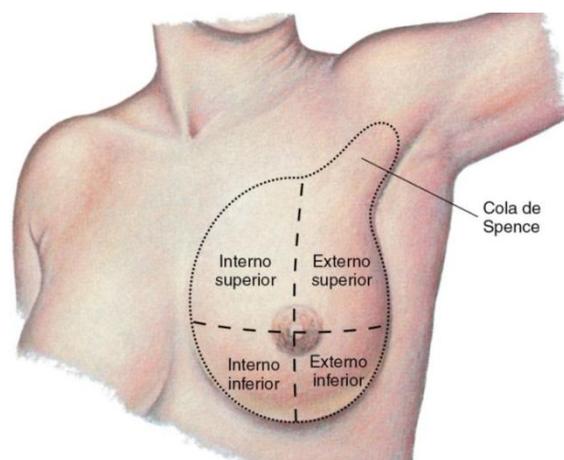


Figura 5.4 Cuadrantes de la mama izquierda y cola axilar de spence (Fuente: Mosby's Guide to Physical Examination [65])

La mama es una combinación de tejido glandular y conectivo, grasa subcutánea, y los ligamentos de Cooper de apoyo, componentes que cambian dependiendo del balance hormonal exógeno y el peso corporal del sujeto [62].

La mayor parte de la mama está cubierta por una piel fina y móvil que continúa en la periferia con la piel del tórax. Por el contrario, su vértice está constituido por una zona redondeada y pigmentada, la areola, en el centro de la cual se encuentra el pezón. La capa adiposa del tejido subcutáneo se extiende por toda la cara profunda de la piel de la mama, excepto a nivel de la areola y del pezón. El tejido subcutáneo está formado por hojas conjuntivas fibrosas que se extienden desde la cara profunda de la dermis hasta la cara anterior de la glándula mamaria y los conductos galactóforos, sobre la cual se insertan [59].

La glándula mamaria está constituida por 15 a 20 lóbulos glandulares, de forma cónica, cada uno con independencia funcional y a su vez divididos entre 20 y 40 lobulillos más pequeños conocidos como unidades ducto-lobular terminales (UDLTs), los cuales están constituidos por entre 10 y 100 alvéolos [56], [59], [64].

Cada uno de estos lóbulos posee un conducto excretor: el conducto galactóforo. Los conductos galactóforos son flexuosos, contorneados, y se dirigen hacia el pezón; antes de llegar a él, presentan una dilatación fusiforme de 1.2 a 1.5 mm de ancho, y la ampolla o seno galactóforo donde se almacena la secreción láctea en el intervalo de cada lactada. Luego cada conducto galactóforo atraviesa el pezón según un trayecto rectilíneo para abrirse en su vértice por los poros galactóforos [59].

5.2. Patologías de la glándula mamaria

Las lesiones de la glándula mamaria se producen mayormente (aunque no es exclusivo) en el sexo femenino [66]. La mayoría de las mujeres experimenta cambios en los senos en algún momento de su vida. La edad, los niveles hormonales y los medicamentos que toman pueden causar bultos, masas y secreciones (fluidos o líquidos que no son leche materna).

Al hacer la revisión histórica de la patología mamaria se pueden encontrar datos desde hace más de 5000 años. El escrito más antiguo proviene de Egipto, en el papiro de Edwin Smith, entre 3000 y 2500 años A.C., se mencionan casos de tumores y úlceras de las mamas. Años después fue Galeano, en el siglo II, quien mencionó el cáncer de mama como un “cangrejo que se agarra a los tejidos” (cáncer, “cangrejo”). Es de ahí de donde proviene la terminología de cáncer para los tumores malignos de mama o de cualquier otro tejido [67]. Las patologías benignas de la mama, se clasifican de acuerdo a su naturaleza como se enlista en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1 Patologías benignas de la mama y su naturaleza.

Patologías benignas de la mama	
Anomalías del desarrollo: Son de tipo congénito, se deben a un desarrollo anormal de la glándula mamaria. Se pueden presentar de forma espontánea (alteraciones hormonales e interacción con células locales) o en el contexto de algún síndrome [67], [68].	Por defecto en la mama: Amastia y amazia, hipomastia, micromastia, síndrome de Poland y síndrome de Turner.
	Por defecto en el pezón: Atelia, hipotelia o microtelia.
	Por exceso en la mama: Polimastia, hipertrofia mamaria o hipermastia, ginecomastia, mama aberrante o ectópica.
	Por exceso en el pezón: Politelia, hipertrofia del pezón (hipertelia, macrotelia o megatelia).

	<p>Anomalías de la forma en la mama: Anisomastia o asimetría mamaria y ptosis En el pezón: Plano, hendido, umbilicado, huidizo, desviado</p>
<p>Patología degenerativa: Son de naturaleza benigna y de pronóstico bueno. Regularmente se sospecha de neoplasia, pero por corroboración citológica o por una biopsia se descarta la malignidad [67], [68].</p>	<p>Mastopatía fibroquística, cicatriz radial, metaplasia sinovial, ectasia ductal mamaria, necrosis grasa y quistes oleosos.</p>
<p>Patología infecciosa: Fuera del periodo de posparto, las infecciones de la mama femenina son raras. Es de suma importancia diferenciarlas de un carcinoma inflamatorio, para otorgar al paciente un tratamiento adecuado [67]–[69].</p>	<p>Mastitis aguda, mastitis periductal, mastopatía linfocitaria y mastitis granulomatosa.</p>
<p>Lesiones tumorales benignas: Se refiere a todas las alteraciones morfológicas manifestadas como un nódulo y cuyo origen no sea maligno, se pueden originar en cualquier estructura que conforme la glándula mamaria, la piel y sus anexos. Pueden presentar una relación o similitud con el cáncer de mama[67]–[69].</p>	<p>Fibroadenoma, tumor <i>Phyllodes</i>, hamartoma, papiloma intraductal, adenoma tubular de la mama, lipomas, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, hemangiomas, angiomatosis, tumor de células granulares, tumor estromal de células gigantes, angioliopoma, adenomioliopoma, adenohibernoma, neurofibroma, miofibroblastoma, mioepitelioma, adenomioepitelioma, tumor fibroso, fascitis nodular y fibromatosis.</p>

5.2.1. Cáncer de mama

Desde el siglo pasado, el cáncer era considerado una enfermedad común que paulatinamente se convirtió en un problema importante de salud pública a nivel mundial [70].

Según datos estadísticos del proyecto realizado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) denominado GLOBOCAN 2012 (Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence

Worldwide in 2012), se estima que se presentaron 14.1 millones de diagnósticos de cáncer en el mundo (excluyendo al cáncer de piel) y 8.2 millones de muertes, representando el 13% del total de los fallecimientos [71]. Las proyecciones indican que el número de muertes por cáncer en América aumentará de 1.3 hasta 2.1 millones en 2030; de igual manera, se espera que el número de casos nuevos se incremente en un 67% en América Latina y el Caribe (1.8 millones por año), estimaciones mayores a las esperadas para Norteamérica (41%) [72], [73]. Además de ocasionar una gran pérdida de vidas humanas cada año, el cáncer es responsable de enormes cargas económicas, sociales y emocionales [74].

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es el cáncer que afecta a más mujeres en todo el mundo (Figura 5.5), con aproximadamente 1,67 millones de casos nuevos cada año, representa el 16% de las muertes por cáncer [74], [75]. Es raro que se presente en hombres, siendo la incidencia proporcional de mujer: hombre de 100:1 [76].

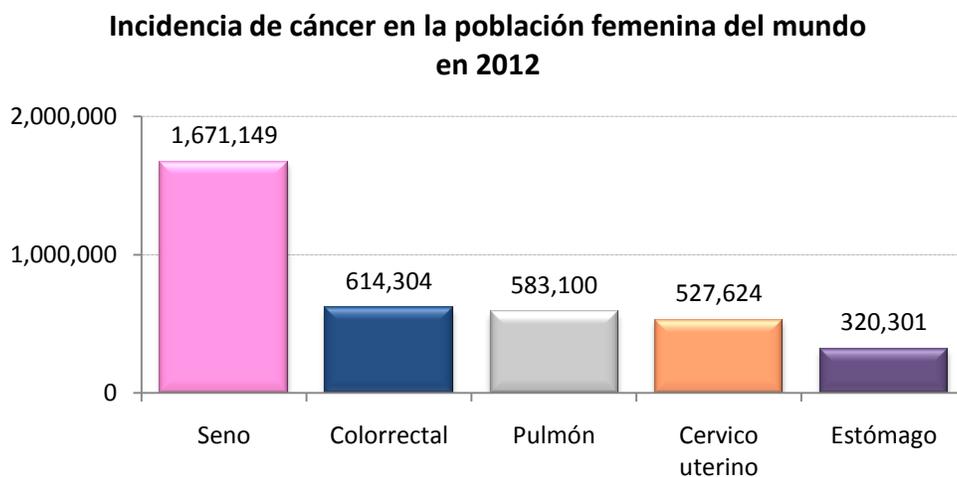


Figura 5.5 Número estimado de casos de incidencia de los cinco principales tipos de cáncer en la población femenina a nivel mundial en el año 2012 (Fuente: GLOBOCAN 2012 [77])

Incluso con la detección temprana, sigue siendo la segunda causa más común de muerte por cáncer en las mujeres después del cáncer de pulmón [78].

En los países de ingresos bajos y medianos (África, Asia, América Central y Sudamérica) representa más del 70% de las defunciones registradas, situación que se asocia con deficiencias en las estrategias, de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad [73], [79].

Esta neoplasia afecta más a mujeres en países subdesarrollados (883,000 casos) en comparación con países desarrollados (794,000 casos) [80].

De los 184 países incluidos en la base de datos GLOBOCAN, el cáncer de mama es el diagnóstico de cáncer más común en las mujeres en 140 países (76%) y la causa más frecuente de mortalidad por cáncer en 101 países (55%) [81]; aunque las tasas de incidencia varían casi cuatro veces entre regiones, desde 27 por 100,000 habitantes en África Central y Asia Oriental, hasta 96 por 100,000 habitantes en Europa Occidental [80] [81]. En promedio, 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama durante su vida [75].

El número de fallecimientos por cáncer de mama se ha duplicado en los últimos 22 años [4], siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en las regiones menos desarrolladas (324,000 muertes, el 14,3% del total) y la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198,000 muertes, 15.4%), después del cáncer de pulmón [81].

La variación en las tasas de mortalidad entre las regiones del mundo (que van desde 6 por cada 100,000 habitantes en Asia Oriental hasta 20 por cada 100.000 habitantes en África Occidental) es menor que la variación en las tasas de incidencia, debido a que en las regiones desarrolladas las mujeres con este diagnóstico tienen una mayor tasa de supervivencia, como resultado de un mayor acceso a la detección temprana (estudios imagenológicos y prácticas de prevención) y un buen manejo de la enfermedad [81].

5.2.1.1. Tipos de cáncer de mama

Los cánceres de mama pueden originarse en diferentes partes del seno y se puede dividir en diferentes tipos en función de la forma en que las células cancerosas se ven al microscopio [63]. La mayoría de los cánceres de seno (70-80%) comienzan en las células de los conductos que llevan la leche hacia el pezón (cánceres ductales), los segundos en frecuencia (5-10%) se originan en las glándulas que producen leche (cánceres lobulillares) [63], [82]; y menos del 1% comienza en otros tejidos del seno, a estos cánceres se les llama sarcomas y linfomas [63]. Los carcinomas ductales infiltrantes pueden ser de tipo tubular/cribiforme, coloides, medulares o papilares [4].

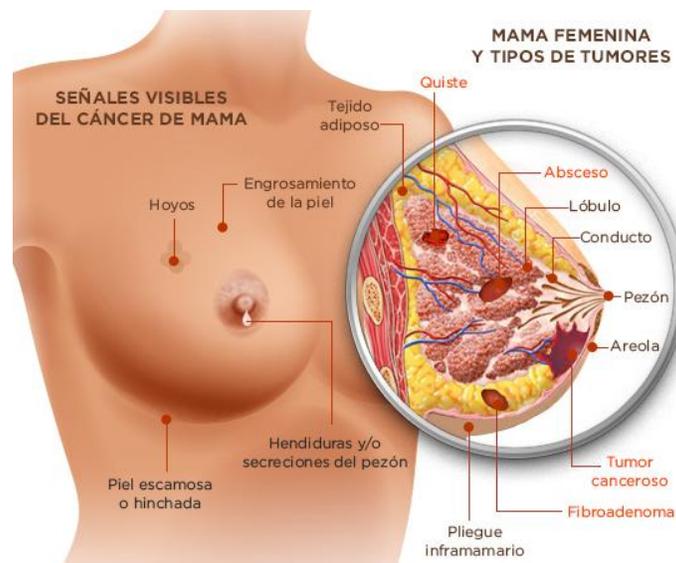


Figura 5.6 Patologías de la glándula mamaria (Fuente: saludymedicinas.com.mx [83])

a) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

También conocido como carcinoma intraductal, se considera el tipo más común de cáncer de mama no invasivo o preinvasivo [63], [84]–[86]. Se denomina *in situ* porque no ha penetrado en el tejido circundante, en la sangre ni en los vasos

linfáticos (Figura 5.7). Cuando las células implicadas sufren un cambio canceroso, escapan de todo control y se dividen de manera anormal. La siguiente generación de células puede crecer cómodamente en el conducto galactóforo y continuar dividiéndose sin atravesar la membrana basal, que actúa como barrera entre los conductos y el tejido de sostén subyacente [84]–[87].

Suele diagnosticarse mediante mastografías, siendo el hallazgo radiológico más común la aparición de microcalcificaciones [84], [85], [88].

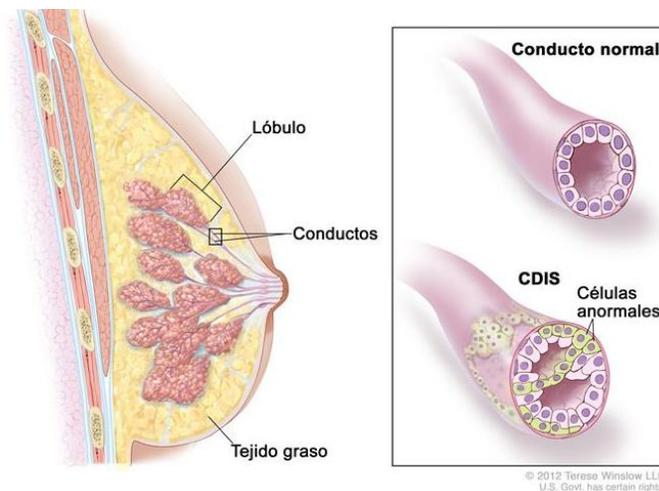


Figura 5.7 Carcinoma ductal *in situ* (Fuente: National Cancer Institute [89])

El CDIS se considera un precáncer porque en algunos casos se puede convertir en un cáncer invasivo. Sin embargo, actualmente, no existe una técnica que ayude a saber con certeza cuáles casos se convertirán en cánceres invasivos y cuáles no [63], [84], [85].

b) Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS)

No es propiamente una lesión maligna, es un marcador que identifica a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar posteriormente un carcinoma invasor en

cualquiera de las mamas [88], [90]–[93]. Diversos estudios muestran un riesgo de 7-9 veces mayor de las mujeres con CLIS sobre el de la población en general. Este riesgo no se modifica por ningún otro factor y decrece después de los 5 años posteriores a la biopsia [68].

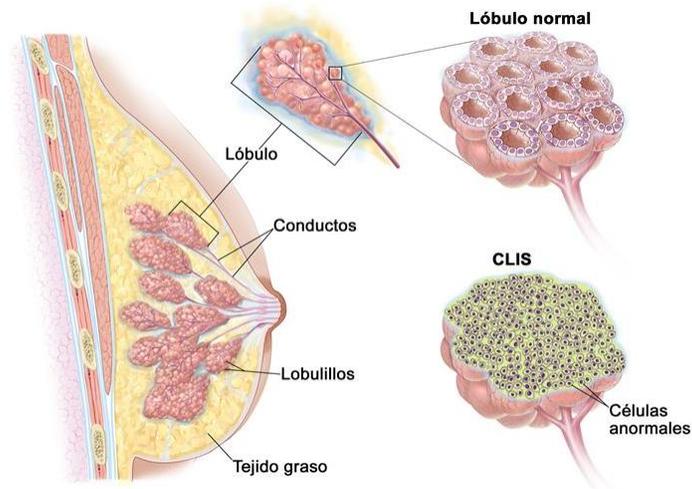


Figura 5.8 Carcinoma lobulillar *in situ* (Fuente: National Cancer Institute [94])

c) Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Es el carcinoma más frecuente (70-80%), esto quiere decir que aproximadamente ocho de cada diez diagnósticos de los cánceres invasivos del seno son carcinomas ductales infiltrantes [63], [88]. Este cáncer comienza en un conducto lácteo del seno, penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno (Figura 5.9). En este punto puede tener la capacidad de propagarse (hacer metástasis) hacia otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo [63]. Se presenta como una masa palpable, o bien como una alteración en la mastografía y desafortunadamente, no hay forma de que permita distinguirlo del resto de carcinomas invasores de la mama [88].

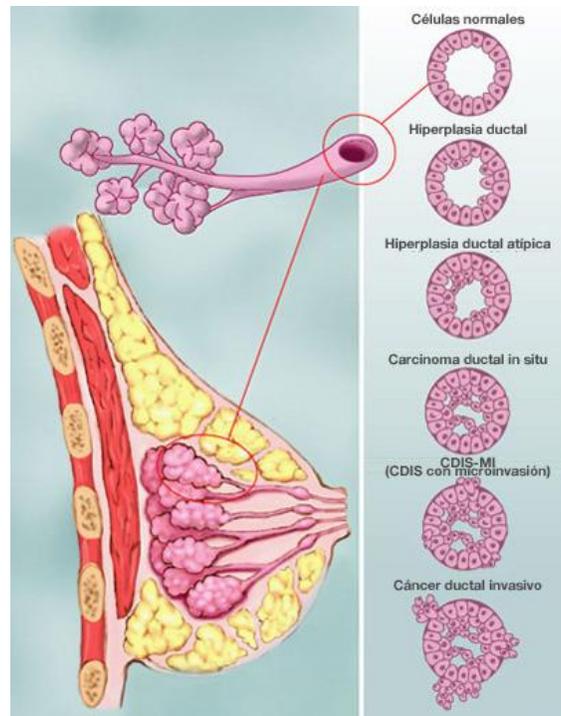


Figura 5.9 Carcinoma ductal infiltrante (Fuente: drcotrina.com [95])

d) Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)

También llamado carcinoma lobulillar invasivo, es el segundo subtipo más frecuente, constituye aproximadamente el 5-10% de todos los diagnósticos de cánceres infiltrantes [63], [88]. Como su nombre lo indica, se origina en los lobulillos mamarios (las glándulas productoras de leche) y se caracteriza por ser un tumor que puede tener varios focos en un mismo cuadrante (multifocal) o en distintos cuadrantes (multicéntrico), desde el punto de vista histológico se caracteriza por la formación de columnas lineales invasivas y tiene tendencia a ser bilateral (ambas mamas están afectadas al momento del diagnóstico) [63], [88], [96]. Al igual que el CDI, se puede propagar (hacer metástasis) a otras partes del cuerpo; aproximadamente uno de cada diez de los diagnósticos de cánceres invasivos del seno se debe a CLI; en este tipo de neoplasias suele ser más difícil su detección mediante estudios mamográficos, ya que con frecuencia se muestra

sólo como un incremento progresivo de la densidad, por lo cual frecuentemente son diagnosticados en estadios más tardíos de la enfermedad [63], [88], [96].

e) Cáncer inflamatorio de seno

Es una rara y agresiva forma de cáncer, representa aproximadamente 1-6% de todos los cánceres de seno [97]. Desafortunadamente tiene un mal pronóstico, debido a la alta probabilidad de micrometástasis en el momento de obtener un diagnóstico definitivo (alrededor del 20% de los pacientes), tiene una alta tasa de recurrencia (mayor que la de los cánceres no inflamatorios) y tiene una alta tasa de mortalidad debido al retraso desde su manifestación inicial hasta el diagnóstico definitivo; se sabe que cuando se manifiesta la enfermedad, la mayoría de las mujeres presentan afectación ganglionar, y aproximadamente un tercio de estas mujeres tienen la enfermedad en avanzado estado de desarrollo [97], [98].



Figura 5.10 Cáncer inflamatorio de seno (Fuente: American Cancer Society [99])

Se caracteriza por hacer que la piel del seno luzca rojiza y se sienta acalorada (Figura 5.10) [63]. También puede causar un aspecto grueso en la piel del seno con hoyuelos (piel de naranja) y, finalmente, la retracción del pezón conforme avanza el edema (inflamación) [63], [98]. Estos cambios son causados por el bloqueo que producen las células cancerosas en los vasos linfáticos de la dermis [12], [63]. Se sabe que cuando se comienzan a presentar estos síntomas, casi el

35% de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio tienen evidencia de metástasis [12]. Este cáncer se disemina con rapidez en toda la mama, y el seno afectado puede aumentar dos o tres veces su volumen original en un lapso de semanas; volverse firme, sensible, o puede presentar picazón [63], [100].

Debido a las características que presentan los síntomas, con frecuencia se confunde con un proceso infeccioso (regularmente mastitis), pero si la infección cutánea sospechada no tiene mejorías en poco tiempo con el tratamiento (antibióticos), debe practicarse una biopsia [12].

5.2.1.2. Cáncer de mama en México.

El panorama de esta enfermedad en la población mexicana se ha transformado en los últimos 50 años, y el cáncer mamario ha pasado a ser un problema de salud pública [4]. Al igual que en otros países de ingresos medios, la mortalidad por cáncer ha aumentado en general en México, de 58 por cada 100,000 habitantes en 1998, a 67 por cada 100,000 en 2008 [101]. Sus principales factores de riesgo conocidos están asociados a la exposición prolongada a estrógenos, son indicadores de estilos de vida y patrones reproductivos, y por esto resultan difíciles de modificar [4].

De todos los casos de cáncer que se presentaron en el año 2014 en personas mayores de 20 años, el cáncer de mama es el de mayor presencia con 19.4%; esto quiere decir que 3 de cada 10 mujeres mayores de 20 años con cáncer, tienen cáncer de mama. Esta neoplasia tiene una presencia muy baja en hombres, solo representa 1% del total de casos de cáncer [102].

Tabla 5.2 Morbilidad hospitalaria por tumores malignos en 2014 (Fuente: INEGI 2016 [102])

Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria de la población mexicana de 20 años y mas por tumores malignos según sexo en el año 2014			
Tipo de tumor maligno	Total	Mujeres	Hombres
Mama	19.4	30.9	1.0
Órganos digestivos	16.7	12.8	23.0
Órganos genitales	15.2	17.6	11.4
Órganos hematopoyéticos	6.8	5.2	9.4
Células germinales	6.6	6.5	6.8
Tejido linfático y afines	6.8	5.0	9.6
Órganos respiratorios e intratorácicos	4.5	2.5	7.8
Vías urinarias	3.9	2.1	6.7
Otros tumores malignos	20.1	17.4	24.3
Total	100.0	100.0	100.0

En el 2015, la incidencia de casos de cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años (Figura 5.11) disminuyó ligeramente en comparación con el año anterior, pasó de 28.75 casos nuevos por cada 100,000 personas a 27.90, y en los hombres de 0.64 a 0.33 por cada 100,000 personas [102].

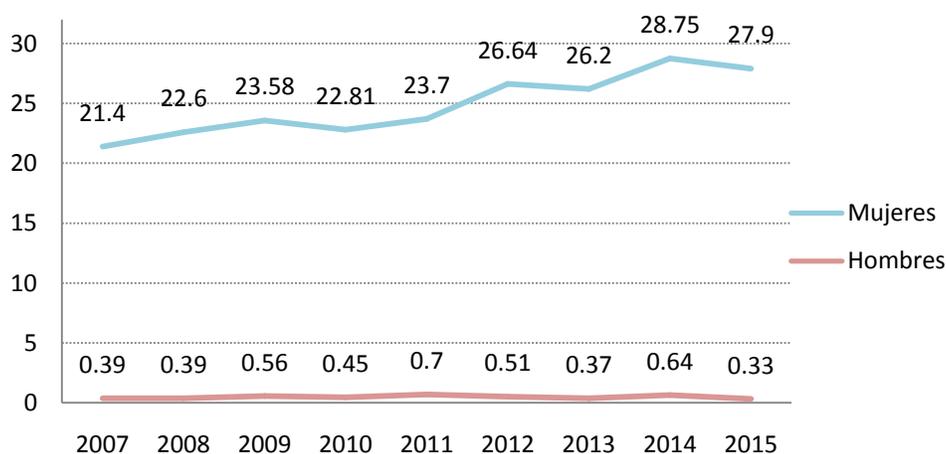


Figura 5.11 Incidencia de tumor maligno de mama por cada 100,000 habitantes mayores de 20 años del año 2007 al 2015 (Fuente: INEGI 2016 [102])

GLOBOCAN estima que, en el año 2030, se diagnosticarán 24,386 casos de cáncer de mama y 9,778 (40%) mujeres morirán de cáncer de mama en México, haciendo a esta enfermedad un reto considerable para el sistema de atención de la salud [101].

Se tiene conocimiento que el riesgo de padecer cáncer de mama incrementa con la edad, en el año 2015, se observó que la incidencia en las mujeres alcanzó su punto máximo en las personas del grupo de 60 a 64 años (68.05 por cada 100,000 mujeres), y descendió en el grupo de mayores de 65 años; mientras que el mayor incremento se observa entre las mujeres de 25 a 44 años y aquellas de 45 a 49 años, ya que los casos nuevos pasan de 12.9 a 49.6 por cada 100,000 mujeres respectivamente. En cuanto a los hombres, se mantiene la tendencia a la alza con la edad, pero el incremento es mínimo al pasar de 0.08 (en personas de 20 a 24 años) a 0.93 (en mayores de 65 años) por cada 100,000 [102].

Por entidad federativa (Figura 5.12), en 2015 se observó, que el cáncer de mama tiene mayor incidencia en los estados de Colima, Campeche y Aguascalientes con 101.08, 97.60 y 96.85 casos nuevos por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años respectivamente; mientras que la menor incidencia se encuentra en los estados de Tlaxcala, Guerrero y Chiapas con 8.41, 6.82 y 4.94 casos nuevos por cada 100,000 mujeres [102].

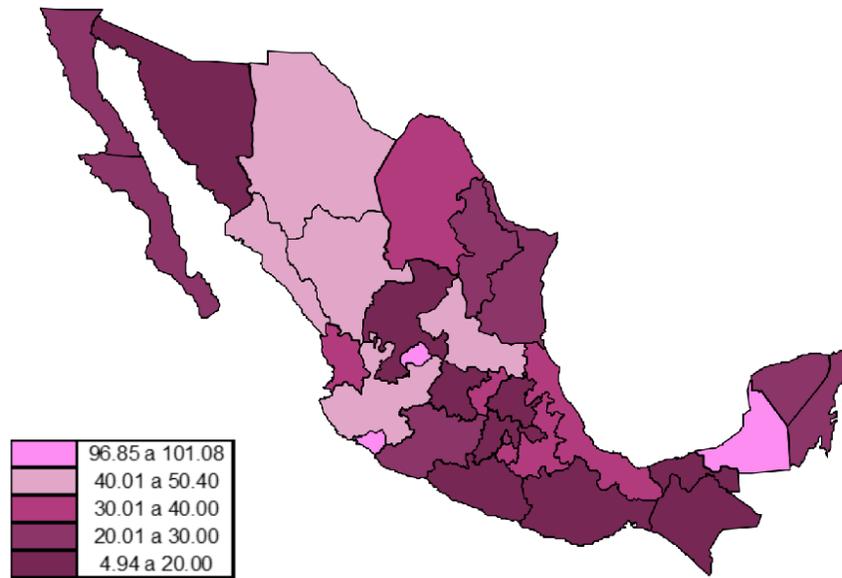


Figura 5.12 Incidencia de tumor maligno de mama por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años por entidad federativa en 2015 (Fuente: INEGI 2016 [102])

5.3. Detección del cáncer de mama

Según datos de GLOBOCAN 2012, se estima que en México en el año 2020 se diagnosticarán 27,410 casos de cáncer de mama (76.45% en personas de menos de 65 años y 23.55% en personas de 65 años o más); de los cuales se prevé que 4,857 mujeres menores de 65 años y 2,904 mujeres de 65 años o más mueran debido a esta enfermedad [77]. Debido a este difícil panorama es de suma importancia tratar de reducir la mortalidad, aunque es una tarea difícil, se puede lograr mejorando la detección temprana e innovando las estrategias de tratamiento.

El desarrollo del cáncer de mama se clasifica en cinco etapas, y cada una tiene diferentes porcentajes de supervivencia; en la Etapa 0 se tiene 95%, en la Etapa I 88%, 66% en la Etapa II, 36% en la Etapa III y sólo 7% en la Etapa IV [102]; razón por la cual se suman esfuerzos para poder detectar esta enfermedad en sus primeras etapas.

Desafortunadamente en México, los datos recabados por la ENSANUT 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012) muestran que solo el 36.31% de

las mujeres mayores de 20 años acudió a exploración clínica de senos en ese año; sólo 15% de las mujeres de 40 a 49 años y 26% de las mujeres de 50 a 69 años acudió a realizarse una mastografía en los 12 meses previos a la encuesta [103].

Debido a la falta de un diagnóstico temprano, 90% de los casos detectados en el país se encuentran en Etapa III (36% de supervivencia) y IV (7% de supervivencia), con porcentajes tan bajos de supervivencia, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva señala que en México, cada dos horas muere una mujer a causa de este padecimiento [102].

Un programa de detección que incluya autoexploración, examen clínico y mastografía como control efectivo del cáncer de mama ayudaría a asegurar el diagnóstico temprano y adecuado de todas las mujeres, reduciendo así la tasa de mortalidad de esta enfermedad.

5.3.1. Mastografía

La representación radiográfica de la mama femenina tiene sus inicios entre 1913 y 1926, sin embargo su interés y valor práctico se dio hasta la década de los cincuenta [3].

Se le dio el término de mastografía (*mammography*), por primera vez en 1962 por R.L. Egan [3], y es sin duda, el examen que puede ofrecer una detección suficientemente oportuna del cáncer de mama. Desafortunadamente en México, donde la mayoría de los tumores malignos de la mama son diagnosticados en etapa avanzada, las mastografías se han utilizado casi totalmente con fines de diagnóstico [4].



Figura 5.13 Mastógrafo digital realizando el estudio (Fuente: National Cancer Institute [104])

Los beneficios que otorga el someterse a una mastografía, superan cualquier posible daño que podría causar la radiación emitida durante el estudio. Aún así, la exposición a radiación por la toma de mastografías es muy pequeña, esto se debe a que los equipos modernos emplean bajas dosis de radiación, para obtener radiografías de los senos de alta calidad y debido a que los rayos X no pasan por los tejidos fácilmente, el mastógrafo tiene dos placas que comprimen el seno a tratar para separar el tejido; esto crea una mejor imagen y permite el uso de menos radiación. En promedio, la dosis total para una mastografía común a dos tomas para cada seno es de, aproximadamente 0.4 mSv. (milisievert), la cual está muy por debajo de las dosis de radiación emitida por las radiografías habituales [5].

La información tridimensional de la ubicación de la lesión se logra gracias a la obtención de dos proyecciones. Así, un estudio mastográfico de escrutinio para detectar lesiones en mujeres asintomáticas, consiste de un par de imágenes: una proyección cráneo-caudal y una medio-lateral-oblicua, para cada mama [4].

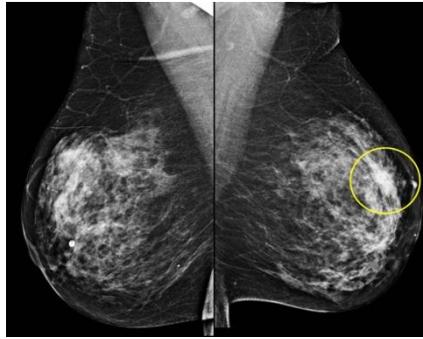


Figura 5.14 Detección de lesión sospechosa en mastografía (Fuente: Radiological Society of North America [105])

Para obtener un diagnóstico claro en la mastografía, el médico radiólogo debe detectar y caracterizar lesiones, las cuales tienen grandes similitudes en comparación con los tejidos sanos que componen la mama [106]. Los principales cambios en los senos que se detectan con una mastografía son lesiones no palpables (menores de 0.5 cm si se trata de nódulos), calcificaciones (acumulaciones de calcio las cuales tienen un reducido tamaño), asimetrías en la densidad mamaria, distorsión de la arquitectura de la glándula, masas y/o tumores [4], [5].

El American College of Radiology (ACR) desarrolló en 1992, el sistema denominado BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (Tabla 5.3), el cual surge como una herramienta para estandarizar los resultados en la mastografía y facilitar la comunicación entre los profesionales de la salud [107], [108].

Tabla 5.3 Clasificación BI-RADS

Clasificación BI-RADS		
Categoría BI-RADS	Descripción	Recomendación
0	Insuficiente	Es necesario realizar estudios por imágenes adicionales o comparar con mamografías anteriores
1	Negativo a malignidad	Se recomienda control periódico anual
2	Hallazgo benigno	Se recomienda control periódico anual
3	Hallazgo probablemente benigno	Se recomienda control a los 6 meses y adicionales si precisa durante 2 años o más, para demostrar la estabilidad de la lesión
4	Sospecha de malignidad	Debe considerarse una biopsia.
5	Altamente sospechoso de malignidad	Debe realizarse la acción más adecuada/biopsia
6	Malignidad comprobada	Debe realizarse el tratamiento más adecuado

Lo más importante del reporte imagenológico de mama, es cuál de las siete categorías del sistema BI-RADS se le asigna, tomando en consideración tres componentes básicos [108]:

- a) Descripción de la densidad del tejido glandular mamario.
- b) Descripción específica de las lesiones encontradas (masas, calcificaciones, quistes, etc.).
- c) Una evaluación general o recomendación de manejo para el paciente.

Las mastografías son una buena base para poder llegar a un diagnóstico, sin embargo no pueden confirmar que un área anormal es cáncer, debido a las características de la lesión encontrada el médico radiólogo decidirá si es necesario la toma de una biopsia del tejido sospechoso, ya que para determinar la malignidad se debe hacer el análisis patológico de la muestra citológica o histológica [4], [5].

5.3.2. Biopsia

Muchas lesiones sospechosas son detectadas mediante estudios imagenológicos; sin embargo, para establecer un diagnóstico el médico debe indicar la realización de una biopsia, lo que permitirá confirmar la malignidad del tejido y conocer el tipo histológico del cáncer [3], [12], [13].

La biopsia consiste en la extracción de tejido de la zona que se sospecha podría indicar malignidad (Figura 5.15), un patólogo analizará la muestra en búsqueda de células cancerosas, en caso de que el resultado sea positivo se procederá a analizar las características del mismo; en base a esto, el patólogo encargado elabora un informe donde plasma todos los hallazgos encontrados.



Figura 5.15 Procedimiento de toma de biopsia de lesión sospechosa (Fuente: salutarismedicalcenter.blogspot.mx [109])

Existen diferentes técnicas para realizar una biopsia, el método por el cual se extraerá el tejido se elige dependiendo de las necesidades del paciente:

Tabla 5.4 Descripción de los procedimientos de toma de biopsia mamaria

Tipo de biopsia	Descripción
Biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF)	Presenta un mínimo de complicaciones, bajo costo, es un procedimiento ambulatorio, prácticamente indoloro y con una alta exactitud diagnóstica [110], [111]; mediante una aguja 22G o 23G, se obtiene tejido por aspiración, para su posterior fijación, tinción y estudio microscópico [112]. Es usada en tumores de fácil acceso, si la lesión tiene dimensiones menores a 1cm, deberá ser guiada mediante ultrasonido o mastografía [113].
Biopsia con aguja gruesa (BAG)	Es una forma de biopsia incisional, consiste en la extracción de una porción del tumor mediante una aguja de biopsia (9G-18G) para realizar la evaluación histológica [114]. Actualmente, es la forma más usada para realizar una biopsia [114], se puede realizar mediante sistemas de punción (core-needle biopsy, CNB) o bien por medio de un sistema de punción aspiración (Mammotome, MIBB) [115]. Para su posterior localización, es común que se coloque un marcador de biopsia [114], [116].
Biopsia asistida por vacío	Se utiliza succión para atraer el tejido hacia una abertura en la punta de la aguja (7G-14G), denominada cámara de extracción, dentro de la cámara, un bisturí giratorio corta las muestras de forma continua y contigua [117]. Si el tamaño de la lesión es menor a 5mm, al tomar la muestra se podría extirpar completamente [117], [118]. Debido a esta característica, el médico opta por colocar un marcador de biopsia, con la finalidad de identificar el lugar del procedimiento posteriormente, y en caso de ser necesario su extirpación quirúrgica [117].

Biopsia incisional	<p>Consiste en la toma de un fragmento central de la lesión [119]. Actualmente, no es muy común debido a que en su lugar se recomienda una BAAF o bien el procedimiento por Tru-cut. Sin embargo sigue siendo una opción en caso de masas ocultas o si la lesión es difícil de palpar [120].</p> <p>Se recomienda cuando no se puede determinar un diagnóstico por medio de la BAG, y al mismo tiempo, es riesgoso para el paciente tratar de retirar el tumor, ya sea por ser una masa muy grande, o se tiene el riesgo de sarcoma por ser un tejido blando [121].</p>
Biopsia excisional	<p>Es el procedimiento quirúrgico más frecuente, cuando las lesiones no son palpables o de difícil acceso se realiza con ayuda de mastografía o ultrasonido [122].</p> <p>Consiste en la extracción completa de la lesión, evitando la fragmentación y la manipulación excesiva. Se debe extraer tejido sano de la periferia del tumor, por dos motivos, para tener la medición exacta de la lesión y tener la seguridad de bordes libres de lesión [118].</p>

5.4. Modelo animal de glándula mamaria

Podemos definir modelo animal como: un modelo en el cual la normalidad biológica y de comportamiento puede ser estudiadas, o en el cual se pueden investigar procesos patológicos espontáneos o inducidos y en los cuales el fenómeno en uno o más aspectos se asemeja al humano o a otros animales [123].

La premisa de que los modelos animales son, en general, predictivos de lo que suceda en los humanos, es la base para el amplio uso de los primeros en los ensayos de toxicidad, ensayos de seguridad y eficacia de agentes quimioterapéuticos y otras intervenciones clínicas realizadas en los segundos [123].

Casi todas las formas convencionales de tratamientos médicos (incluyendo muchos fármacos, tratamientos quirúrgicos y vacunas) se desarrollaron con la ayuda de los animales involucrados en la investigación. Gran parte de lo que sabemos acerca del funcionamiento básico del cuerpo, tanto de animales como de humanos, ha llegado a nosotros a través de dos siglos de experimentos con animales; ya que no es ético y es ilegal experimentar con humanos.

También es cierto que, ni los modelos de computadora, cultivos celulares, o sustancias artificiales pueden simular al tejido, músculo, sangre, huesos y órganos trabajando en conjunto en un sistema viviente.

Dentro de los modelos animales, la rata es el mamífero más conocido, caracterizado genéticamente y por lo tanto el mayormente utilizado. Para muchos investigadores constituye un modelo idóneo, debido a que se conoce perfectamente su genoma, debido a su tamaño es fácilmente manejable, es de fácil y económico mantenimiento, además tiene un corto período gestacional, camadas grandes y alcanza la madurez sexual muy pronto por lo cual se tienen en poco tiempo varias generaciones. Es una especie que cuenta con muchas cepas tanto consanguíneas como no consanguíneas de forma tal que existen una gran cantidad de modelos a partir de esta disponibilidad [123].

5.5. Biomateriales

Un biomaterial puede ser definido como cualquier material inocuo para el organismo, que pueda ser usado para hacer dispositivos que reemplacen parte de la función de un sistema vivo o para funcionar en contacto con tejido vivo, de una forma segura, confiable, económico y fisiológicamente aceptable [40], [124]. La Clemson University Advisory Board for Biomaterials, ha definido formalmente el término biomaterial como “Una sustancia sistémicamente y farmacológicamente inerte, diseñada para la implantación dentro o incorporada en un sistema vivo” [40].

Los grupos de trabajo, reconocieron que no solamente tenían que controlar la composición, pureza y propiedades físicas de los materiales que estaban usando, también se dieron cuenta que necesitaban nuevos materiales con nuevas y especiales propiedades. Esto llevó al desarrollo de nuevos materiales, comenzando en la década de los 70's. Los nuevos materiales fueron diseñados *de novo* específicamente para uso médico, algunos ejemplos son: polímeros biodegradables, siliconas de grado médico, carbón pirolítico, vidrios y cerámicos bioactivos. Algunos fueron derivados de materiales preexistentes, pero fabricados usando nuevas tecnologías, por ejemplo: fibras de poliéster, que fueron tejidos en forma de tubos para su uso como injertos vasculares o plásticos de acetato de celulosa que fueron procesados como aglomerados de fibras huecas usados para diálisis. Algunos materiales fueron obtenidos de fuentes inesperadas, por ejemplo: algunos carbonos pirolíticos o aleaciones de titanio que habían sido desarrolladas como tecnologías espaciales y nucleares [125].

Algunos fueron resultados de accidentes en investigaciones, como el uso de titanio en los implantes dentales. Otros materiales se modificaron específicamente para proporcionar propiedades biológicas especiales, como la inmovilización de la heparina para superficies anticoagulantes, este fue uno de los primeros biomateriales fabricados [125].

Existen cinco clasificaciones generales de biomateriales: polímeros, metales, cerámicos y vidrios, materiales naturalmente creados y carbonos. Algunas personas consideran que existe una sexta clasificación, la cual consiste en la combinación de dos o más de las clasificaciones anteriores, y se denomina compuesto [124], [125].

5.5.1. Biomateriales cerámicos y vidrios

Algunos biomateriales cerámicos, son: óxido de aluminio (Al_2O_3), óxido de circonio (ZrO_2), óxido de titanio (TiO_2), sulfato cálcico (CaSO_4), fosfato cálcico (CaPO_4) y vidrios cerámicos ($\text{SiO}_2\cdot\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5\cdot\text{X}=\text{Na}_2\text{O}$, MgO , TiO_2 , CaF_2). Pueden ser

bioinertes como Al_2O_3 , ZrO_2 y TiO_2 ; o bioactivos, cuando permiten una respuesta biológica, permitiendo la formación de enlaces entre el tejido y el material. Algunas aplicaciones de estos materiales son: prótesis ortopédicas, implantes dentales, cirugía maxilofacial o como cementos óseos para rellenos de huesos [124].



Figura 5.16 Hidroxiapatita usada como prótesis ocular (Fuente: tecnobitt.com [126])

5.5.2. Biomateriales naturales

Los materiales que se obtienen de manera natural ofrecen varias ventajas, principalmente, que pueden ser reconocidos y metabolizados por rutas establecidas. Lamentablemente esto tiene algunas desventajas, por ejemplo, respuestas inmunológicas, complejidad estructural, gran variedad entre una síntesis y otra del mismo material, y propiedades bioquímicas inadecuadas. Desarrollos recientes en este campo, han llevado a una reducción de las propiedades indeseadas y a un incremento sustancial en el número de biomateriales y el éxito de sus aplicaciones [127], [128].

La ventaja principal de estos materiales es, ya sea por degradación enzimática o hidrolítica, el huésped puede metabolizar la sustancia implantada [129], [130]. Uno de los principales problemas, es la respuesta inmunológica tras realizar el implante. Aunque el material puede ser parecido a las sustancias encontradas en el huésped, puede contener antígenos que inicien una reacción inmunológica [129].

Algunos materiales en esta categoría son: Quitosan, seda, colágeno, gelatina, fibrina, ácido hialurónico y heparina [125].

5.5.3. Carbonos

Los materiales de carbono son de gran interés, debido a que la mayoría de los organismos están hechos a base de materiales compuestos de carbono. Aunque muchos materiales y biomateriales también contienen carbono en una u otra forma, el elemento carbono como tal es también importante y un biomaterial muy exitoso. Además existe suficiente diversidad en su estructura y propiedades para considerar al carbono elemental como una clase diferente, más allá del enfoque molecular del carbón de la química orgánica, química polimérica y bioquímica. Durante los últimos años de los 60's, unos investigadores encontraron una sorprendente compatibilidad entre una forma especial del elemento pirolítico del carbono con la sangre [125]. El material no solo tenía gran compatibilidad con la sangre, sino también tenía propiedades propicias para su uso a largo plazo en corazones artificiales [131].

5.5.4. Biomateriales metálicos

Dentro de los biomateriales metálicos se encuentra el acero inoxidable, aleaciones metálicas de Co-Cr y Ti, plata, oro y platino. Son pocos los metales que pueden ser biomateriales, debido a la composición electrolítica y temperatura del cuerpo humano, deben ser resistentes a la corrosión y poseer biocompatibilidad con el tejido [124].



Figura 5.17 Prótesis de cadera de titanio (Fuente: clinicadrdelacerda.com [132]
drmoralesvillaescusa.com [133])

5.5.5. Biomateriales poliméricos

Los materiales poliméricos poseen una gama de propiedades únicas lo cual los hace útiles en una gran variedad de aplicaciones: ortopédicas, dentales, como reemplazo de tejido blando y duro, y como dispositivos cardiovasculares.

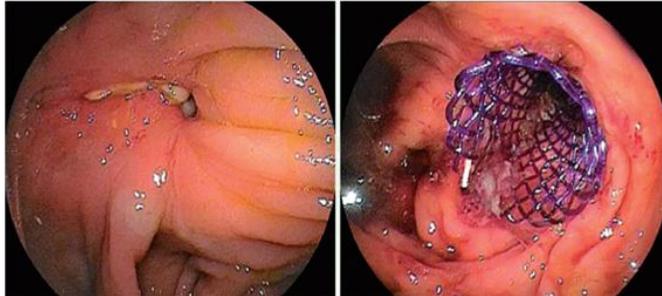


Figura 5.18 Imágenes endoscópicas de la colocación de un *stent* biodegradable
(Fuente: Álvarez et al. [50])

Los materiales poliméricos son los más usados en la medicina [125]. La principal ventaja de estos biomateriales, a comparación de los metálicos o cerámicos, es su facilidad para ser manufacturados en diferentes formas, presentar costos razonables y disponibilidad, con propiedades mecánicas y físicas apropiadas [134]. Las propiedades que presentan estos materiales, son: biocompatibilidad, facilidad de esterilización, propiedades mecánicas y físicas adecuadas, además de facilidad en el proceso de manufactura [134].

Las características físico-químicas del material a nivel macroscópico son afectadas directamente por sus características moleculares (arquitectura molecular, peso molecular y composición química) [125].

5.5.5.1. Mecanismos de polimerización

La polimerización de condensación y la polimerización de adición son los dos métodos más comunes para la síntesis de polímeros. En química orgánica, se describen reacciones que se producen entre diferentes grupos funcionales. Por

ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede reaccionar con un grupo amina para formar un enlace amida y liberar una molécula de agua [125].

La Tabla 5.5 muestra algunas de estas reacciones orgánicas, estas mismas reacciones se usan para producir polímeros de condensación [125].

Tabla 5.5 Reacciones orgánicas más comunes para producir polímeros por condensación [125].

Reacciones orgánicas comunes	
Reactantes	Producto
$\text{R-OH} + \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \triangle \end{array}$ <p>Alcohol + epóxido</p>	$\text{R-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ <p>Enlace éter</p>
$\text{R-OH} + \text{HO-C(=O)-R}^1$ <p>Alcohol + ácido carboxílico</p>	R-O-C(=O)-R^1 <p>Enlace ester</p>
$\text{R-C(=O)-OH} + \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N-R}^1 \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>Ácido carboxílico + amina</p>	R-C(=O)-NH-R^1 <p>Enlace amida</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R-N} \\ \\ \text{H} \end{array} + \text{O=C=N-R}^1$ <p>Amina + isocianato</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{R-N-C-N-R}^1 \end{array}$ <p>Enlace urea</p>
$\text{R-OH} + \text{O=C=N-R}^1$ <p>Alcohol + isocianato</p>	R-O-C(=O)-NH-R^1 <p>Enlace uretano</p>

La única diferencia es que en lugar de utilizar moléculas monofuncionales (que contienen sólo un grupo funcional) se utilizan monómeros difuncionales (que contienen dos grupos funcionales). Por lo tanto, los productos de cada reacción

son también difuncionales, permitiendo reacciones adicionales similares para producir gradualmente cadenas poliméricas lineales de mayor peso molecular. [125].

El mecanismo de polimerización por adición es bastante diferente, ya que se produce un centro reactivo (regularmente un radical libre, pero a veces un ion), el cual reacciona con los enlaces C=C de los monómeros vinílicos [125], [134]. El centro activo no se consume durante esta reacción, y continuará reaccionando con los dobles enlaces de carbono, la reacción puede terminar mediante la combinación de dos radicales libres, por transferencia o por proceso de desproporción [125], [134].

5.5.5.2. Polímeros usados como biomateriales

Los materiales poliméricos sintéticos han sido ampliamente usados como suministros médicos desechables, materiales prostéticos, materiales dentales, implantes, encapsulantes, liberación de fármacos productos de ingeniería de tejidos, entre otros; debido a la facilidad de su síntesis [125], [134].

En la Tabla 5.6 se enlistan las características químicas y aplicaciones clínicas de varios biomateriales poliméricos [125].

Tabla 5.6 Biomateriales poliméricos con sus características y aplicaciones en la actualidad.

Aplicaciones y propiedades de los biomateriales poliméricos.		
Material	Características	Usos
Poli (metil metacrilato) (PMMA)	Polímero hidrófobo que es duro, rígido y bioestable. El material amorfo es transparente permitiendo la transmisión de luz	Cemento óseo Lentes intraoculares Lentes de contacto duros
Poliacrilamida (PA)	La reticulación produce un hidrogel con poros de tamaño molecular y permite que el gel se utilice como un medio de separación.	Gel de separación usado en electroforesis.
Poli (ácido acrílico) (PAA)	El monómero líquido puede ser curado con un fotoiniciador. Si se le agregan sales inorgánicas, puede ocurrir una reticulación iónica. El material es vídrioso y rígido, y tiene la capacidad de adherirse al esmalte.	Ionómero vídrioso usado como cemento en restauración dental.
Polietileno (alta densidad) (PE)	El PE de baja densidad no soporta las temperaturas de esterilización; sin embargo el PE de alta densidad tiene buena tenacidad y resistencia al desgaste.	Tubos para drenajes y catéteres Articulaciones protésicas
Poli (cloruro de vinilo) (PVC)	El PVC es plastificado para fabricar materiales flexibles. Este material se utiliza para aplicaciones a corto plazo ya que los plastificantes pueden ser lixiviados, lo que da como resultado que el material se vuelva frágil.	Tubos de respiración asistida. Bolsas para almacenamiento de sangre.
Polipropileno (PP)	El PP isotáctico es semi-cristalino, tiene alta rigidez, resistencia a la tensión y buena bioestabilidad.	Suturas no biodegradables. Reparaciones de hernias
Polidimetilsiloxano (PDMS)	Debido a su estructura basada en silicio, tiene una temperatura de transición vítrea muy baja, haciéndolo extremadamente flexible y con buena resistencia a la fatiga a condiciones fisiológicas.	Articulaciones de dedos Válvulas cardíacas Implantes de seno Reconstrucción de oreja, barbilla y nariz
Poli (etilen tereftalato) (PET)	Los anillos aromáticos en su estructura hacen que tenga una temperatura de fusión alta ($T_m=267^{\circ}\text{C}$). Es semi-cristalino y posee excelente resistencia a la tensión.	Injertos vasculares Fijación de implantes Reparación de hernias Reconstrucción del ligamentos
Acetato de celulosa (CA)	Sus propiedades únicas de transporte celular lo hace una excelente opción en la separación de mezclas biológicas complejas.	Membranas de diálisis Dispositivos osmóticos de liberación controlada de fármacos.

5.5.5.3. Biomateriales poliméricos biodegradables y bioabsorbibles

Algunas aplicaciones clínicas requieren de implantes temporales, en estas situaciones se necesitan polímeros biodegradables ya que los implantes fabricados de estos materiales (Tabla 5.7) no necesitan ser removidos quirúrgicamente. La remoción quirúrgica de un implante temporal es algo que se desea evitar, ya que el proceso genera otra lesión, lo cual abre la posibilidad de complicaciones quirúrgicas e infecciones. Además de esto, el uso de implantes biodegradables puede evitar los problemas relacionados con los implantes permanentes o de largo plazo, como lo son: rechazo inmune a largo plazo, inflamaciones crónicas y falla del dispositivo [125].

Tabla 5.7 Polímeros degradables y las aplicaciones en las que actualmente se está investigando su uso [125].

Polímeros degradables y sus posibles aplicaciones	
Poliésteres sintéticos degradables	Principales Aplicaciones en desarrollo
Poli (ácido glicólico) (PGA), poliácido láctico (PLA) y copolímeros	Barreras membranales, liberación de fármacos y hormonas, regeneración guiada de tejidos (en aplicaciones dentales), aplicaciones ortopédicas, stents vascular/urológico, grapas, suturas, rellenos inyectables, sustitutos de duramadre, remplazo de piel e ingeniería de tejidos.
Poli (hidroxibutirato) (PHB), poli(hidroxivalerato) (PHV), y copolímeros subsequentes.	Liberación de fármacos a largo plazo, aplicaciones ortopédicas, stents, piel artificial, materiales para defectos congénitos del corazón y suturas.
Policaprolactona (PCL)	Liberación de fármacos de largo plazo, dispositivos anticonceptivos implantables, aplicaciones ortopédicas, grapas y stents.
Polidioxanona (PDS)	Fijación en fracturas de huesos, suturas y clips para heridas.
Otros polímeros sintéticos degradables	

Polianhidros	Liberación de fármacos.
Polycianoacrilatos	Adhesivos y liberación de fármacos.
Poli (amino ácidos) y pseudo poli (amino ácidos)	Liberación de fármacos, ingeniería de tejidos, aplicaciones ortopédicas, stents y barreras antiadhesión.
Poli (orto éster) (POE)	Liberación de fármacos y <i>stents</i> .
Polifosfacenos	Dispositivos en contacto con la sangre, liberación de fármacos, reconstrucción esquelética y vacunas.
Poli (propilen fumarato) (PFF)	Aplicaciones ortopédicas.
Poli (carbonato trimetileno) (PTMC)	Suturas y aplicaciones ortopédicas.
Polímeros naturales reabsorbibles	
Colágeno	Liberación de fármacos, liberación de genes, piel artificial, recubrimientos para mejorar la adhesión celular, regeneración de tejidos, reparación de espina dural, aplicaciones ortopédicas, aumento de tejido blando, ingeniería de tejidos, molde para reconstrucción de vasos sanguíneos, cierre de heridas y agentes hemostáticos.
Fibrinógeno y fibrina	Sellado de tejidos y portador celular.
Gelatina	Recubrimiento para cápsulas orales y detener hemorragias.
Ácido hialuronico	Aplicaciones para heridas, liberación d fármacos, ingeniería de tejidos, molde de hueso sintético y sustituto de fluido sinovial.
Celulosa	Barreras de adhesión y pieza hemostática.
Polisacáridos como quitosan, alginato	Liberación de fármaco y vacunas, encapsulación de células, suturas y curación de heridas.
Almidón y amilosa	Liberación oral de fármacos.

Los implantes biodegradables no están exentos de fallas, ya sea por la toxicidad de los productos de la degradación o por degradación prematura. Para diseñar un implante biodegradable se requieren pruebas cuidadosas para encontrar toxicidad

potencial y consideración meticulosa de la integridad mecánica durante la vida útil del implante [125].

5.5.5.4. Poliácido láctico

Pertenece a la familia de los poliésteres alifáticos lineales, materiales poliméricos químicamente formados por reacciones de condensación de alcoholes y ácidos di o polifuncionales, presentan como estructura química básica en su cadena principal el grupo éster (-CO-O-) [135][124].

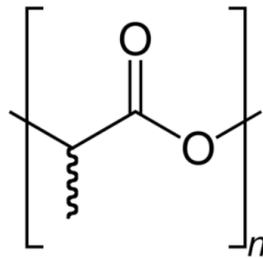


Figura 5.19 Estructura del poliácido láctico

Se han usado por más de tres décadas para una variedad de aplicaciones médicas [136], debido a su demostrada biocompatibilidad y degradación en componentes no tóxicos, una ventaja es que tienen una tasa de degradación controlable in vivo [135].

Poseen una larga historia en el ámbito de los biomateriales, ya que sus primeras aplicaciones fueron como suturas quirúrgicas degradables, habiendo obtenido la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para uso clínico [135].

El tiempo de degradación de este tipo de polímeros es de 12-16 meses [54], y se lleva a cabo mediante la hidrólisis de los enlaces éster, los productos de la reacción de degradación son eliminados del cuerpo en forma de dióxido de carbono y agua; la velocidad de degradación se puede modificar alterando la composición química, la cristalinidad, el valor del peso molecular y la distribución,

para obtener las propiedades que cubran las necesidades de la aplicación, pudiendo ser de varios días, meses o hasta años[135].

5.5.5.5. Policaprolactona

También pertenece a la familia de los poliésteres alifáticos lineales, se conoce también como poli(ϵ -caprolactona) (PCL) [135].

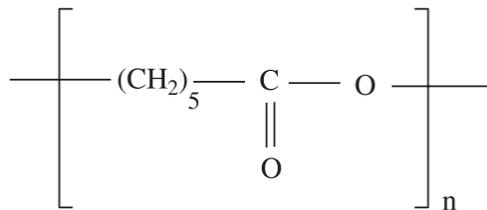


Figura 5.20 Policaprolactona

Se obtiene mediante la polimerización por apertura de anillo de la ϵ -caprolactona. Es un polímero semicristalino con un punto de fusión entre 58-60°C, una temperatura de transición vítrea de -60°C y posee baja viscosidad[137], [138].

La biodegradación de la PCL es lenta (>24 meses) [54], por lo cual este polímero es menos atractivo para aplicaciones biomédicas de corto plazo, pero más atractivo para implantes a largo plazo y aplicaciones de liberación controlada. Se han desarrollado copolímeros de PCL para mejorar las propiedades de degradación [138],[135]. Debido al tiempo de biodegradación de la PCL, se ha convertido en un polímero candidato para la ingeniería de tejido óseo; muestra propiedades mecánicas suficientes para servir de andamio en aplicaciones como la sustitución ósea, donde las propiedades físicas deben mantenerse durante al menos 6 meses [135].

5.5.5.6. Degradación de polímeros en el entorno biológico

El ambiente biológico, es una solución acuosa que se encuentra a 37°C, el cual es sorprendentemente agresivo, lo cual puede llevar a una degradación rápida o gradual de muchos materiales [125]. Algunos mecanismos de biodegradación han evolucionado durante miles de años específicamente para eliminar sustancias invasivas extrañas, estos mecanismos son también los causantes de la degradación de los biomateriales. Otros mecanismos de biodegradación tienen sus principios físico-químicos bien descritos, y ocurrirán en cualquier organismo vivo o en una caja de Petri en un laboratorio [125].

Los biomateriales utilizados en dispositivos médicos, son expuestos a diferentes tipos de estrés periódico y cíclico, así como abrasión y deformación [125]. Estas fuerzas mecánicas ocurren en un medio acuoso y iónico que puede ser activo electroquímicamente afectando a los metales y aumentando la plasticidad los polímeros. Se sabe que un material bajo estrés mecánico se degradará más rápido a comparación de otro que no esté sometido al mismo estrés [125].

Existen mecanismos biológicos que se involucran en la degradación, las proteínas se adsorben al material y pueden hacer que los metales se corroan más rápido, las células (especialmente los macrófagos) se adhieren a los materiales por medio de estas proteínas y pueden ser activados para secretar agentes altamente oxidativos y enzimas, con el propósito de disolver y digerir el material [125]. El agente secretado está altamente concentrado en el espacio entre la célula y el biomaterial, por lo tanto no se diluye debido al medio acuoso [125].

5.5.5.7. Biodegradación hidrolítica

La hidrólisis polimérica es el proceso mediante el cual los grupos funcionales de los polímeros reaccionan con el agua, separándose de la cadena polimérica principal. Este proceso puede ser catalizado mediante ácidos, bases, sales o enzimas [125]. Este proceso tiene un solo paso, en el cual la velocidad de

separación de los grupos funcionales es directamente proporcional a la velocidad de iniciación de la reacción [139]. La susceptibilidad de un polímero al proceso hidrolítico, es el resultado de su estructura química, su morfología, su masa, dimensiones y el medio ambiente del cuerpo en el cual se encuentre el polímero [125].

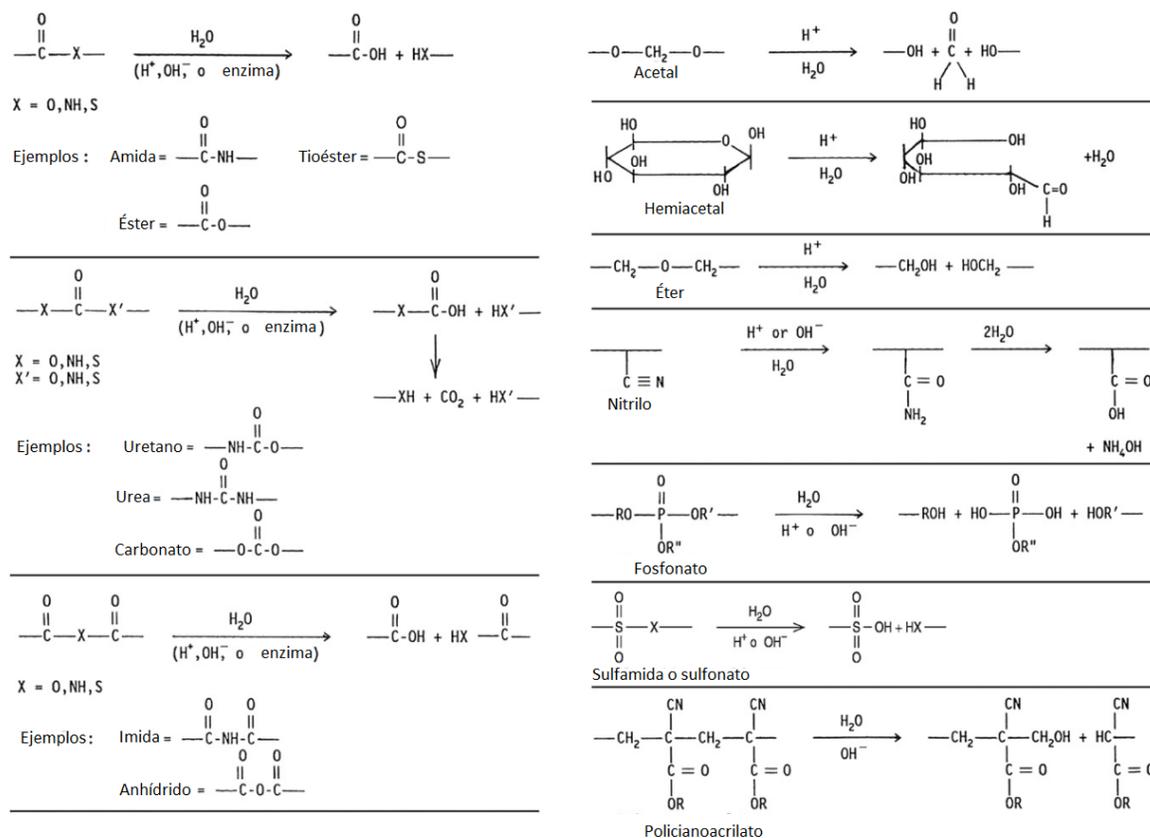


Figura 5.21 Grupos hidrolizables en diferentes biomateriales poliméricos [125].

Los materiales poliméricos hidrolizables comúnmente tienen grupos funcionales que consisten en carbonilos unidos a elementos de heterocadena (O, N, S). Algunos ejemplos (Figura 5.21) incluyen ésteres, amidas, uretanos, carbonatos y anhídros. Otros polímeros que contienen grupos como éter, acetal, nitrilo, fosfato,

sulfato, sulfato-amida o metilenos activos pueden ser hidrolizados bajo ciertas condiciones [125].

5.5.6. Materiales compuestos

La palabra compuesto significa “dos o más partes distintas”. A nivel atómico, las aleaciones metálicas y los materiales poliméricos podrían ser llamados materiales compuestos. En Ingeniería, un compuesto se refiere a un material que consiste en dos interfases diferentes. Estas fases discontinuas están entrelazadas mediante una fase continua. La fase discontinua suele ser más fuerte y resistente que la fase continua, y es llamado el material de refuerzo, mientras que la fase continua es conocida como la matriz [125].

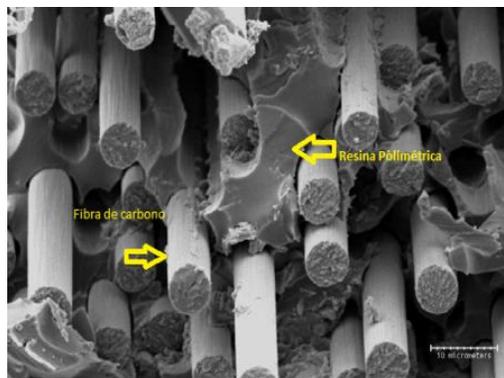


Figura 5.22 Micrografía de material compuesto de fibras de carbono con matriz polimérica (Fuente: T. Melo Grabois [140])

La adición de un material de refuerzo a una matriz, puede volverla más rígida, fuerte o duradera, dependiendo del tipo de relleno, contenido y la adhesión que tenga el relleno con la matriz. Las propiedades del compuesto son influenciadas fuertemente por las propiedades de los materiales que lo constituyen, su distribución y contenido, la interfase y la interacción entre ellas. La interfase es particularmente importante para fibras cortas o compuestos reforzados por partículas [125].

5.6. Nanotecnología y nanomateriales

Se le denomina Nanotecnología al área de la ciencia dedicada a la formación de estructuras nanométricas, las cuales se construyen a partir de la manipulación de átomos y moléculas, como resultado se tienen materiales con propiedades únicas (eléctricas, químicas y ópticas). Este tipo de estructuras reciben el nombre de nanomateriales [141], [142]. Actualmente, son de gran interés por las diversas aplicaciones industriales, biomédicas y electrónicas; y por las futuras aplicaciones que pueden llegar a tener [143].

Debido a las dimensiones de estos materiales, sus interacciones físicas y químicas son muy diferentes a las de un material en bulto [144] (material que no tiene ninguna de sus dimensiones en la escala nanométrica). Los materiales en la escala micrométrica regularmente tienen propiedades físicas iguales a aquellos materiales en bulto, en cambio los materiales nanométricos pueden presentar propiedades físicas notablemente diferentes a aquellas de bulto [145]. Los materiales en este intervalo de tamaño, presentan unas propiedades específicas notables, ya que se encuentran en el límite de tamaño entre átomos o moléculas y el material en bulto, por ejemplo: los cristales nanométricos tienen un punto de fusión mas bajo (con una diferencia que puede llegar a ser hasta de 1000°C), y constantes de red cristalina reducidas [146]. Esto se debe a que el número de átomos o iones que se encuentran en la superficie, son una fracción significativa del total del número de átomos o iones, y por ello la energía superficial juega un papel significativo en la estabilidad térmica [145]. Las estructuras cristalinas que presentaban estabilidad a temperaturas elevadas se vuelven inestables cuando son conformadas por cristales nanométricos (a las mismas temperaturas), esto lleva a que los materiales ferromagnéticos y ferroeléctricos puedan perder sus propiedades cuando el material se encuentra en escala nanométrica. En el caso de los semiconductores, éstos se convierten en aislantes cuando las dimensiones son inferiores a un tamaño crítico. Otro ejemplo se encuentra en con el oro en bulto, el cual no presenta propiedades catalíticas, sin embargo los nanocristales

de oro han demostrado ser excelentes agentes catalíticos a bajas temperaturas [145].

Actualmente, existen diferentes opiniones sobre lo que constituye a la Nanotecnología. Algunas personas consideran que el estudio de microestructuras de materiales usando microscopía electrónica, el crecimiento y caracterización de láminas superdelgadas, es Nanotecnología. Otros consideran que sintetizar y fabricar materiales usando el método “bottom-up” (ya sea por autoensamblaje o biomineralización para formar estructuras jerárquicas como core-shell) es Nanotecnología [145].

Los nanomateriales se pueden clasificar dependiendo de su composición en: metálicos, cerámicos, poliméricos o compuestos [143]. Y debido a sus dimensiones, en 4 tipos (Figura 5.23): los materiales 0D (cero dimensionales) y puntos cuánticos, los materiales 1D (uno dimensionales), los materiales 2D (dos dimensionales) y finalmente los materiales 3D [144], [147].

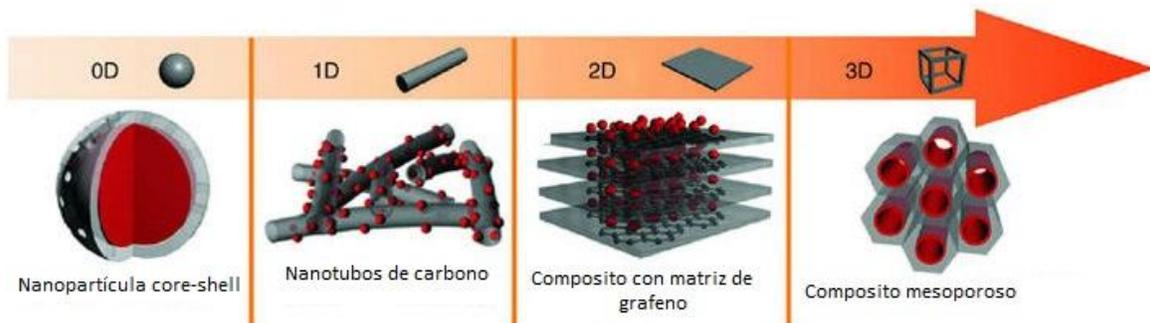


Figura 5.23 Clasificación de nanomateriales por sus dimensiones (Fuente: Lukatskaya et al. [148])

- Los materiales 0D y los puntos cuánticos tienen la característica de tener un tamaño nanométrico en todas sus dimensiones (planos). Pueden tener múltiples morfologías, pero en esencia estas nanoestructuras no miden más de 100 nm en ninguna dirección [144].

- b) Los materiales 1D son conocidos como nanoalambres y nanotubos. Estos materiales presentan dos de las tres diferentes dimensiones con mediciones menores a 100 nanómetros [144].
- c) En los nanomateriales 2D se tienen láminas súper delgadas, generalmente teniendo láminas con un grosor de un solo átomo [144].
- d) Los nanomateriales 3D son estructuras que pueden pasar de los 100 nanómetros en todas sus direcciones, pero están formados por múltiples unidades nanodimensionales, confiriéndole así propiedades nanoestructurales aunque el material se encuentre fuera de esta escala [144].

Existen dos formas de sintetizar nanomateriales, la primera denominada “bottom-up” y la segunda “top-down” [149]. Las nanopartículas sintetizadas mediante métodos bottom-up son aquellas que inician con los elementos, desde el nivel atómico generan nanopartículas o nanoestructuras [150]. Por otro lado están los métodos top-down, los cuales pasan un molde macroscópico a un tamaño de nanoescala (como por ejemplo los circuitos electrónicos). Para controlar mejor la síntesis y obtener nanopartículas más pequeñas es mejor tener una aproximación bottom-up.

Aunque estos términos y conocimientos sean recientes, las nanopartículas han existido desde que las bacterias las sintetizaban, los egipcios usaban coloides de forma médica y los chinos como colorantes de porcelana [144], [149]. El estudio y uso ha tomado gran interés por el hecho de que es posible que manipulando a los materiales a escala atómica, se puedan fabricar limpiadores, mejorar productos deportivos, usar de manera militar o por sus aplicaciones médicas [144].

Una propuesta de clasificación de nanomateriales, es [145]:

Nanomateriales basados en carbono: Suelen adoptar formas como esferas huecas, elipsoides o tubos. Sus propiedades fundamentales son su reducido peso y su mayor dureza, elasticidad y conductividad eléctrica.

-Nanomateriales basados en metal: Son aquellos nanomateriales que incluyen puntos cuánticos (quantum dots), nanopartículas (NPs) de oro, plata y óxidos metálicos.

-Dendrímeros: Son polímeros nanométricos contruidos a partir de unidades ramificadas.

-Compositos: Son materiales compuestos, formados a partir de la combinación de polímeros, materiales basados en metal o materiales cerámicos.

5.6.1. Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas (NPMs), tienen notables características que proporcionan oportunidades en aplicaciones biomédicas [151], una de ellas es el tamaño (que puede ser modificado controlando ciertas variables en el proceso de síntesis), variando desde unos pocos hasta decenas de nanómetros; además de poder ser manipulados por una fuerza magnética externa [151], [152], lo que puede ofrecer enormes ventajas en aplicaciones médicas; otra posible aplicación, es como agente de contraste para imagen de resonancia magnética (RMN), éstos permiten una mejor interpretación de las imágenes obtenidas al aumentar las diferencias entre tejidos normales y tejidos patológicos, aumentando (paramagnéticos) o disminuyendo (superparamagnéticos) la intensidad de la señal subsiguiente al acortamiento de los tiempos de relajación de los protones en los tejidos [42], [151], [153]. Los avances que se están realizando en el campo del diagnóstico utilizando nuevos agentes de contraste basados en nanopartículas pueden llegar a ser de gran utilidad en el diagnóstico de enfermedades como

cáncer, arterioesclerosis y diferentes enfermedades inflamatorias [43], ya que las NPMs producen un alto contraste en este tipo de técnica [42].

Sus propiedades magnéticas, también pueden ser de utilidad como agentes de hipertermia, donde las partículas magnéticas se calientan selectivamente mediante la aplicación de un campo magnético de alta frecuencia y como vectores magnéticos, los cuales pueden ser dirigidos por medio de un gradiente de campo magnético hacia una cierta posición (suministro de fármaco dirigido) [153].

El tamaño nanométrico de estas partículas, posibilita la interacción con estructuras celulares, lo cual es útil para manipular diferentes funciones e interactuar con estructuras subcelulares y moleculares [154]. Se sabe, que el intervalo de tamaño entre 10-100 nm es el óptimo para su uso en aplicaciones *in vivo*, ya que tienen la capacidad de eludir los procesos de aclaramiento renal y pueden ser secuestradas por el sistema retículoendotelial (RES) del bazo y del hígado [155]. El RES consiste en una red de finas fibras que sostienen células y está permeado por canales, o sinusoides, revestidos por un endotelio compuesto de células [156]. El RES está conformado por células fagocíticas, que se encargan de reconocer y eliminar todas las partículas extrañas que entran en el organismo. El RES incluye macrófagos del hígado, del bazo y de los nódulos linfáticos [156], [157]. La eliminación de las NPMs de tamaño > 50 nm, se hace por medios pasivos como el RES, y las de menor tamaño (<50 nm) no pueden ser secuestradas tan fácilmente por el RES, por lo cual su degradación es más lenta [158]. Posterior a la metabolización de las NPMs, los iones de hierro son añadidos a los depósitos de hierro del organismo e incorporados por los eritrocitos como parte de la hemoglobina [159], [160].

5.6.1.1. Síntesis de nanopartículas magnéticas por el método de coprecipitación de sales

El método de coprecipitación de sales se considera la manera más fácil de conseguir óxidos de hierro [161], [162]. Es un método económico y altamente

reproducibile el cual involucra la coprecipitación de dos sales [163]. En este procedimiento se deben tener ambos precursores en una solución líquida, la cual puede ser una solución ácida. Para llevar a cabo la reacción se debe de agregar alguna solución básica para elevar el pH, agitación vigorosa y ambiente carente de oxígeno. La desventaja está, en la dificultad de controlar la distribución del tamaño de partícula [162], [164]. La nucleación ocurre cuando la concentración de la solución alcanza la supersaturación crítica, mientras que el crecimiento se da de manera lenta mediante la difusión de los solutos hacia la superficie del cristal. Para producir nanopartículas monodispersas se debe de evitar la nucleación y crecimiento del núcleo[165].

5.7. Técnicas de Caracterización

Las técnicas de caracterización nos permiten conocer cualitativamente y cuantitativamente la composición de un material, con lo cual podemos saber sus propiedades físicas, químicas, estructurales, entre otras. En este capítulo se describen las distintas técnicas que se utilizaron para caracterizar los materiales desarrollados.

5.7.1. Dispersión de luz dinámica

La técnica de dispersión de luz dinámica (DLS por sus siglas en inglés) permite medir el tamaño de partículas. Esta técnica se basa en el movimiento Browniano de partículas. Cuando las partículas se encuentran dispersas en un solvente, se genera movimiento Browniano (aleatorio) dependiente del tamaño, de tal manera que las partículas de mayor tamaño tendrán menor cantidad de movimiento que las partículas más pequeñas [166].

Para que esta técnica sea fiable tienen que cumplirse ciertas características. Primero la temperatura debe de ser estable. En caso de no haber temperatura

constante, se pueden generar movimientos no aleatorios, lo cual afecta el principio en el que se basan las mediciones y por lo tanto la medición se ve comprometida. Segundo que la muestra se encuentre suspendida en estado coloidal. El que se encuentre en estado coloidal es lo que permite que exista el movimiento Browniano, que es la base del método. Por último se requiere que las partículas estén monodispersas y sean de tamaños pequeños a comparación del láser usado para la medición [166].

La velocidad del movimiento Browniano es conocida como el coeficiente de difusión traslacional. Este coeficiente es utilizado en la ecuación de Stokes-Einstein para calcular el diámetro hidrodinámico de las partículas[166]:

$$d(h) = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

Donde:

$d(h)$ es el tamaño giro dinámico.

D es el coeficiente de difusión traslacional.

k es la constante de Boltzmann.

T es la temperatura absoluta (K)

η es la viscosidad.

El coeficiente, no solo dependerá del tamaño de la partícula, sino de la concentración, estructura superficial y lo que la rodea (siendo lo que la rodea otras partículas que generan un aglomerado, iones o una capa superficial).

En DSL se trabaja midiendo la relación a la que la intensidad de la luz dispersada y su fluctuación mientras es detectada usando los arreglos ópticos apropiados. Cuando las partículas están estacionarias, el patrón generado es estacionario, pero debido al movimiento Browniano, el patrón generado es cambiante. La

relación con la que este cambio ocurre es dependiente del tamaño y la forma en la que interactúen las ondas dispersadas por las partículas y se puede usar para calcular el diámetro hidrodinámico.

Un punto importante a notar es el hecho de que la dispersión de luz es (siempre y cuando la partícula sea de menor tamaño a la longitud de onda del láser) igual en todas las direcciones, pero que la intensidad de la luz dispersada por una partícula de 50nm va a ser 106 veces mayor [166] que la intensidad de la dispersión provocada por una partícula de 5nm.

5.7.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés) es probablemente la técnica de análisis térmico más usada en la ciencia de los polímeros [167]. Determina de forma cuantitativa la cantidad de calor absorbido o emitido por una muestra comparada con una referencia, durante una transición térmica específica (la cual puede ser una transición de primer orden o de segundo orden). Los cambios experimentados por las propiedades térmicas de las muestras pueden ser determinados isotérmicamente como una función del tiempo a una velocidad de calentamiento o enfriamiento constante en función de la temperatura [167].

Es una técnica relativamente nueva; su nombre se conoce desde 1963, cuando Perkin-Elmer comercializó su DSC-1, el primer DSC [168].

De acuerdo con la norma ASTM E473, DSC es una técnica en la que la diferencia de caudal de calor en una sustancia y una referencia se mide en función de la temperatura, mientras que la muestra se somete a un programa de temperatura controlada [168].

El DSC tiene diversas aplicaciones en el área de materiales poliméricos, algunas de las cuales se enlistan a continuación [167]:

Tabla 5.8 Aplicaciones de la técnica DSC

Aplicaciones de la técnica DSC	
Campo de estudio	Aplicación
Análisis morfológico de materiales	Determinación del punto de fusión y cristalización, temperatura de transición vítrea (T_g). Estudio de la oxidación y otras reacciones químicas.
Estudio de cristales líquidos	Caracterizar los pequeños cambios energéticos que acompañan a las transiciones desde un sólido a un cristal líquido y desde un cristal líquido a un líquido isotrópico.
Estabilidad de una muestra	Determinar la estabilidad y las condiciones de almacenamiento óptimo de un compuesto.
Industria farmacéutica	Estudiar procesos de curado y el cross-linking de moléculas poliméricas.
Investigación alimentaria	Determinar la dinámica del agua, analizar el efecto del curado sobre los productos preparados, valoración de la pureza de fármacos y polímeros.
Estudio de procesos biológicos	Establecimiento de rutas metabólicas, en taxonomía bacteriana, fúngica y en infectividad.

5.7.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico es una técnica donde se hace aumentar de manera uniforme la temperatura del ambiente que rodea a un sólido, produciendo una transferencia de energía calorífica al mismo [169], midiéndose así la masa del sólido en función de la temperatura o del tiempo en una atmósfera controlada [170].

Un gas de purga que fluye a través de la balanza crea una atmósfera que puede ser inerte (nitrógeno, argón o helio); oxidante (aire u oxígeno); o reductora (8 - 10% H_2/N_2). El contenido de humedad del gas de purga puede variar de seco a saturado [170].

Los polímeros generalmente presentan pérdida de masa, aunque se puede observar un aumento de masa antes de la degradación a velocidades de calentamiento lentas en una atmósfera oxidante [170].

La pérdida de masa puede clasificarse como componentes volátiles: humedad absorbida, disolventes residuales o aditivos u oligómeros de baja masa molecular que generalmente se evaporan entre la temperatura ambiente y los 300°C; productos de reacción, tales como agua y formaldehído, que generalmente se forman entre 100°C y 250°C; y generación de productos de degradación volátil resultantes de la escisión de cadena que generalmente requieren temperaturas por encima de 200°C pero no más de 800°C. Todos estos procesos de pérdida de masa pueden caracterizarse por TGA para proporcionar información como composición, extensión de curado y propiedades térmicas estabilidad [170].

El análisis termogravimétrico puede proporcionar información valiosa, a menudo cuantitativa, sobre la composición de materiales poliméricos. Si un material multicomponente contiene compuestos de baja masa molecular, material polimérico y aditivos inorgánicos, los tres grupos pueden separarse por temperatura [170].

Este principio general del fraccionamiento molecular por temperatura es común en la mayoría de los polímeros lineales, donde la ruptura de enlaces C-C ocurre comúnmente a temperaturas entre 500°C y 550°C. Los aditivos inorgánicos son generalmente estables en una atmósfera inerte a 900°C o más, aunque los rellenos añadidos al polímero como el CaCO_3 se convertirán en CaO y CO_2 entre 600°C y 700°C. De hecho, la pérdida de masa de CO_2 medido puede ayudar a cuantificar la cantidad de carbonato de calcio en la composición original [170].

5.7.4. Difracción de rayos-X

Los análisis de difracción de rayos-X (DRX) consisten en un haz incidente de radiación-X, el cual es generado mediante el calentamiento de un filamento y

aplicación de voltaje, en una muestra que presente cristalinidad. Los planos cristalinos, tienen una distancia interplanar entre sí, lo cual es característico de los elementos de los cuales estén formados los mismos. Analizando las intensidades y orientaciones de los rayos-X difractados, debido a la dispersión elástica de los rayos, se puede conocer las propiedades físicas. Ya que la conformación física de los planos cristalinos está basada en los átomos que conforman dichos planos, se puede conocer los átomos que están presentes en la red cristalina si se analizan los resultados de los difractogramas a diferentes ángulos. Al conocer los átomos que conforman a un material y sus propiedades físicas, se pueden conocer las propiedades químicas de los materiales [147], [171].

6. Material y métodos

6.1. Síntesis del Poliácido láctico

A continuación se enlistan los reactivos utilizados en la polimerización por condensación del ácido láctico:

Reactivos

- Ácido láctico
- Ácido sulfúrico
- Glicerol
- Octoato de estaño

Se decidió hacer la polimerización del ácido láctico mediante el método de condensación, para lo cual se siguió la metodología que a continuación se describe:

Se preparó un equipo de destilación como el mostrado en la Figura 6.1, el cual consta de un matraz de bola con baño de aceite mineral, un condensador de vidrio conectado desde el matraz con flujo constante de agua. Para la síntesis se agregó un mol de ácido láctico y 1ml de ácido sulfúrico, se dejó en reflujo durante 3 horas a presión ambiental y temperatura de 110°C, la agitación mecánica se hizo con una barra magnética y una placa de agitación.



Figura 6.1 Equipo de destilación montado para la polimerización por condensación del ácido láctico.

Al resultado de la destilación se le agregó 1/1000 mol de glicerina y 1/2000 mol de octoato de estaño, se sometió a bajo vacío por medio de un equipo rotavapor a una presión de 45mbar y temperatura de 60°C, por 15hrs.



Figura 6.2 Equipo de rotavapor utilizado en la polimerización por condensación del ácido láctico.

Al término de la reacción, el producto que se obtuvo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se almacenó en un contenedor ámbar, para su futura utilización.

6.2. Síntesis de nanopartículas magnéticas

Los reactivos que a continuación se enlistan, fueron los utilizados en la síntesis de nanopartículas magnéticas:

Reactivos

- Cloruro Férrico (FeCl_3)
- Cloruro Ferroso (FeCl_2)
- Hidróxido de amonio (NH_4OH)
- Citrato de sodio dihidratado ($\text{HOC}(\text{COONa})(\text{CH}_2\text{COONa})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- Nitrógeno (gas)
- Alcohol etílico
- Agua destilada

Para realizar la síntesis de nanopartículas magnéticas (NPMs) se utilizó un matraz de tres bocas, en el cual se llevó a cabo la mezcla de precursores en las cantidades mencionadas en la Tabla 6.1, se adicionó el iniciador de reacción y posteriormente se agregó el agente quelante. La síntesis se llevó a cabo durante dos horas a una temperatura de 70°C, con agitación constante mediante una barra

magnética y una placa de agitación, en una atmósfera inerte por medio de burbujeo constante de nitrógeno.

Tabla 6.1 Se muestran las cantidades utilizadas de reactivos en la síntesis de nanopartículas magnéticas

Formulación para síntesis de nanopartículas magnéticas (NPMs)		
	Reactivos	Cantidad
Precursor 1	(FeCl ₂)	10 ml; 1 M
Precursor 2	(FeCl ₃)	10 ml; 1 M
Iniciador	(NH ₄ OH)	15 ml; 5 M
Agente Quelante	(HOC(COONa)(CH ₂ COONa) ₂ •2H ₂ O)	10 ml; 0.85 M

La reacción por la cual se obtuvo magnetita se describe a continuación:

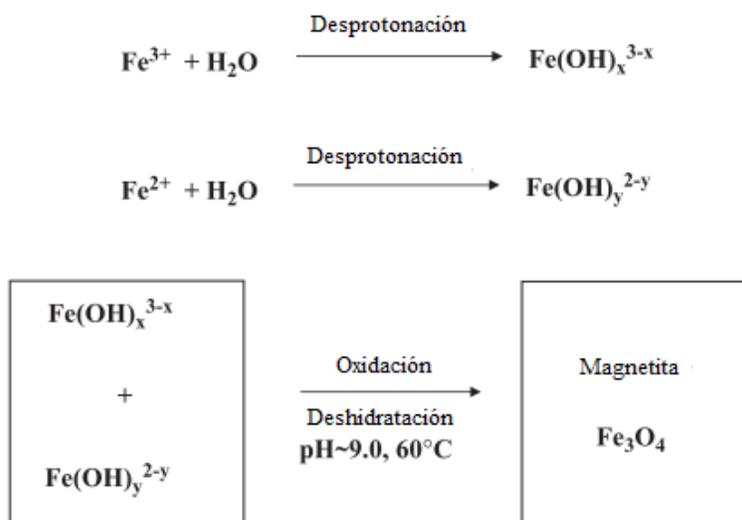


Figura 6.3 Mecanismo de reacción para obtención de magnetita

Para acelerar la precipitación de las partículas obtenidas y evitar pérdidas de las mismas durante la decantación, se utilizaron imanes de neodimio. Los lavados de

las partículas se realizaron utilizando agua destilada como medio dispersante, y un imán de neodimio para acelerar la precipitación de las mismas.

Para remover la mayor cantidad de impurezas, cada muestra fue dispersada 10 veces en agua destilada (con sus correspondientes precipitaciones y decantaciones). El secado de las partículas se realizó usando un desecador, y una bomba de vacío. Finalmente para caracterizar el material obtenido, éste se molió usando un mortero de ágata.

El material obtenido se guardó en un vial con tapa (Figura 6.4), donde se mantuvo hasta el momento de realizar la caracterización.



Figura 6.4 Nanopartículas magnéticas obtenidas mediante el método de coprecipitación de sales.

6.3. Formulaciones del material compuesto

A continuación se muestran los reactivos utilizados en el material compuesto:

Reactivos

- Poliácido láctico (PLA previamente sintetizado)
- Policaprolactona (PCL Sigma Aldrich #440744)

De acuerdo con lo consultado en la bibliografía, acerca del tiempo de permanencia que se requiere del marcador de biopsia (entre 12 y 24 meses); se propusieron

diferentes formulaciones del material compuesto, variando las concentraciones de los componentes, los cuales se muestran en la Tabla 6.2:

Tabla 6.2 Formulaciones propuestas del material compuesto

Componentes	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
PCL	90%W	95%W	98%W
PLA	10%W	5%W	2%W

Como ya se había mencionado anteriormente, en la bibliografía podemos encontrar que la PCL (>24 meses) se degrada a una velocidad menor que el PLA (12-16 meses) [54], lo que provoca su uso en dispositivos de administración de fármacos que permanecen activos durante más de un año [172]. Por esta razón se decidió aumentar el porcentaje en peso de la PCL, para otorgarle mayor tiempo de degradación al marcador de biopsia.

6.4. Forma y tamaño del marcador de biopsia

De acuerdo con lo consultado en la bibliografía [173], se menciona que el marcador de biopsia debe tener una forma completamente diferente a los tejidos con los cuales tendrá contacto (forma no biológica), para ser identificable como objeto artificial mediante un equipo mastográfico. El tamaño dependerá del tipo de aguja con el que se realizará la toma de la biopsia (Tabla 6.3); por lo tanto, para cumplir con estas características, se le otorga la forma y el tamaño adecuado al material compuesto con ayuda de un molde de silicón.

Tabla 6.3 Diámetro de agujas de biopsia

Tamaños de agujas comúnmente utilizados en toma de biopsia	
Calibre	Diámetro (mm)
9G	3.76
10G	3.40
11G	3.05
12G	2.77
13G	2.41
14G	2.11

El molde de silicón, le da al material compuesto un tamaño de 2.67mm de espesor por 8.08mm de largo; para moldearlo, se inyectó de forma líquida la mezcla de polímeros para que tome la forma deseada y posteriormente se enfrió, teniendo como resultado un sólido con una forma no biológica.

Debido al tamaño que presenta, el marcador de biopsia puede ser usado en agujas de biopsia hasta calibres 12G (2.7mm).

6.5. Pruebas de velocidad de degradación del material compuesto

En esta prueba se utilizaron los materiales compuestos moldeados; para asemejar las condiciones en las cuales se deben desempeñar dentro del modelo animal, primeramente se documentó el peso de los marcadores de biopsia en seco, después se introdujeron en un vial con 30ml de solución salina con un pH de 7.4 y se taparon, posteriormente se introdujeron en un horno a 37°C (Figura 6.5). Cada 3-4 días, los marcadores se retiraban de la solución salina, se secaban y se documentaba su peso. Para que la prueba sea representativa, los marcadores permanecieron durante 159 días en las condiciones antes mencionadas (el mismo

tiempo que permaneció en marcador implantado en el modelo de glándula mamaria).



Figura 6.5 Horno en el cual se realizaron las pruebas de velocidad de degradación.

6.6. Radiopacidad del marcador

Para otorgarle radiopacidad al material que se utilizó como marcador de biopsia, se le agregaron nanopartículas magnéticas sintetizadas previamente. Basado en datos bibliográficos, se sabe que la dosis letal media de NPMs es de 400mg/Kg en ratas [174], [175], por lo cual si se toma un peso promedio de las ratas de 350g, la dosis máxima de NPMs es de 140mg. En la Tabla 6.4 se muestran las concentraciones con las que se realizaron los marcadores:

Tabla 6.4 Concentraciones de los componentes del marcador de biopsia

Componentes	Marcador de biopsia 1 (MB1)	Marcador de biopsia 2 (MB2)
PCL	95%W	95%W
PLA	5%W	5%W
NPMs	12.64mg	36.86mg

6.6.1. Prueba de radiopacidad *in vitro*.

Para verificar la radiopacidad de las formulaciones de marcadores de biopsia, se utilizó como modelo una combinación de tejido adiposo y muscular, en el cual se probaron los marcadores de biopsia propuestos (Tabla 6.4). Con ayuda de un mastógrafo digital, se tomaron radiografías del mismo con los siguientes parámetros:

Corriente del tubo de rayos X: 21mA

Tiempo de exposición: 462mseg

KVP: 24kV

Exposición: 10mAs

AGD: 0.14mGy

Blanco/Filtro: Tungsteno/Rodio

6.7. Caracterización

6.7.1. Calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

Mediante esta técnica se caracterizó el PLA sintetizado, la PCL, la mezcla de polímeros 95%PCL/05%PLA (Formulación 2 de la Tabla 6.2) y el marcador de biopsia 2 (MB2 de la Tabla 6.4), las cantidades de muestra que se utilizaron para la prueba se describen a continuación:

Tabla 6.5 Peso de las muestras caracterizadas mediante la técnica DSC y TGA

Caracterización mediante la técnica DSC y TGA	
Muestra	Peso (mg)
PLA	5.2 mg
PCL	5.8 mg
Formulación 2	5.9 mg
Marcador de biopsia 2	5.3 mg

El análisis se realizó en presencia de oxígeno, en un intervalo de temperatura de [20°C – 696.5°C]. El equipo utilizado para el análisis fue TGA/DSC 1 Star[®] System, de la marca METTLER TOLEDO (Figura 6.6).



Figura 6.6 TGA/DSC 1 Star[®] System

Las especificaciones de temperatura del equipo son las siguientes:

Tabla 6.6 Especificaciones de operación del equipo TGA/DSC 1 Star[®] System

Especificaciones de temperatura del TGA/DSC 1	
Datos de temperatura	Horno pequeño (SF)
Intervalo de temperatura	RT ... 1100 °C
Exactitud de temperatura	± 0.25 K
Precisión de temperatura	± 0.15 K
Resolución de la temperatura del horno	0.001 K
Tiempo de calentamiento	5 min (RT ... 1100 °C)
Tiempo de enfriamiento	20 min (1100 ... 100 °C)
Tiempo de enfriamiento con helio	≤10 min (1100 ... 100 °C)
Velocidad de calentamiento	250 K/min
Velocidad de enfriamiento	-20 K/min (≥150 °C)
Volumen de muestra	≤100 µL

6.7.2. Dispersión de luz dinámica

Las nanopartículas obtenidas se dispersaron en un vial con 8 ml de agua destilada, la cantidad de muestra fue de 0.02 gramos. La muestra fue sonicada previamente por 10 minutos. El análisis se realizó usando un tiempo de integración de 10 segundos a una temperatura de 22°C. El equipo utilizado fue un equipo de Dispersión de Luz (Figura 6.7), Brookhaven Instrument Bi-220SM Research Goniometer con un láser de Helio-Neón de 35mW de 633nm.



Figura 6.7 Equipo de Dispersión de Luz Dinámica (DLS)

6.7.3. Difracción de rayos-X

Las pruebas de caracterización de las nanopartículas por difracción de rayos-X, se realizaron usando un equipo Rigaku modelo Ultima IV (Figura 6.8). La difracción se realizó por el método de haz paralelo, con radiación generada con un tubo de cobre. Las pruebas se llevaron a cabo variando el ángulo de incidencia de 5°-80°, a una velocidad de 1°/min y muestreos de 0.02s. El peso de cada muestra fue de aproximadamente 0.1g, la cual era depositada sobre un portamuestras.

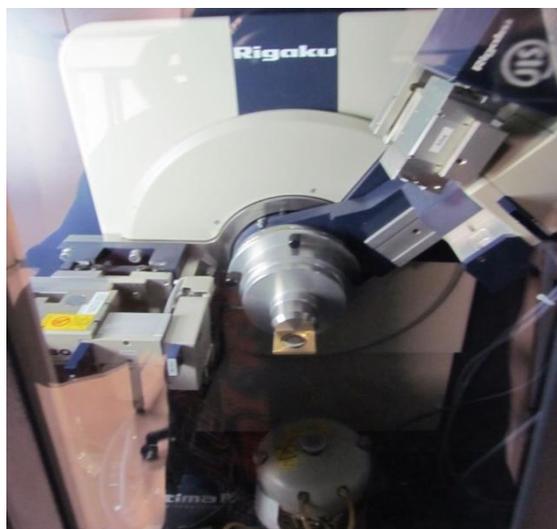


Figura 6.8 Equipo de difracción de rayos-X marca Rigaku modelo Ultima IV

6.8. Experimentos in vivo

Se utilizó un modelo animal predictivo, con el propósito de descubrir, cuantificar y evaluar el desempeño, además de la toxicidad del material compuesto.

Para realizar la prueba de los marcadores de biopsia en el modelo animal de glándula mamaria, se utilizaron animales de la siguiente descripción:

Orden: *rodentia*

Suborden: *myomorpha*

Familia: *muridae*

Género: *rattus*

Especie: *norvegicus*

Línea: Wistar



Figura 6.9 Rata Wistar

Las pruebas realizadas en este trabajo, se llevaron a cabo en animales adultos, con la autorización del Comité de Investigación y Bioética de la escuela de

Ciencias de la Salud de la Universidad del Valle de México, campus Querétaro (Anexo 10.1). Se utilizaron 10 ratas Wistar hembras multíparas (Figura 6.9), de entre 9-12 meses de edad.

Se separaron en grupos de 3 ratas, y una rata se utilizó como control negativo.

Todos los animales se mantuvieron en un ciclo de 12hrs luz/12hrs oscuridad con agua y alimento *ad libitum*, bajo las condiciones que marca la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999 de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

6.8.1. Implante de marcadores

Para realizar la prueba de los marcadores en el modelo de glándula mamaria, se siguió la metodología a continuación descrita:

Previo a la implantación, los prototipos de marcadores de biopsia se esterilizaron mediante luz UV por un periodo de 16 horas. Se pesaron las 9 ratas seleccionadas como modelo de glándula mamaria, se les anestesió con una mezcla de hidrocloreto de ketamina/clorhidrato de xilazina, administrada intraperitonealmente a una dosis de 1 ml/kg de peso corporal. Se rasuró al animal en el área circundante al pezón correspondiente a las glándulas mamarias abdominales, se realizó una pequeña incisión a la altura del pezón (Figura 6.10-A) y con ayuda de unas pinzas de disección se hizo una cavidad (Figura 6.10-B) donde se depositó el marcador (Figura 6.10-C).

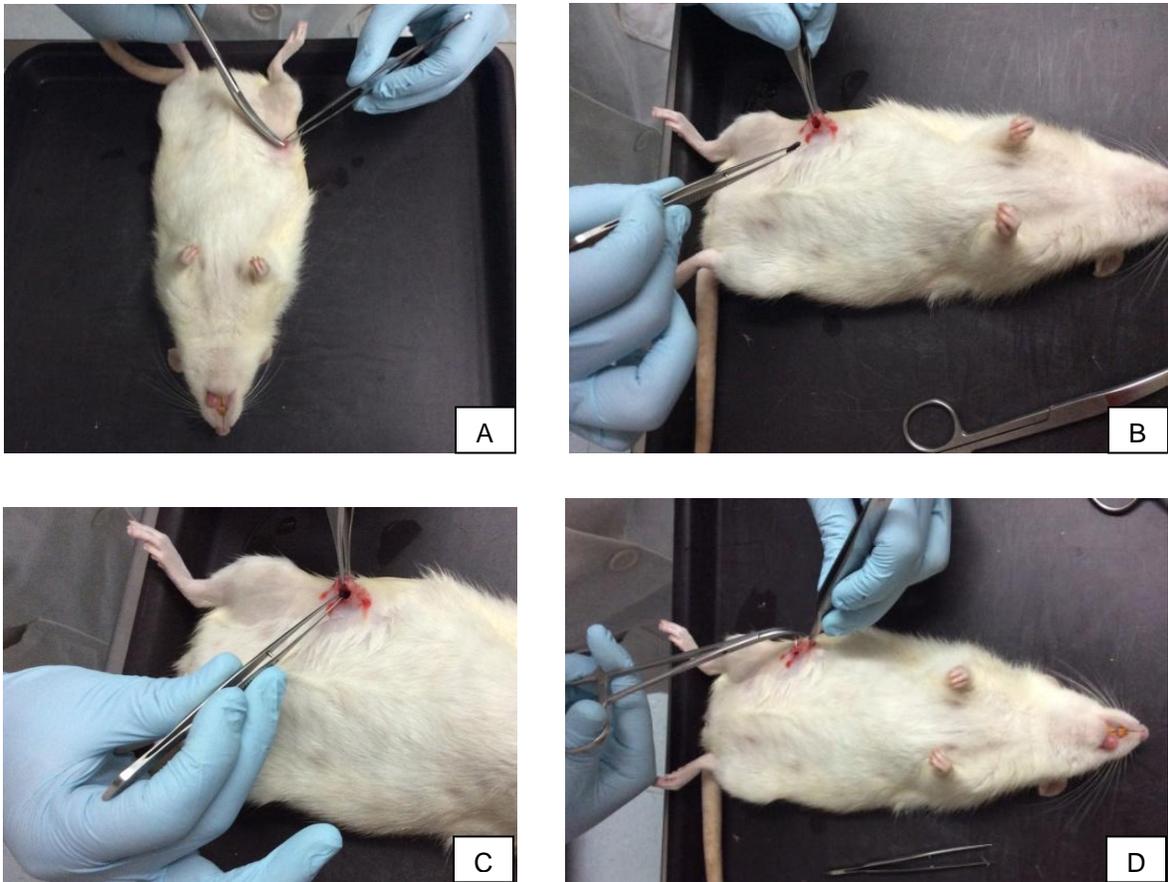


Figura 6.10 Proceso de implantación del marcador de biopsia mamaria en la rata Wistar. (A) Incisión. (B) Formación de cavidad en la glándula mamaria. (C) Colocación del marcador de biopsia. (D) Sutura.

Se hizo la sutura (Figura 6.10-D) con hilo nylon, para cerrar la incisión, al término se les aplicó una solución (Microdacyn®) para evitar infecciones y ayudar a la cicatrización.

6.8.2. Prueba de radiopacidad del material compuesto

Para verificar la radiopacidad del material compuesto, los marcadores de biopsia se implantaron en el modelo animal y con ayuda de un mastógrafo digital (Figura 6.11), se tomaron radiografías del mismo con los siguientes parámetros:

Corriente del tubo de rayos X: 21mA
Tiempo de exposición: 462mseg
KVP: 24kV
Exposición: 10mAs
AGD: 0.14mGy
Blanco/Filtro: Tungsteno/Rodio



Figura 6.11 Mastógrafo digital marca Fujifilm

Se realizaron 3 tomas de rayos X con el mastógrafo digital, (una toma cada 15 días), para documentar la velocidad de biodegradación del marcador de biopsia, para realizar este procedimiento los animales fueron anestesiados por 40 minutos. Debido a problemas técnico-administrativos con el mastógrafo digital, se decidió hacer las tomas de rayos X restantes en un equipo odontológico (Figura 6.12), con los siguientes parámetros:

Corriente del tubo de rayos X: $8\text{mA} \pm 15\%$
Tiempo de exposición: 0.32seg
KVP: 22kV
Exposición: 7mAs
Blanco/Filtro: Tungsteno/Rodio



Figura 6.12 Equipo de rayos X odontológico modelo COR-70/8-03

7. Resultados

7.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

a) Caracterización del Poliláctico

Mediante análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés: Thermal Gravimetric Analysis) del PLA sintetizado se determinó su temperatura de descomposición para caracterizar su estabilidad térmica. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

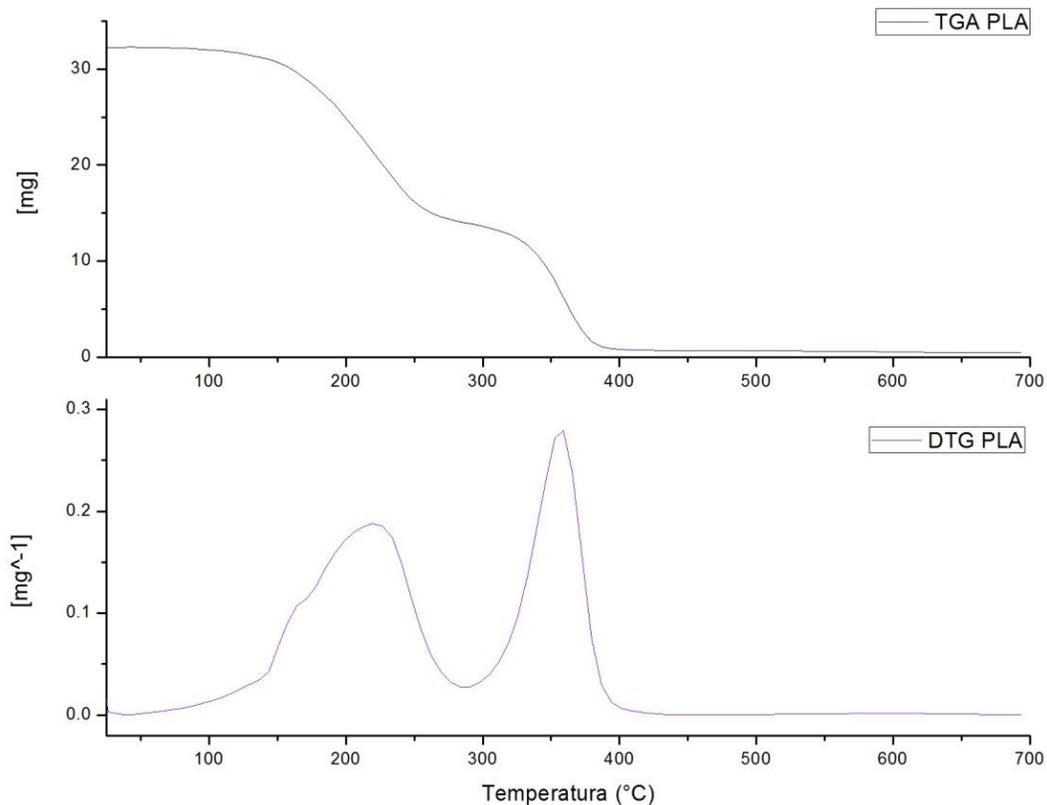


Figura 7.1 Termograma obtenido mediante la técnica TGA del poliláctico (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

La Figura 7.1 muestra el termograma (parte superior) obtenido mediante la técnica TGA y el termograma derivado con respecto a la temperatura (DTG) se muestra en la parte inferior. Podemos observar que existe una descomposición multietapa, la primera etapa de descomposición térmica del material comienza alrededor de los 74.7°C, presenta una caída suave y tiene su punto de máxima inflexión en 219.52°C, existe la formación de una meseta entre los 283.77°C-290.80°C la cual se relaciona con un producto intermedio estable. La segunda etapa de descomposición térmica comienza alrededor de los 291°C, teniendo su punto de máxima inflexión en 359°C; ésta concluye en 420°C y después de esta temperatura solo queda aproximadamente el 10% en peso de cenizas no volátiles.

Debido a la presencia de oxígeno durante el análisis, podemos concluir que la descomposición térmica se debe a una reacción oxidativa del PLA, la cual sigue el mecanismo propuesto por Rasselet et al. [176] y el cual se muestra a continuación en la Figura 7.2.

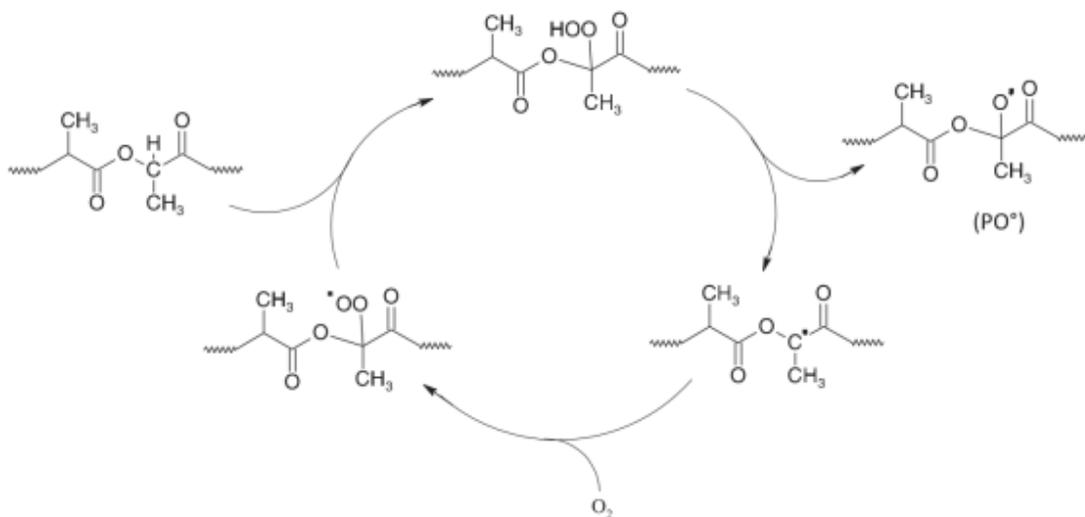


Figura 7.2 Mecanismo de reacción oxidativa del PLA propuesto por Rasselet et al. [176]

En el mecanismo de reacción propuesto se puede observar que el oxígeno ataca al polímero en los enlaces más vulnerables, que en este caso es el enlace CH

terciario, donde se da inicio el proceso oxidativo y sigue un mecanismo de ciclo cerrado.

En la Figura 7.3 se muestra el DSC (por sus siglas en inglés: Differential Scanning Calorimetry) del PLA obtenido simultáneamente al TGA, en donde se corrobora que los únicos eventos térmicos presentes son la descomposición oxidativa del material.

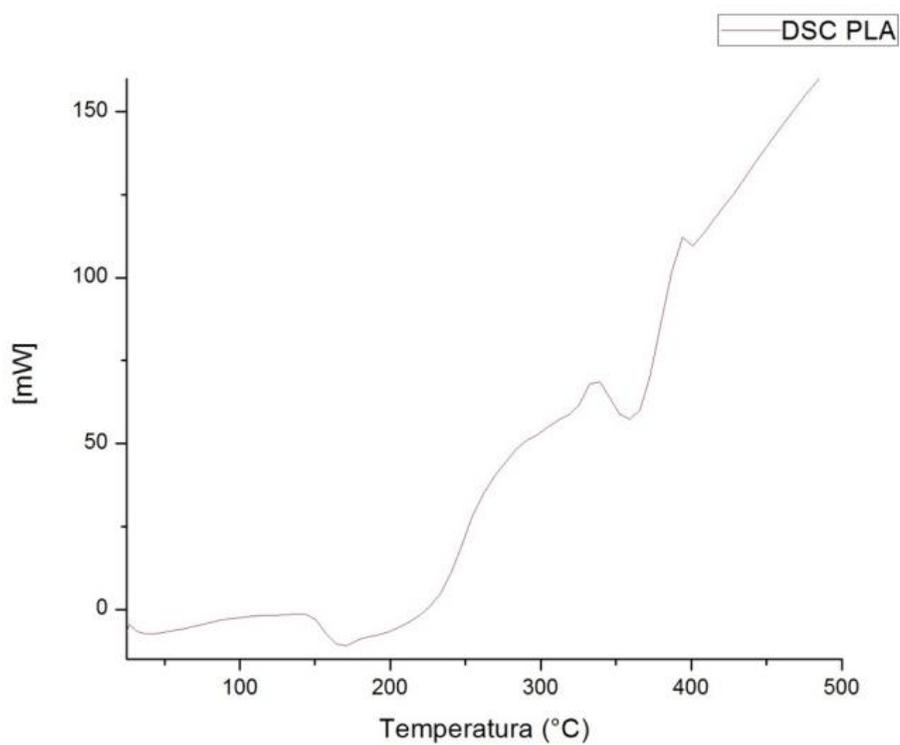


Figura 7.3 Termograma obtenido mediante la técnica DSC del poliácido láctico (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

b) Caracterización de Policaprolactona

La PCL se caracterizó mediante DSC y TGA, los resultados se muestran a continuación.

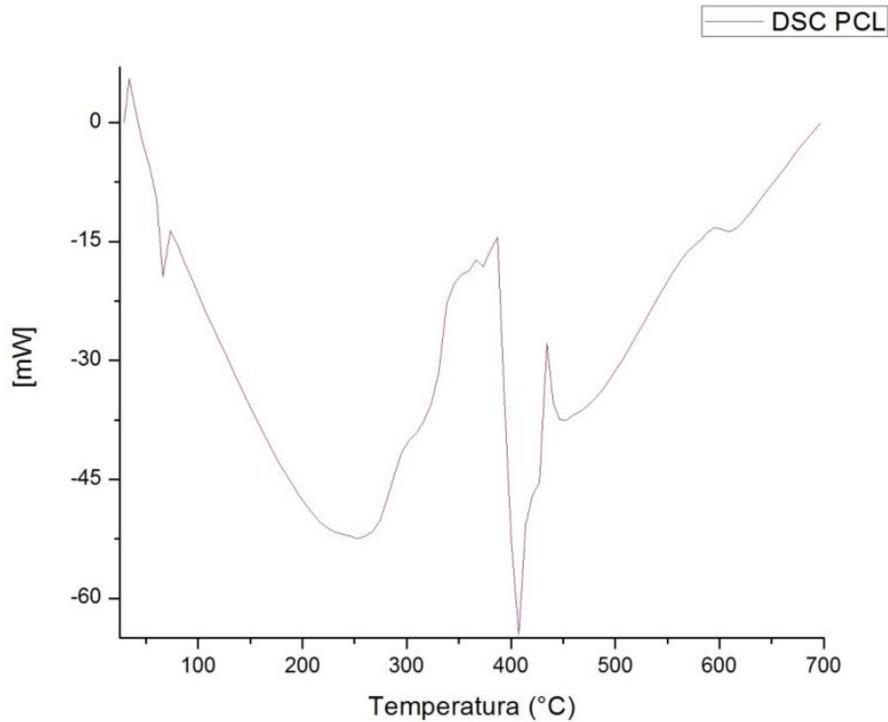


Figura 7.4 Termograma obtenido mediante la técnica DSC de la policaprolactona (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

En la Figura 7.4 (parte superior) se muestra el termograma obtenido mediante DSC de la PCL, es posible observar un evento endotérmico a los 66.44°C, el cual corresponde a la temperatura de fusión (T_m), posterior a éste se observa un pico endotérmico ancho alrededor de los 250°C correspondiente al proceso de descomposición oxidativo en el TGA del PCL (parte inferior de la Figura 7.5). El pico endotérmico que se observa a los 407.20°C (que comienza a 375°C y culmina a 440.40°C) corresponde a la parte final del proceso de degradación de la PCL, posterior a éste evento queda 4% en peso de cenizas no volátiles.

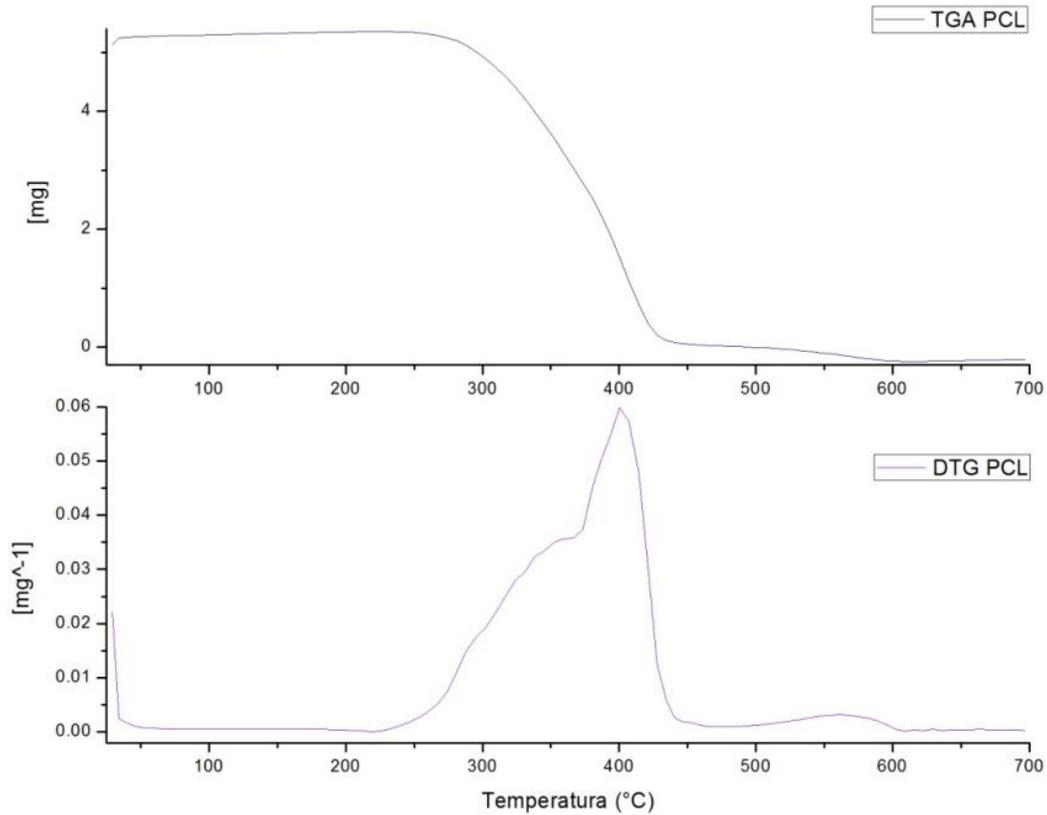


Figura 7.5 Termograma obtenido mediante la técnica TGA de la policaprolactona (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

En el TGA de la PCL (Figura 7.5), se puede observar un proceso aparentemente simple de descomposición térmica el cual comienza en 225.46°C con una caída suave, pero al corroborar el DTG se hace evidente que se trata de un proceso oxidativo térmico de dos etapas que se traslapan entre sí; es decir que los productos intermedios que se forman no son estables y presentan un tiempo de vida corto, lo que es totalmente coherente con los dos eventos endotérmico (alrededor de 250°C y 400°C respectivamente) registrados en el DSC. El punto de máxima inflexión de todo el proceso se encuentra a 373.57°C y culmina en 440.40°C, después de esta temperatura solo queda el porcentaje de cenizas no volátiles previamente mencionado.

c) Caracterización de la mezcla de polímeros 95% PCL/ 05% PLA

Después de establecer la formulación de polímeros que se utilizó en el marcador de biopsia, se analizó térmicamente una muestra mediante TGA y DSC. En el termograma resultante del análisis mediante DSC (Figura 7.6) se observa la T_m en 55.36°C , la cual es menor a comparación de la T_m de la PCL pura ($T_m=66.44^\circ\text{C}$), la diferencia de casi 10°C se puede atribuir a una combinación perfecta entre el PLA y el PCL, generando un comportamiento térmico ligeramente diferenciado de los componentes puros.

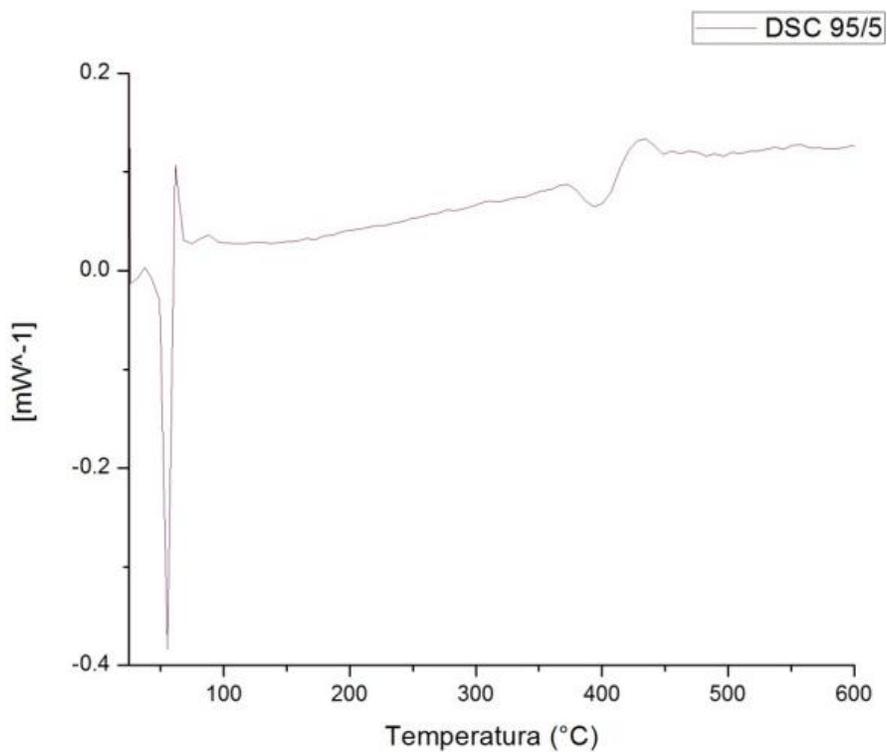


Figura 7.6 Termograma obtenido mediante la técnica DSC de la mezcla 95% PCL/05% PLA (22°C - 650°C , $10^\circ\text{C}/\text{min}$, presencia de oxígeno)

En la Figura 7.7 se puede observar el termograma obtenido mediante TGA, nuevamente da la impresión de tratarse de un proceso simple de descomposición el cual comienza alrededor de 221°C , presenta una caída suave, y tiene su punto

de máxima inflexión en 407.5°C. La descomposición finaliza alrededor de 476.2°C, quedando aproximadamente un 10% en peso de cenizas no volátiles.

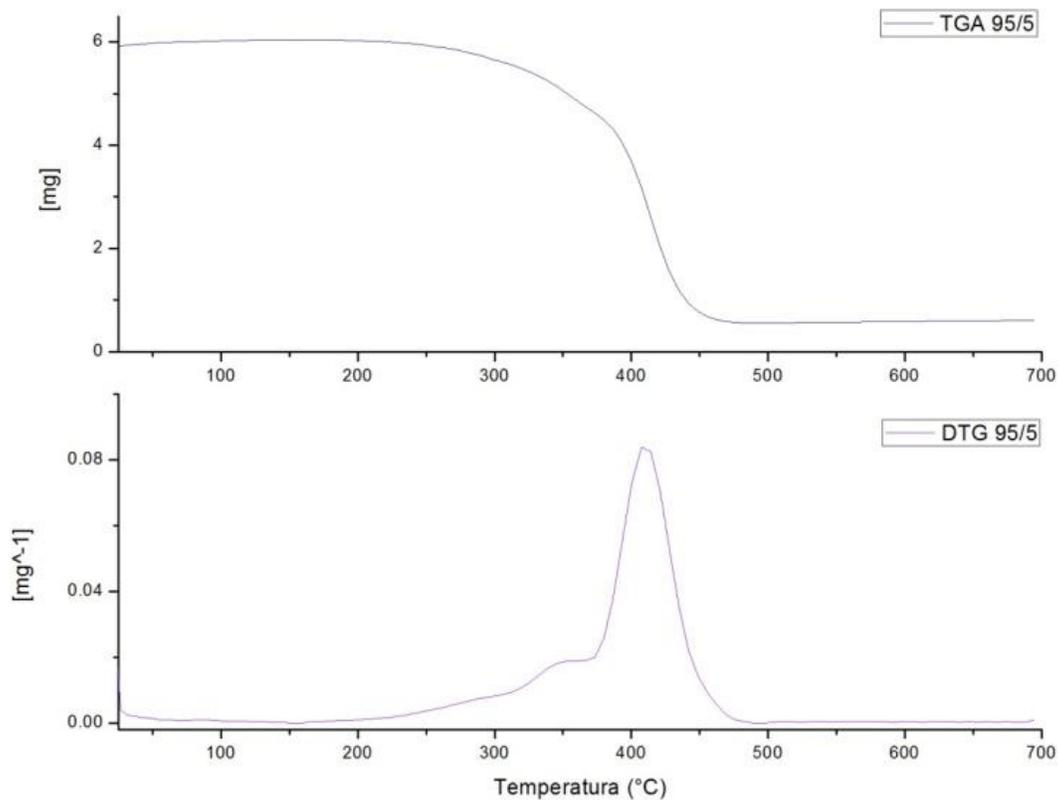


Figura 7.7 Termograma obtenido mediante la técnica TGA de la mezcla 95% PCL/05% PLA (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

Sin embargo al observar los resultados el DTG (parte inferior de la Figura 7.7), nuevamente se distinguen varias etapas traslapadas en el proceso oxidativo térmico del material; entre los 200°C y 330°C se observa una etapa de descomposición lenta y suave que concuerda con el comportamiento térmico del PLA; entre 330°C a 375°C es posible observar una etapa de descomposición más acelerada que concuerda con la última etapa de descomposición del PLA y la primer etapa del PCL; y por último entre los 375°C a 475°C se reconoce la última etapa de descomposición del PCL. Por lo que es posible concluir que la descomposición térmica del material tiene la evolución normal correspondiente a una mezcla entre el PLA y el PCL. Esto junto con la variación de 10°C en la T_m ,

reafirma la conclusión de que en la formulación 95% PCL/5% PLA se presenta una mezcla perfecta (*perfect blend*), lo que explica que las propiedades coligativas como la T_m cambian dependiendo de la proporción de los componentes.

d) Caracterización de marcador de biopsia

Los resultados que se presentan a continuación, corresponden al marcador de biopsia (con nanopartículas magnéticas (NPMs) incluidas). En la Figura 7.8 se muestra el DSC obtenido del marcador de biopsia, el cual muestra nuevamente una T_m alrededor de los 54.4°C , la cual es congruente con la $T_m=55.36^\circ\text{C}$ del material sin NPMs, los eventos térmicos alrededor de los 200°C y 325°C se asocian al proceso de descomposición térmico en presencia de oxígeno que se puede presenta en la Figura 7.8.

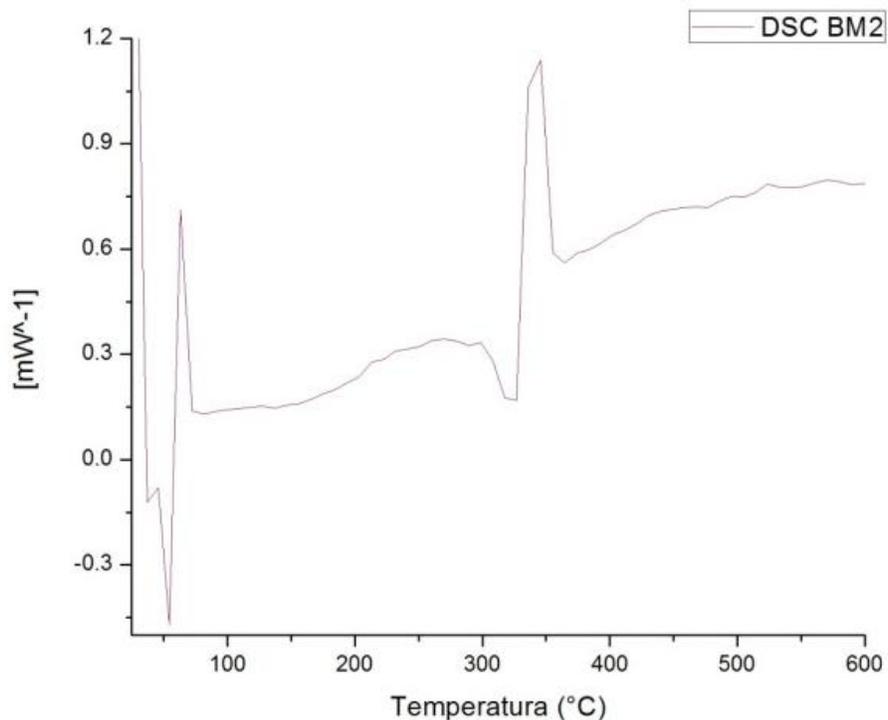


Figura 7.8 Termograma obtenido mediante la técnica DSC del marcador de biopsia (22°C - 650°C , $10^\circ\text{C}/\text{min}$, presencia de oxígeno)

En la Figura 7.9 los resultados del análisis TGA del marcador de biopsia se muestran con un proceso simple de descomposición, el cual comienza alrededor de 260°C, presenta una caída pronunciada que tiene su punto de máxima inflexión en 326.9°C y en donde la descomposición termina alrededor de 355.42°C, con un 22% en peso de cenizas no volátiles. Sin embargo al observar el DTG (parte inferior de la Figura 7.9) observamos un proceso en 2 etapas; la primera de ellas de 200°C a 250°C, se asocia al PLA; y la segunda etapa entre 260°C a 355°C se asocia a la PCL. Existe un fuerte cambio en la estabilidad térmica en la mezcla 95%PCL/05%PLA al agregarle NPMs y esto se puede atribuir a que posiblemente las NPMs funcionan como puntos radiantes de calor durante el proceso de calentamiento; no logran modificar la temperatura de inicio de la descomposición, pero si logran acelerar dicho proceso en las moléculas de polímero vecinas a ellas.

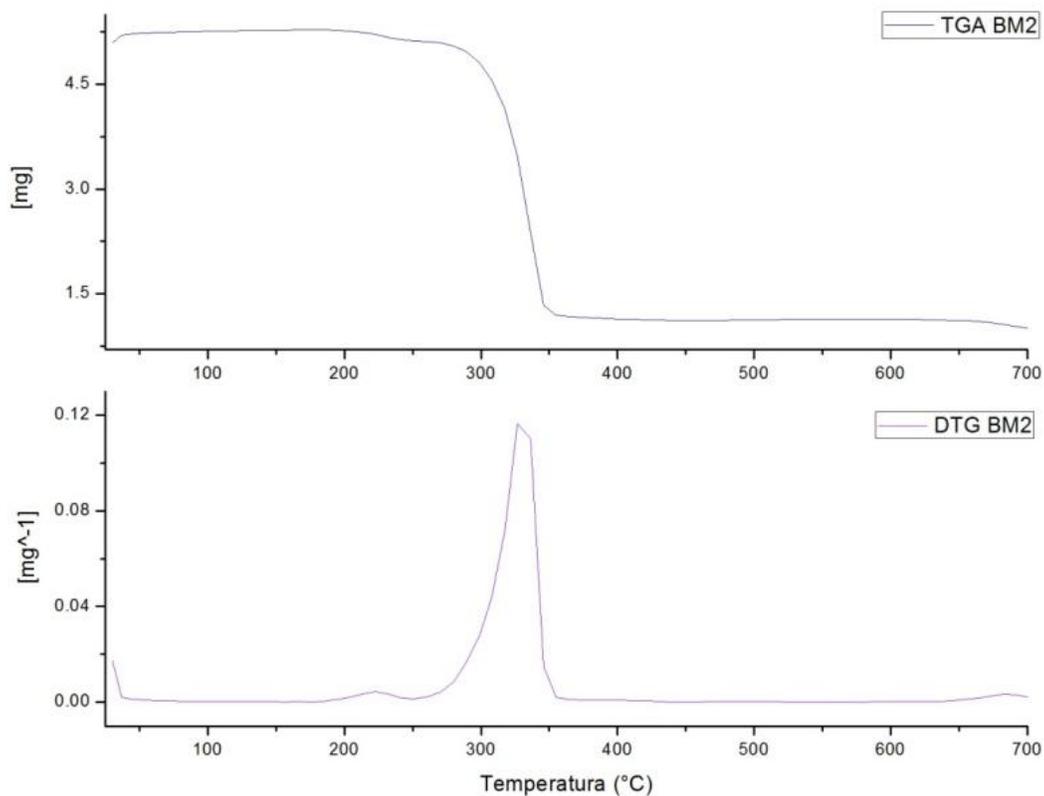


Figura 7.9 Termograma obtenido mediante la técnica TGA del marcador de biopsia (22°C-650°C, 10°C/min, presencia de oxígeno)

7.2. Síntesis de nanopartículas magnéticas

Al término de la síntesis, se obtuvieron las nanopartículas en suspensión acuosa. Las cuales tenían un color oscuro como se puede observar en la Figura 7.10, el color obtenido en las nanopartículas es característico de la magnetita. Al dejar la suspensión en reposo, las nanopartículas obtenidas comenzaron a precipitar en un tiempo promedio de tres horas. Se sabe que la magnetita precipita a partir de una disolución acuosa básica de sales de hierro (II) y hierro (III), lo cual coincidió con el comportamiento de las partículas sintetizadas.



Figura 7.10 Precipitación de partículas.

Posterior a la primera precipitación de las nanopartículas, se realizaron 10 lavados con etanol, después de cada lavado se aceleró la precipitación de las nanopartículas colocando un imán de neodimio debajo del vaso de precipitado, y dejando en reposo al menos 20 minutos.

Debido a la aplicación en la que se utilizaron las nanopartículas, después del proceso de lavado, las nanopartículas obtenidas se secaron por un periodo de 24 horas, durante este proceso los precipitados tuvieron un cambio de coloración, pasando de un color negro o café oscuro a un café más claro. Al terminar el proceso se observaron aglomerados, de color negro o café oscuro (Figura 7.11). Sabemos que la magnetita tiene un característico color negro y la hematita una tonalidad rojiza, la literatura indica que este cambio está relacionado con el proceso oxidativo que lleva a la magnetita a transformarse en hematita.



Figura 7.11 Proceso de secado durante el cual se observa un ligero cambio de tonalidad en las partículas.

Para tener las muestras en polvo, se llevó a cabo un proceso de pulverización con ayuda de un mortero de ágata (Figura 7.12-A), al final de este proceso se observó nuevamente un cambio de coloración, disminuyendo el tono oscuro de la muestra como se puede apreciar en la Figura 7.12-B.

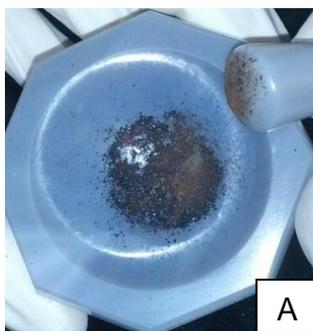


Figura 7.12 Pulverización de partículas. (A) Mortero de Ágata y (B) cambio de coloración.

7.3. Caracterización de nanopartículas

7.3.1. Difracción de rayos-X

Para corroborar la composición de las nanopartículas sintetizadas, se utilizó la técnica de difracción de rayos-X (DRX). Esto debido a que, en presencia de

oxígeno la magnetita/maghemita se transforma en hematita, el difractograma obtenido se presenta en la Figura 7.13.

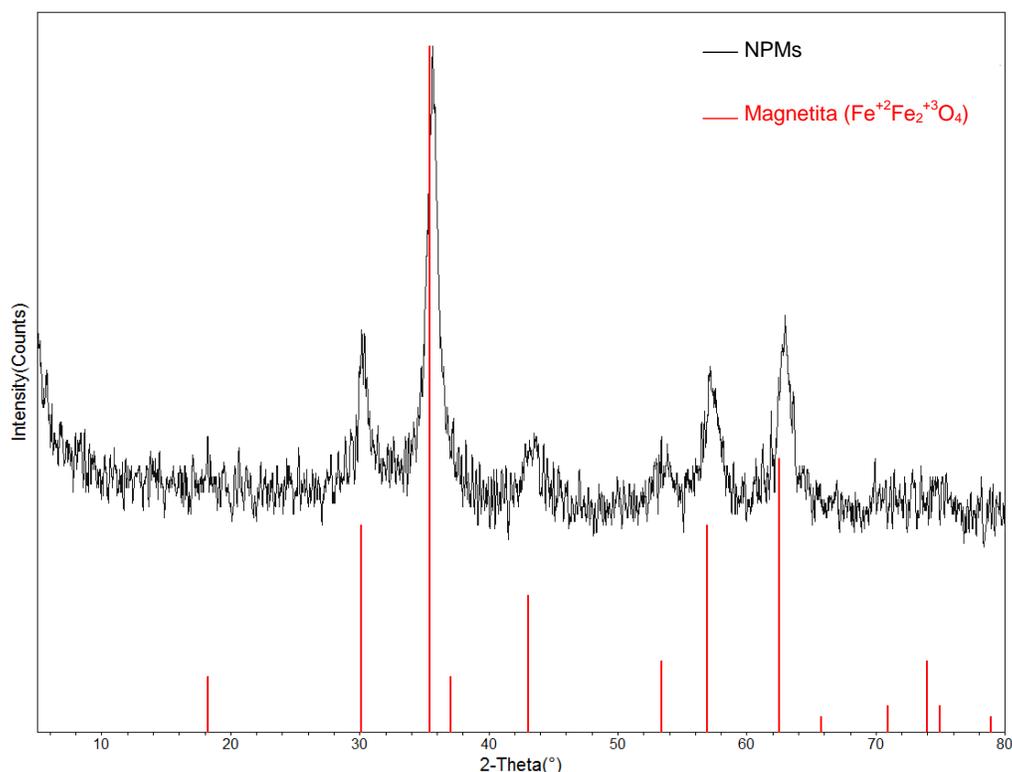


Figura 7.13 Difractograma obtenido mediante DRX de las NPMs.

El difractograma (Figura 7.13) muestra los resultados obtenidos de las NPMs (negro) comparados con los picos característicos de la magnetita (rojo) reportados en la literatura (obtenidos de la base de datos del equipo de DRX). Como se puede observar los picos resultantes de las NPMs coinciden con los picos característicos de la magnetita.

Debido a los resultados obtenidos, es posible asegurar que las nanopartículas sintetizadas están constituidas de magnetita, por lo cual, según lo consultado en la literatura, pueden ser utilizadas en aplicaciones biomédicas.

7.3.2. Dispersión de luz dinámica

La literatura indica, que los tamaños de partícula aptos para ser usados en aplicaciones biomédicas se encuentran entre 10-100nm [155]. Debido a la importancia de este parámetro, se analizaron mediante la técnica DLS las partículas sintetizadas, teniendo como resultado el histograma de tamaño de partícula que se muestra en la Figura 7.14:

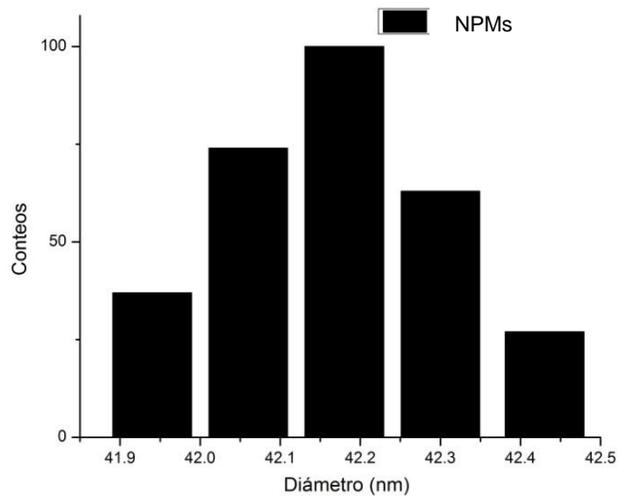


Figura 7.14 Histograma de tamaño de partícula mediante la técnica DLS

El histograma muestra una distribución normal de tamaño de partícula, con un intervalo de 41.9nm - 42.5nm, el cual se encuentra dentro del tamaño de partícula permitido para aplicaciones biomédicas. Los valores obtenidos se agrupan en la Tabla 7.1:

Tabla 7.1 Valores de tamaño de partícula obtenidos mediante la técnica DLS

Muestra	Media (nm)	Mediana (nm)	Desviación estándar (nm)
NPMs	42.1685	42.18	0.1385

Los resultados muestran distribuciones de partículas homogéneas, con una media y mediana muy similar, así como una desviación estándar de 0.1385. Los

resultados obtenidos, nos permiten asegurar la biocompatibilidad por tamaño de las NPMs en aplicaciones *in vivo*.

7.4. Forma y tamaño del marcador de biopsia

Para obtener la geometría acorde para su uso como marcador de biopsia, el material compuesto se inyectó en forma líquida en el molde de silicón, y se dejó enfriar, se obtuvo un material con una forma no biológica (Figura 7.15), de 8.08mm de longitud y 2.37mm de espesor. Con la forma y medidas mencionadas, se le otorgan las características físicas adecuadas para ser usado como marcador de biopsia con agujas hasta de calibre 12G.



Figura 7.15 Prototipo de marcador de biopsia

La forma que se le otorgó al marcador, trata de evitar la migración que se presenta en algunos casos al momento de la implantación, además de sobresalir entre los tejidos con los cuales tiene contacto; idealmente, al momento de comenzar la cicatrización en el tejido, se comenzará la adherencia en los bordes más delgados del marcador, razón por la cual se le agregó tres líneas sobresalientes en la parte del cuerpo, después las adherencias seguirán a la parte plana del marcador.

Para asignar el tamaño, se tomó en cuenta las agujas de biopsia comúnmente utilizadas, las cuales se encuentran en el intervalo de 9G (diámetro=3.7mm) y 12G (diámetro=2.7mm), por las características que se le dio al marcador, éste puede ser introducido con ayuda de la aguja de biopsia.

7.5. Pruebas de velocidad de degradación del material compuesto

Emulando las condiciones a las cuales se someterá el marcador de biopsia en el organismo vivo, se realizaron pruebas de velocidad de degradación a las tres formulaciones propuestas del material compuesto, obteniéndose los siguientes resultados después de 159 días:

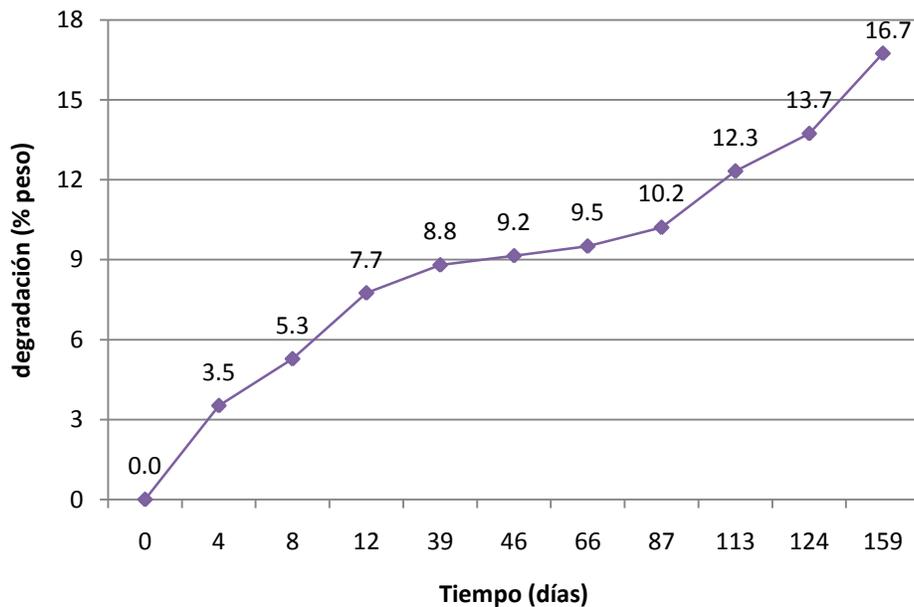


Figura 7.16 Velocidad de degradación de la formulación 1 (90% PCL/10% PLA)

En la Figura 7.16 podemos observar los resultados obtenidos de la formulación 1, la cual después de 159 días tuvo un porcentaje de degradación en peso de 13.7%. La degradación de la formulación, parece ser logarítmica teniendo una mayor pérdida en peso en el inicio de la prueba. Sin embargo, los resultados podrían no ser los mismos cuando el marcador sea probado *in vivo*, ya que por este método solo se obtiene el resultado de la hidrólisis del material. Una prueba *in vivo* conlleva tomar en consideración otras variables, como los procesos enzimáticos y la reacción del sistema inmune frente al material compuesto.

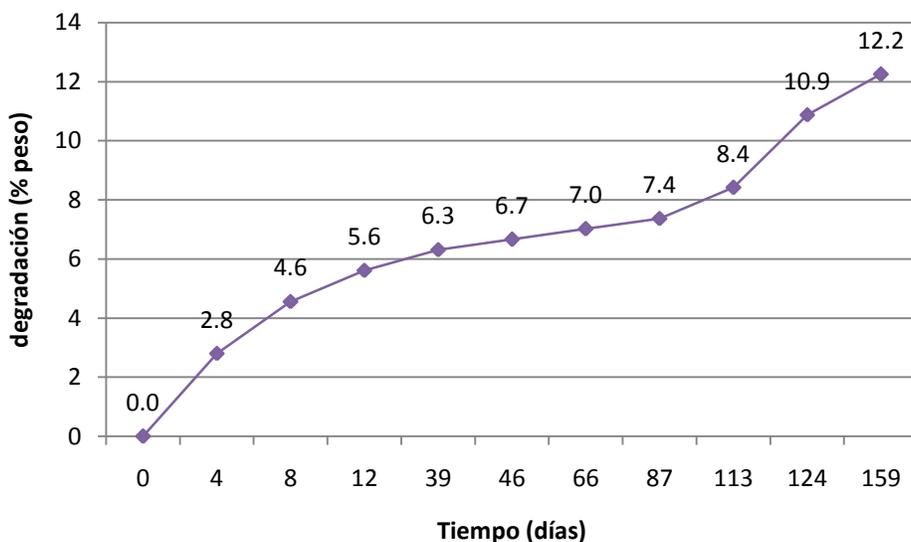


Figura 7.17 Velocidad de degradación de la formulación 2 (95% PCL/05% PLA)

En la Figura 7.17 se observan los resultados obtenidos después de 159 días de prueba de la formulación 2, la cual tuvo una pérdida en peso del 10.9%. La gráfica resultante, muestra una tendencia logarítmica de la degradación *in vitro*, aunque como ya se mencionó anteriormente al momento de una aplicación *in vivo* podría no comportarse de la misma forma.

La Figura 7.18, muestra los resultados de la prueba en la formulación 3, la cual después de 159 días tuvo un 17.8% de pérdida en peso, el cual es el mayor porcentaje de degradación entre las formulaciones probadas. Ésta formulación, presenta una tendencia de degradación linealizable en comparación con las anteriores.

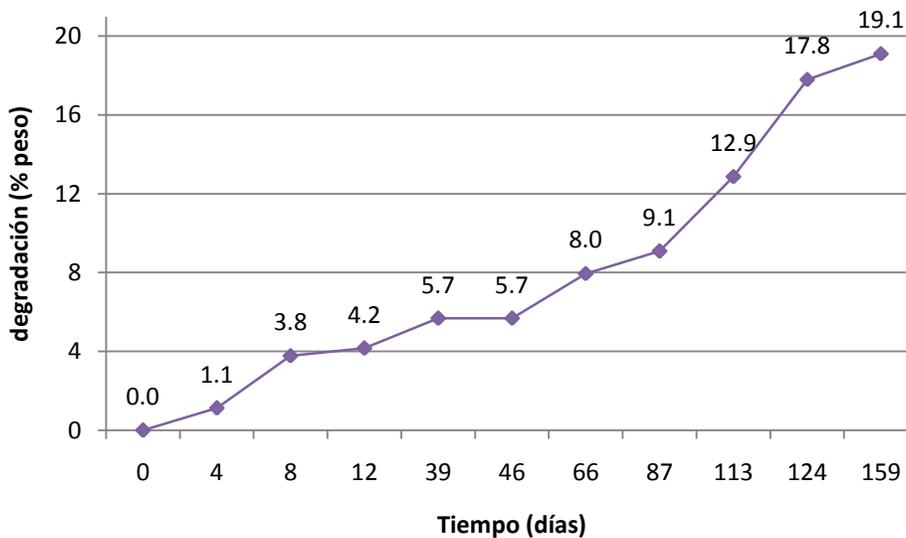


Figura 7.18 Velocidad de degradación de la formulación 3 (98% PCL/02% PLA)

Con los resultados de las tres formulaciones propuestas en la prueba de velocidad de degradación, se observó, que el material que presentaba las propiedades de degradación útiles para la aplicación como marcador de biopsia fue la formulación 2 que contiene 95% PCL/5% PLA, ya que después de 159 días de prueba, presentó un 10.9% de pérdida en peso, la cual es mucho menor en comparación con las otras formulaciones 13.7 y 17.8% de pérdida en peso respectivamente.

La Figura 7.19, muestra los resultados obtenidos de la prueba de velocidad de degradación del marcador de biopsia 2 (95% PCL/05% PLA + 36.86mg NPMs), después de 159 días tuvo una pérdida en peso del 3.6%. El resultado contrasta con el obtenido en la degradación de la mezcla de polímeros (10.9%), se puede argumentar que las NPMs tienen una velocidad de degradación menor, y al ser agregadas a la mezcla de polímeros, disminuyen la velocidad de degradación del material compuesto. No se encuentra reportado en la literatura la interacción o reacción entre las NPMs y la mezcla de polímeros, por lo cual no se tienen precedentes de los factores que influyen en la velocidad de degradación, podemos inferir que las nanopartículas tienen una velocidad de degradación mucho menor que los polímeros.

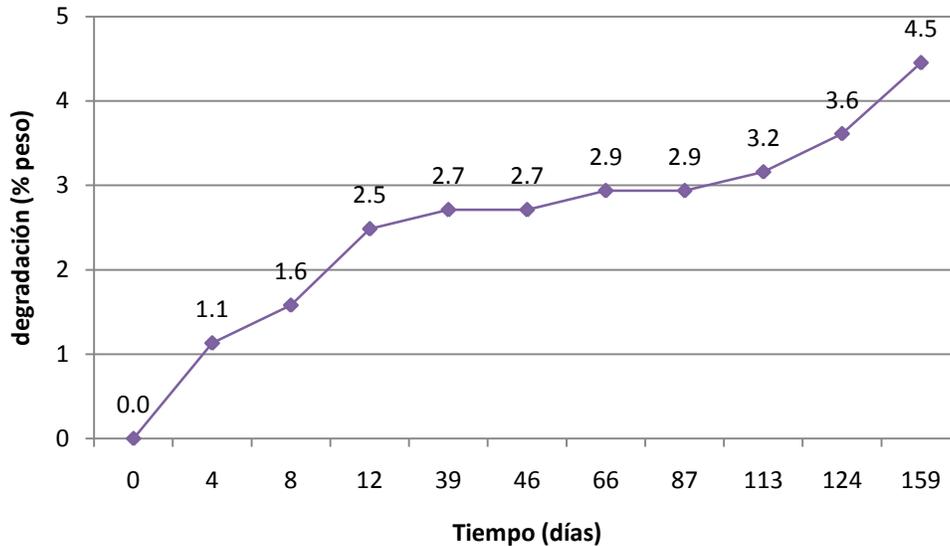


Figura 7.19 Velocidad de degradación del marcador de biopsia 2 (MB2)

7.6. Prueba *in vitro* de radio opacidad del material compuesto

Antes de realizar las pruebas *in vivo*, se verificaron las propiedades radiopacas del marcador de biopsia. Para este estudio, se analizaron los dos marcadores de biopsia propuestos junto con un marcador comercial de biopsia metálico utilizado como referencia, en la prueba se utilizó como modelo una combinación de tejido adiposo y muscular.

La Figura 7.20, muestra el resultado de la prueba, donde se pueden observar los tres marcadores; el círculo amarillo muestra los marcadores de acero inoxidable comerciales (Metal) los cuales sirvieron de referencia; el círculo azul señala los marcadores de biopsia que se realizaron usando la formulación 1 (MB 1) y el círculo punteado color rojo muestra los marcadores de biopsia realizados utilizando la formulación 2 (MB 2).

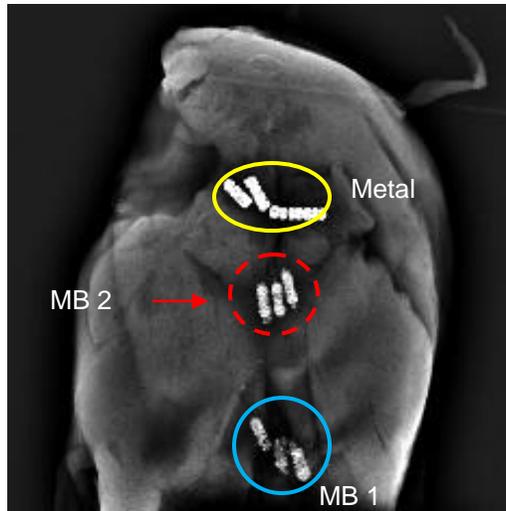


Figura 7.20 Prueba de radiopacidad *in vitro*.

Se puede observar en la imagen de rayos X tomada con un mastógrafo digital, que tanto el marcador metálico como el MB 2, presentaron buena nitidez y contraste en la imagen, el MB 1 se pudo observar, sin embargo no tenía la nitidez ni el contraste que necesitamos en la imagen.

El MB 2, gracias a la concentración de NPMs que se le agregó, presentó un contraste en la imagen similar a la del marcador comercial, por lo tanto se tomó la decisión de utilizar esta formulación en las pruebas *in vivo* en el modelo de glándula mamaria.

7.7. Prueba *in vivo* de marcadores en modelo de glándula mamaria

Como ya se mencionó anteriormente, para la prueba *in vivo* se utilizaron 9 ratas, de entre 9-12 meses de edad. Se les implantó el marcador de biopsia en las glándulas mamarias inguinales y abdominales, el día 18 de octubre del 2016. Con ayuda de un mastógrafo digital, se tomaron imágenes de rayos X para verificar que el marcador de biopsia 2 (MB 2) tuviera suficiente contraste para aparecer en las imágenes y documentar su desempeño durante 159 días. A continuación se muestran las imágenes obtenidas:



Figura 7.21 Imagen de rayos X tomada el 18 de octubre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) acercamiento al lugar del implante

La Figura 7.21-A, es la primera imagen cráneo-caudal obtenida el día 18 de octubre del 2016, en ella se observa el marcador de biopsia 2 (MB 2) en la glándula mamaria inguinal izquierda, a pesar de que el MB2 está muy cerca del hueso de la cadera, como se puede observar en la Figura 7.21-B, aún se puede distinguir con claridad.

Hasta este momento la rata no presenta signos de intoxicación o problemas en la incisión, después de 2 días la herida estaba completamente cicatrizada.

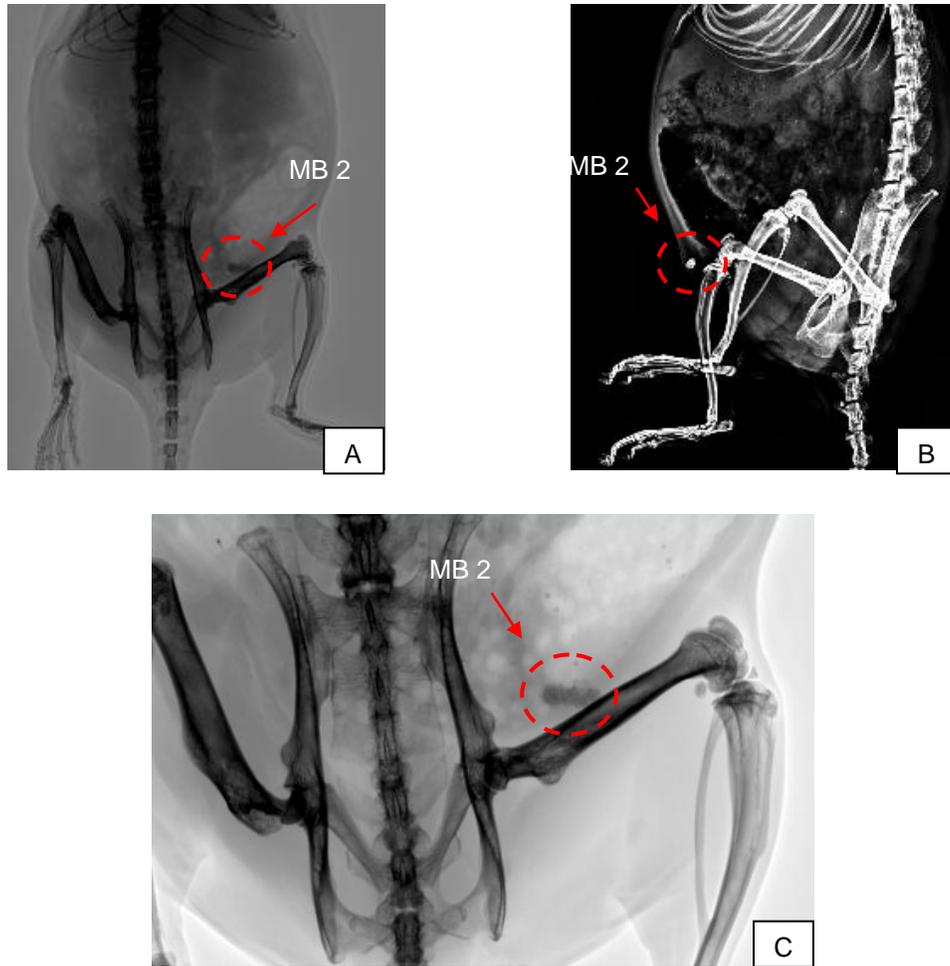


Figura 7.22 Imágenes de rayos X tomadas el 30 de octubre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) imagen cráneo-caudal-lateral. (C) acercamiento al lugar del implante.

La Figura 7.22, muestra las imágenes de rayos X realizadas el día 30 de octubre del 2016, en la Figura 7.22-A se observa el marcador implantado en la glándula mamaria inguinal izquierda aun visible. En la Figura 7.22-B se puede observar una perspectiva lateral del marcador, y en la Figura 7.22-C, el acercamiento a la zona del implante, donde se puede observar con mayor claridad el marcador de biopsia. Hasta el momento, las ratas no presentan síntomas de toxicidad por el material implantado, tampoco existe rechazo de cuerpo extraño ni enrojecimiento o inflamación en la zona del implante; lo que establece hasta el momento la biocompatibilidad del material y los productos derivados de la hidrólisis.

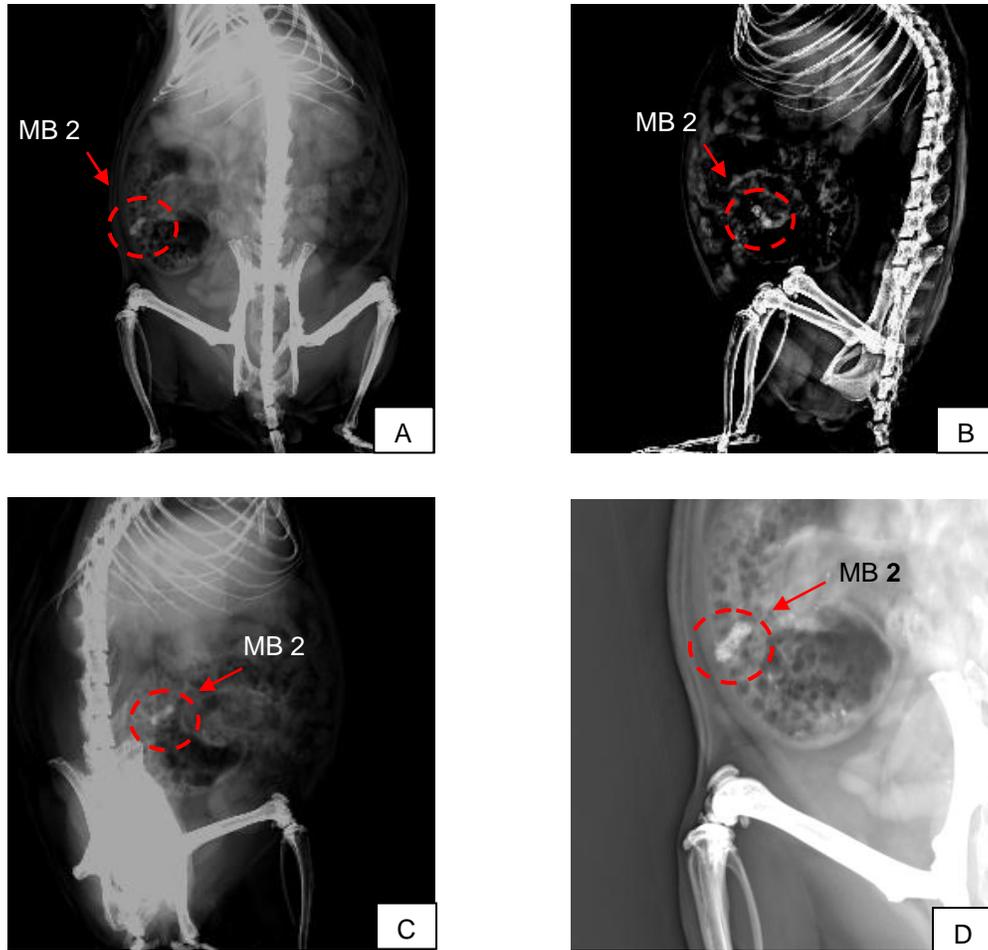


Figura 7.23 Imágenes de rayos X tomadas el 15 de noviembre del 2016. (A) imagen cráneo-caudal. (B) imagen cráneo-caudal-lateral derecha. (C) imagen cráneo-caudal-lateral izquierda. (D) acercamiento al lugar del implante.

La Figura 7.23 muestra las imágenes de rayos X tomadas el día 15 de noviembre del 2016. En la Figura 7.23-A se observa el marcador de biopsia implantado en la glándula mamaria abdominal derecha, presenta buena nitidez y contrasta en comparación con el tejido circundante; en la Figura 7.23-B,C se tiene una perspectiva lateral del marcador, a pesar que la toma hace que el marcador esté cubierto por una mayor cantidad de tejido blando, siguió presentando buen contraste notándose claramente en la imagen, la Figura 7.23-D es un acercamiento del lugar de implantación del marcador de biopsia. Transcurridos 29

días desde la implantación, el marcador de biopsia aún se puede distinguir en la toma de rayos X, no se tienen evidencias de una degradación acelerada y las ratas no presentan rechazo por cuerpo extraño, toxicidad, síntomas infecciosos, ni inflamación o enrojecimiento en el lugar de la incisión, debido a estas observaciones, podemos decir que el MB2 hasta ese momento presentó buena biocompatibilidad.

Las siguientes imágenes corresponden a tomas de rayos x realizadas con un equipo odontológico digital, ya que debido a la resolución por el tamaño de imagen es más fácil extraer información cuantificable desde el punto de vista de procesamiento digital.

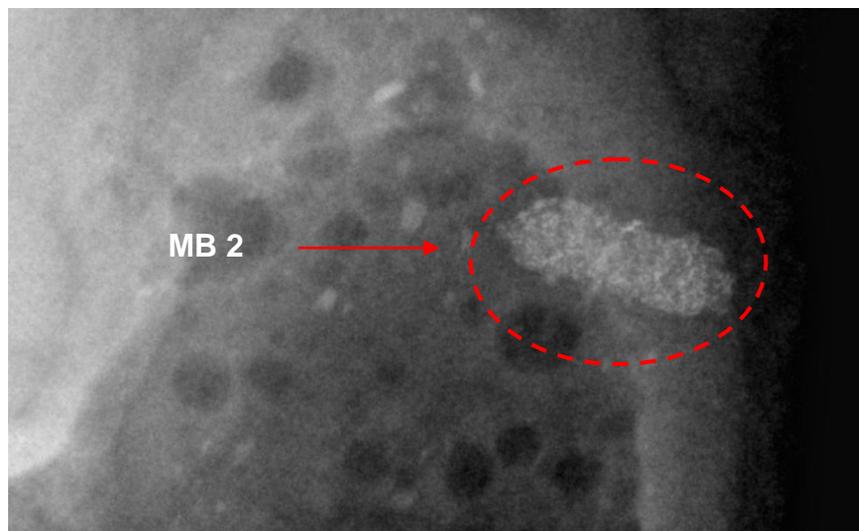


Figura 7.24 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)

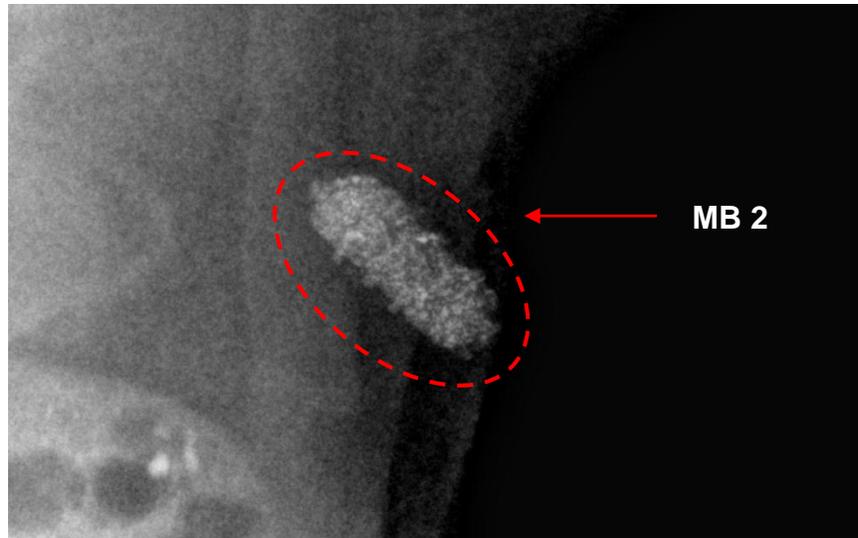


Figura 7.25 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)

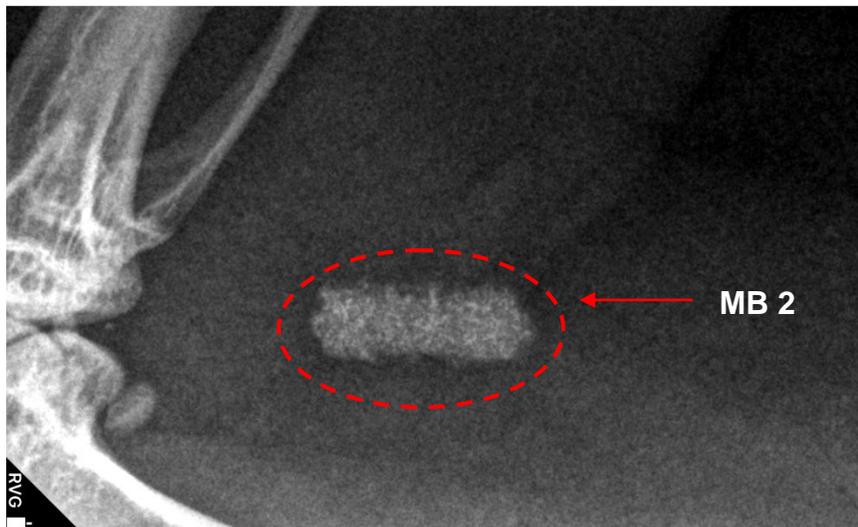


Figura 7.26 Imagen de rayos X tomada el 18 de febrero del 2017 (tamaño original)

En las Figura 7.24, Figura 7.25 y Figura 7.26, se puede apreciar claramente el MB2, debido al acercamiento en la imagen podemos observar que la densidad del MB2 ha comenzado a cambiar en comparación con la Figura 7.23-D, este fenómeno puede deberse a la degradación que sufrió después de 4 meses de ser implantado o por la degradación de las nanopartículas magnéticas. A pesar de lo

anterior, el marcador de biopsia aún tiene una buena nitidez y puede ser fácilmente identificable mediante rayos X.

Transcurridos 124 días desde la implantación, como se pudo observar en las figuras anteriores, el marcador de biopsia se puede distinguir claramente en la toma de rayos X, a pesar del cambio en la densidad no se tienen evidencias de una degradación acelerada. Las ratas no presentan rechazo por cuerpo extraño, toxicidad, síntomas infecciosos, inflamación o enrojecimiento en el lugar de la incisión, debido a estas observaciones, podemos decir que el MB2 (prototipo 2 de marcador de biopsia) hasta ese momento presentó una biocompatibilidad y velocidad de degradación adecuada para ser usado como marcador de biopsia.

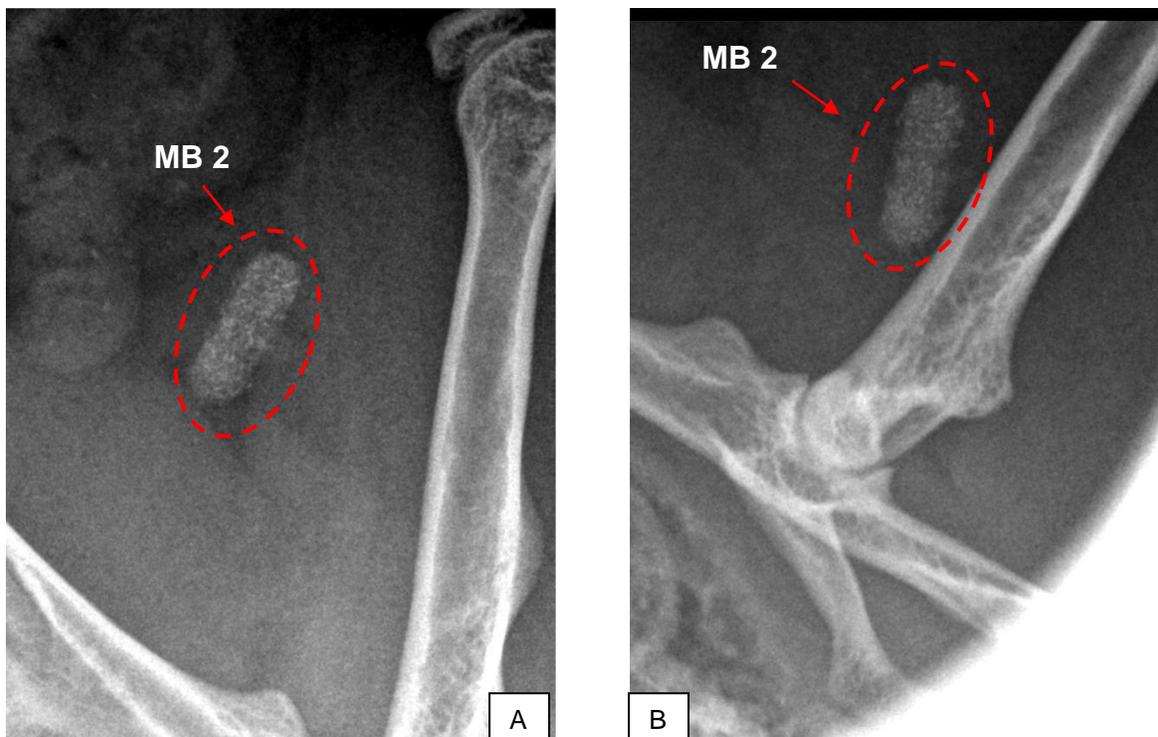


Figura 7.27 Imágenes de rayos X tomadas el 25 de marzo del 2017 (tamaño original)

En las Figura 7.27 y Figura 7.28 se puede observar claramente el marcador de biopsia, como ya se había mencionado anteriormente la densidad del marcador ha

comenzado a cambiar producto de la degradación, sin embargo no tiene un cambio significativo en comparación con las imágenes tomadas el mes anterior (Figura 7.24, Figura 7.25 y Figura 7.26). Después de permanecer implantado 5 meses, el marcador de biopsia presenta buena nitidez y puede ser fácilmente localizable en una radiografía.

Debido a la edad de las ratas, la prueba *in vivo* del marcador de biopsia se concluyó a los 159 días. A lo largo de la prueba, se monitoreo el comportamiento de las ratas, las cuales no presentaron rechazo por cuerpo extraño, toxicidad, síntomas infecciosos, inflamación o enrojecimiento en el lugar de la incisión, debido a estas observaciones, observando los resultados podemos concluir que después de 159 días el MB2 (marcador de biopsia 2) presentó biocompatibilidad adecuada para ser usado como marcador de biopsia, aunque se debe incrementar la duración de la prueba *in vivo* para saber con exactitud el tiempo de biodegradación y el comportamiento de la radio opacidad del material.

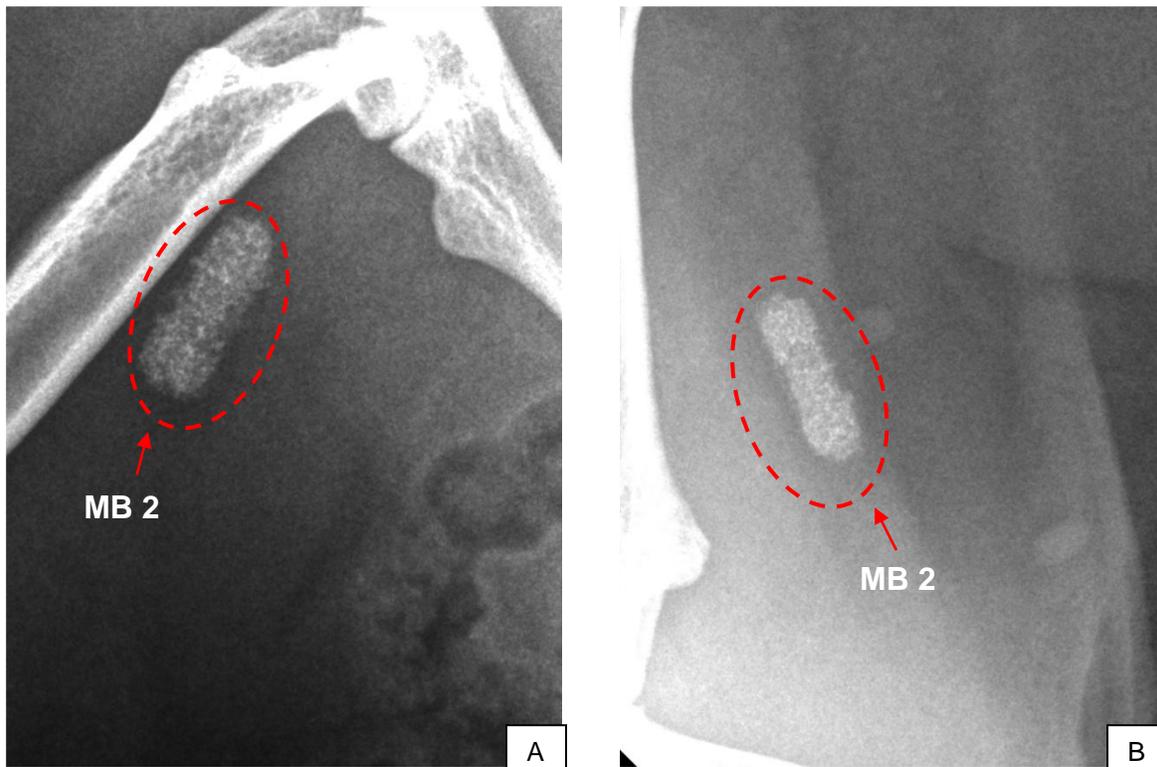


Figura 7.28 Imágenes de rayos X tomadas el 25 de marzo del 2017 (tamaño original)

Al término de la prueba *in vivo*, se realizó la disección del tejido que estuvo en contacto con el marcador de biopsia para verificar que el tejido no haya sufrido ningún cambio o daño causado por el marcador, las figuras a continuación muestran los resultados:

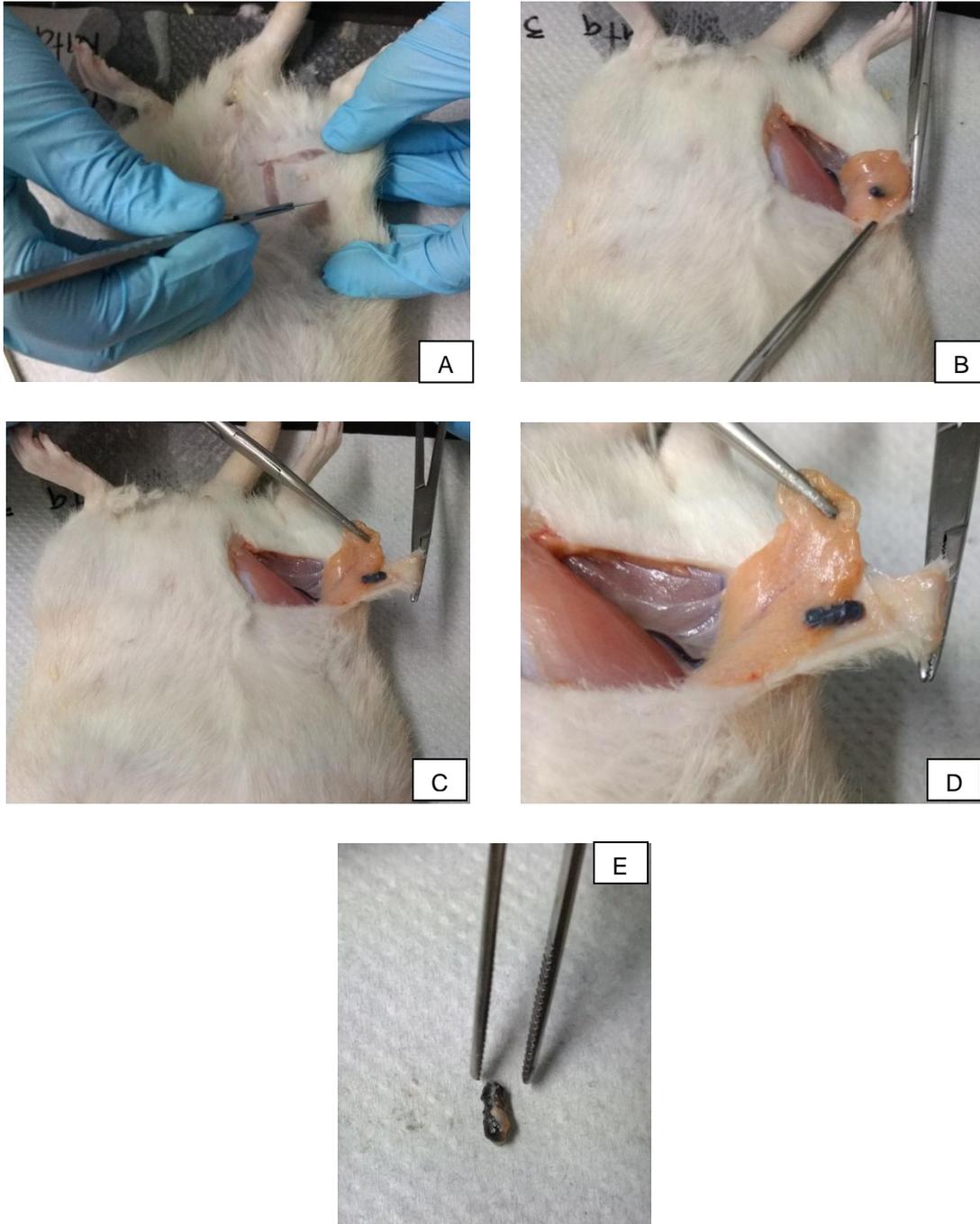


Figura 7.29 Disección de glándula mamaria de la rata

La Figura 7.29 muestra la disección de la glándula mamaria al término de los 159 días del estudio, se observa el marcador de biopsia contenido en el fat pad, no se presenta encapsulación lo cual nos muestra que no se presentó una reacción por cuerpo extraño, el tejido circundante se encuentra sin daños y se ve completamente sano. Lo que nos permite asegurar la biocompatibilidad del marcador de biopsia así como los productos de la hidrólisis producidos por su degradación. El marcador de biopsia se encuentra completo, sin aparente porosidad a simple vista y no se presentó migración del mismo.

8. Conclusiones

En la caracterización realizada mediante las técnicas de DSC y TGA, se puede concluir que debido a la presencia de oxígeno en el análisis del PLA sintetizado es que presenta una descomposición multietapa, resultado de la reacción oxidativa que tiene lugar primeramente en el enlace CH terciario, que posterior sigue un mecanismo de ciclo cerrado, el cual fue propuesto por Rasselet et al. [176]. De los resultados de la caracterización de la PCL, obtuvo una $T_m=66.44^\circ\text{C}$ y una degradación total a 440.4°C . Sin embargo al ser mezclados ambos polímeros (95% PCL/ 5% PLA), se puede concluir que se tiene una mezcla perfecta (*perfect blend*), la cual tiene una $T_m=55.36^\circ\text{C}$. La disminución en la temperatura de fusión se debe a que esta propiedad coligativa, se modificará dependiendo de la concentración de los componentes en la mezcla.

El marcador de biopsia (con NPMs incluidas), mostró un comportamiento inicial de descomposición similar al de la mezcla de polímeros, con una $T_m= 55.4^\circ\text{C}$, sin embargo, se observó un cambio en la estabilidad térmica, con un proceso de descomposición acelerado el cual lo se atribuye a las NPMs, las cuales pueden llegar a funcionar como puntos radiantes de calor.

De acuerdo a los resultados de caracterización de las nanopartículas mediante la técnica de DRX, el difractograma obtenido coincide con los picos de intensidad reportados en la literatura para la magnetita, por lo cual se puede asegurar que el componente principal de las nanopartículas es la magnetita. Los tamaños de partícula obtenidos mediante la caracterización por DLS se encuentran alrededor de 42nm, lo cual se encuentra entre el intervalo de tamaño reportado en la literatura apto para aplicaciones biomédicas (entre 10-100nm), algunos artículos [155], [158], [159] afirman que las nanopartículas de magnetita que se encuentran dentro de dicho intervalo de tamaño son óptimas para aplicaciones *in vivo*, debido

a su capacidad para escapar de los procesos de aclaramiento renal así como de ser secuestradas por el sistema retículoendotelial (RES) del bazo y del hígado.

Gracias a los resultados obtenidos en las pruebas de velocidad de degradación, en los cuales se mostró una clara tendencia de la formulación 2 a una degradación más lenta, con una pérdida en peso de solo el 12.2% en peso en un tiempo de 159 días, se eligió ésta formulación para ser la base polimérica en los marcadores de biopsia probados en el modelo animal. El marcador de biopsia también se sometió a la prueba de degradación *in vitro* obteniendo un resultado de degradación en peso de 4.5% en 159 días, sin embargo en esta prueba no se consideran las variables que existen dentro del huésped, como la degradación enzimática, la respuesta del sistema inmune, etc., por lo tanto esta prueba se debe complementar con el seguimiento mediante rayos X de los marcadores implantados, ya que, con los resultados de estas pruebas en conjunto se podrá observar la tendencia real de degradación, así como el tiempo de vida del implante dentro del modelo de glándula mamaria.

Al incorporar las nanopartículas a la mezcla de polímeros, y probar su radioopacidad mediante un estudio de rayos X *in vitro*, la formulación 2 (MB 2), fue la que presentó mejor radio opacidad, teniendo un mejor contraste en la imagen a comparación del tejido circundante. Este marcador de biopsia (MB 2), se eligió como prototipo para ser implantado en el modelo animal de glándula mamaria, y tal como se esperaba, se obtuvo el contraste necesario en la imagen de rayos X y una clara localización entre el tejido blando de la rata; después de 159 días de prueba a partir de la implantación del marcador, las ratas no presentaron signos de intoxicación, granuloma por cuerpo extraño, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la incisión, por lo cual se puede afirmar que el marcador de biopsia presenta una biocompatibilidad aceptable en términos de la no reacción biológica, sin embargo se requieren pruebas de biocompatibilidad bajo diferentes niveles de inmunidad.

Al término del estudio de rayos X *in vivo* (159 días), se diseccionó el área circundante al implante del marcador de biopsia, el implante se encontraba dentro

del *fat pad* de la rata lo que permite asegurar la no migración del marcador, no se apreció encapsulación del marcador, el tejido en contacto con el marcador de biopsia se apreció sin daños aparentes y visiblemente sano, lo que permite afirmar una biocompatibilidad aceptable del marcador.

El trabajo realizado, así como la caracterización y las pruebas *in vivo*, presentan resultados coherentes y alentadores en el desarrollo del marcador de biopsia. Se precisa realizar estudios sobre el posicionamiento y ubicación del marcador para la determinación y estandarización de su geometría, además de evaluar la biocompatibilidad y degradación del marcador por un periodo similar al necesario para su uso como marcador de biopsia (2 años). Adicionalmente, se debe evaluar la degradación de las nanopartículas corroborando la no existencia de alteraciones a nivel sistémico por su ingreso al torrente sanguíneo, mediante estudios de química sanguínea o citología hemática.

9. Referencias

- [1] GLOBOCAN, “Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012,” p. 4, 2012.
- [2] J. Cairns, *Cáncer: ciencia y sociedad*. Reverté, 1981.
- [3] E. J. Avello, *Cáncer de mama*. Universidad de Oviedo, Servicio de Publicaciones, 1988.
- [4] M. Brandan and Y. Villaseñor, “Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México,” *Cancerología*, vol. 1, pp. 147–162, 2006.
- [5] American Cancer Society, “Mamogramas y otros estudios por imagenología de los senos,” 2016.
- [6] P. Hider and B. Nicholas, *The early detection and diagnosis of breast cancer: a literature review – an update*, vol. 2, no. 2. New Zealand, 1999.
- [7] N. Córdova-Chávez, I. Santana-Vela, M. Putz-Botello, M. Arreozola-Mayoral, R. Cuevas-Betancourt, and J. Onofre-Castillo, “Manifestaciones, por mastografía y ultrasonido, del carcinoma ductal in situ y su correlación con los hallazgos histopatológicos,” *An. Radiol. México*, vol. 15, no. 2, pp. 131–139, 2016.
- [8] M. Serralde Vazquez, “Correlación de hallazgos en mastografía gigital vs. tomosíntesis: estudio realizado en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología,” Universidad Nacional Autónoma de México, 2014.
- [9] D. A. Cabrera Gaytán and F. de M. Kruse Madrid, “Controversias en el tamizaje del cáncer de mama,” *Vigil. Epidemiológica Sem.*, vol. 32, 2007.
- [10] L. del P. Torres-Arreola and S. Vladislavovna Doubova, “Cáncer de mama . Detección oportuna en el primer nivel de atención,” *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, vol. 45, no. 2, pp. 157–166, 2007.

- [11] J. E. Cuevas Gutierrez, F. Ayala González, C. R. Ocampo López, and S. G. Trejo, "Determinación de los estudios radiológicos en la certeza diagnóstica en lesiones de mama," *Acta Médica Grup. Ángeles*, vol. 5, no. 2, pp. 59–63, 2007.
- [12] A. DeCherney, L. Nathan, T. M. Goodwin, N. Laufer, and A. Roman, *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology, Eleventh Edition*. Mcgraw-hill, 2012.
- [13] P. Rubin, *Clinical Oncology*. Elsevier, 2002.
- [14] R. J. Brenner, "Percutaneous Removal of Postbiopsy Marking Clip in the Breast Using Stereotactic Technique," no. February, pp. 417–419, 2001.
- [15] M. Brian and J. Henry, "Accuracy of marker clip placement after mammotome breast biopsy," 2002.
- [16] E. S. Burnside, R. E. Sohlich, and E. A. Sickles, "Movement of a Biopsy-Site Marker Clip after Completion of Stereotactic Directional Vacuum-assisted Breast Biopsy: Case Report," *Radiology*, vol. 221, no. 2, pp. 504–507, 2001.
- [17] L. E. Esserman, M. a Cura, and D. DaCosta, "Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy.," *Radiographics*, vol. 24, no. 1, pp. 147–156, 2004.
- [18] K. A. Atkins and C. Kong, *Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach: A Volume in the Pattern Recognition Series*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [19] C. Veena, G. A. Kumar, and K. Niranjana, *Diagnostic Radiology: Musculoskeletal and Breast Imaging*. Jaypee Brothers, Medical Publishers, 2012.
- [20] F. R. Margolin, L. Kaufman, S. R. Denny, R. P. Jacobs, and J. D. Schrupf, "Metallic Marker Placement after Stereotactic Core Biopsy of Breast Calcifications: Comparison of Two Clips and Deployment Techniques," *Am.*

J. Roentgenol., vol. 181, no. 6, pp. 1685–1690, 2003.

- [21] J. A. Kaufman and M. J. Lee, *Vascular and Interventional Radiology: The Requisites*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [22] L. F. Baron, P. L. Baron, S. J. Ackerman, D. D. Durden, and T. L. Pope, “Sonographically guided clip placement facilitates localization of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 174, no. 2, pp. 539–540, 2000.
- [23] F. R. Margolin, R. P. Jacobs, S. R. Denny, and J. D. Schrupf, “Sonographically Guided Percutaneous Breast Biopsy,” pp. 1–5, 2003.
- [24] R. E. Hendrick, *Breast MRI: Fundamentals and Technical Aspects*. Springer New York, 2007.
- [25] J. Price, *Handbook of Breast MRI*. Cambridge University Press, 2011.
- [26] “SECURMARK. Biopsy Site Markers.” [Online]. Available: <http://www.hologic.com/products/intervention-and-treatment/breast-biopsy/breast-biopsy-markers-stereotactic>.
- [27] Bard Biopsy Systems, “Marcadores de tejido mamario Ultra Clip,” 2009. .
- [28] F. Burbank and N. Forcier, “Tissue marking clip for stereotactic breast biopsy: initial placement accuracy, long-term stability, and usefulness as a guide for wire localization.,” *Radiology*, vol. 205, no. 2, pp. 407–415, Nov. 1997.
- [29] L. Liberman, D. D. Dershaw, E. A. Morris, A. F. Abramson, C. M. Thornton, and P. P. Rosen, “Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy.,” *Radiology*, vol. 205, no. 2, pp. 417–422, Nov. 1997.
- [30] I. Thomassin-Naggara, L. Lalonde, J. David, E. Darai, S. Uzan, and I. Trop, “A plea for the Biopsy marker: How, why and why not clipping after breast biopsy?,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 132, no. 3, pp. 881–893, 2012.

- [31] E. L. Rosen and T. T. Vo, "Metallic clip development during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis," *Radiology*, vol. 218, no. 4, pp. 510–516, 2001.
- [32] D. M. Ikeda, *Breast Imaging: The Requisites*. Mosby, 2004.
- [33] M. Tartar, C. E. Comstock, and M. S. Kipper, *Breast Cancer Imaging: A Multidisciplinary, Multimodality Approach*. Mosby/Elsevier, 2008.
- [34] L. L. Fajardo, R. E. Bird, C. R. Herman, and G. A. DeAngelis, "Placement of endovascular embolization microcoils to localize the site of breast lesions removed at stereotactic core biopsy.," *Radiology*, vol. 206, no. 1, pp. 275–278, Jan. 1998.
- [35] J. M. Ramos, F. S. Guerrero, N. R. Rodríguez, and I. I. Isaza E., "Biopsia de lesiones mamarias no palpables mediante marcaje con arpón guiado por estereotaxia.," *An. Radiol. Mex.*, vol. 2, no. 1, pp. 23–27, 2003.
- [36] Consejería de salud, "Recomendaciones en el manejo diagnóstico de lesiones mamarias.," Andalucía, 2003.
- [37] Servicio de Salud del Principado de Asturias, "Guía para el diagnóstico y el tratamiento del Cáncer de Mama en el Principado de Asturias," *Gerencia del servicio de salud del Principado de Asturias*, p. 136, 2004.
- [38] M. C. Ccrocco, D. Stoisa, C. Costamagna, and M. E. Lucerna, "Cáncer de mama y BIRADS (RX- US- RMI): Puesta al día .," *Anu. Fund. Dr. J. R. Villavicencio*, vol. 3, pp. 68–75, 2004.
- [39] Instituto Mexicano del Seguro Social, "Diagnóstico y Tratamiento de la Patología Mamaria Benigna en primer y segundo nivel de atención," 2009.
- [40] J. Park and R. S. Lakes, *Biomaterials: An Introduction*. Springer New York, 2007.
- [41] D. Shi, *Introduction to Biomaterials*. Tsinghua University Press, 2006.

- [42] C. Burtea, S. Laurent, I. Mahieu, L. Larbanoix, A. Roch, M. Port, O. Rousseaux, S. Ballet, O. Murariu, G. Toubeau, C. Corot, L. Vander Elst, and R. N. Muller, "In vitro biomedical applications of functionalized iron oxide nanoparticles, including those not related to magnetic properties.," *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 6, no. 4, pp. 236–250, 2011.
- [43] Y. Gossuin, P. Gillis, A. Hocq, Q. L. Vuong, and A. Roch, "Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles.," *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, vol. 1, no. 3, pp. 299–310, 2009.
- [44] D. Sisodiya, P. Pandey, and K. Dashora³, "Studies on biodegradable polymers : A brief review," *J. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 2, pp. 852–858, 2012.
- [45] V. Maquet, C. Pagnouille, B. Evrard, R. Jerome, J.-M. Foidart, and F. Frankenne, "Active substance delivery system comprising a hydrogel atrix and microcarriers," 2005.
- [46] P. D. Darney, S. E. Monroe, C. M. Klaisle, and A. Alvarado, "Clinical evaluation of the Capronor contraceptive implant: Preliminary report," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 160, no. 5, pp. 1292–1295, 1989.
- [47] K. S. Tiaw, S. W. Goh, M. Hong, Z. Wang, B. Lan, and S. H. Teoh, "Laser surface modification of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) membrane for tissue engineering applications," *Biomaterials*, vol. 26, no. 7, pp. 763–769, Mar. 2005.
- [48] L. Y. Santiago, R. W. Nowak, J. Peter Rubin, and K. G. Marra, "Peptide-surface modification of poly(caprolactone) with laminin-derived sequences for adipose-derived stem cell applications," *Biomaterials*, vol. 27, no. 15, pp. 2962–2969, May 2006.
- [49] F. Lince, D. L. Marchisio, and A. A. Barresi, "Strategies to control the particle size distribution of poly- ϵ -caprolactone nanoparticles for pharmaceutical applications," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 322, no. 2, pp. 505–515, Jun.

2008.

- [50] O. A. Álvarez, R. Castaño Llano, and D. Restrepo, "The Current State of Biodegradable Self-expanding Stents in Interventional Gastrointestinal and Pancreatobiliary Endoscopy," *Rev. Colomb. Gastroenterol.*, vol. 30, no. 7, 2015.
- [51] K. Hamad, M. Kaseem, H. W. Yang, F. Deri, and Y. G. Ko, "Properties and medical applications of polylactic acid: A review," *Express Polym. Lett.*, vol. 9, no. 5, pp. 435–455, 2015.
- [52] Y. Ikada and H. Tsuji, "Biodegradable polyesters for medical and ecological applications," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 21, no. 3, pp. 117–132, 2000.
- [53] R. A. Auras, L. T. Lim, S. E. M. Selke, and H. Tsuji, *Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*. Wiley, 2011.
- [54] S. and C. Liao, K. Casey, and S. Ramakrishna, "Stem cells and biomimetic materials strategies for tissue engineering," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 28, no. 8, pp. 1189–1202, 2008.
- [55] O. T. Oftedal, "The mammary gland and its origin during synapsid evolution.," *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, vol. 7, no. 3, pp. 225–252, Jul. 2002.
- [56] J. Russo and I. H. Russo, "Development of the human breast," *Maturitas*, vol. 49, no. 1, pp. 2–15, 2004.
- [57] B. Pansky, *Review of Medical Embryology*. McGraw-Hill, 1982.
- [58] O. W. Petersen, K. Polyak, B. F. Sloane, J. M. Rosen, and D. Piwnicka-worms, "Stem Cells in the Human Breast," 2010.
- [59] M. Latarjet and A. Ruiz Liard, "Anatomía humana," in *Anatomía humana, volumen 2*, Editorial Médica Panamericana, 2006, pp. 1664–1667.
- [60] H. A. Argente and M. E. Álvarez, *Semiología Médica*, 1a ed. Médica

Panamericana, 2008.

- [61] “Ginecomastia.” [Online]. Available: <http://eliminarginecomastia.com/wp-content/uploads/2015/08/grados-de-la-ginecomastia-en-hombres1.jpg>.
- [62] P. Cowin and J. Wysolmerski, “Molecular Mechanisms Guiding Embryonic Mammary Gland Development,” vol. 2, no. 6, p. 14, 2010.
- [63] American Cancer Society, “Cáncer de seno,” *Am. Cancer Soc.*, pp. 1–82, 2016.
- [64] M. S. Baggish and M. M. Karram, “Atlas of pelvic anatomy and gynecology surgery,” in *Atlas of pelvic anatomy and gynecology surgery*, Second., Elsevier Inc., 2006, pp. 1105–1115.
- [65] H. M. Seidel, *Mosby’s Guide to Physical Examination - Text and Mosby’s Nursing Video Skills: Physical Examination and Health Assessment Package*. Elsevier Science Health Science Division, 2010.
- [66] A. Celorio and A. Armas, *Fundamentos de oncología ginecológica*. Díaz de Santos, 1986.
- [67] P. F. Valencia Mayoral, *Patología*. 2013.
- [68] G. Sierra and A. S. García, *Cirugía de la mama*. Arán, 2006.
- [69] S. D. Bueno, A. Tejerina, and A. T. Gómez, *Medicina legal en patología mamaria*. Díaz de Santos, 2001.
- [70] D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, and P. Pisani, “Global cancer statistics, 2002.,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 55, no. 2, pp. 74–108, 2005.
- [71] C. P. Stewart, B. W., Wild, “World Cancer Report 2014,” *World Heal. Organ.*, 2014.
- [72] S. S. Ramalingam, T. K. Owonikoko, and F. R. Khuri, “Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances.,” *CA. Cancer J. Clin.*,

vol. 61, no. 2, pp. 91–112, 2011.

- [73] P. Rizo Ríos, A. González Rivera, F. Sánchez Cervantes, and P. Murguía Martínez, “Tendencia de la mortalidad por cáncer en México: 1990-2012,” *Evid. Médica e Investig. en Salud*, vol. 8, no. 1, pp. 5–15, 2015.
- [74] D. Aura, E. Valle, and E. M. Molina, “Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario,” 2011.
- [75] M. Bydoun and P. Marcato, “Chapter 13 – Breast Cancer Genomics,” in *Cancer Genomics*, 2014, pp. 213–232.
- [76] J. Martínez Ferrol, M. J. Ramírez Expósito, and J. M. Martínez Martos, “Estudio de las actividades específicas de la aminopeptidasa regulada por insulina (IRAP/P-LAP) y las aminopeptidasas formadoras de angiotensina IV en el suero de mujeres con cáncer de mama.,” *Clin. Chem.*, 2006.
- [77] GLOBOCAN, “Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide,” 2012. [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx. [Accessed: 07-Nov-2016].
- [78] R. A. Smith, D. Brooks, V. Cokkinides, D. Saslow, and O. W. Brawley, “Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening.,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 63, no. 2, pp. 88–105, 2013.
- [79] World Health Organization, “Fight against cancer: strategies that prevent, cure and care,” *WHO*, pp. 1–42, 2007.
- [80] K. M. Quevedo Gutiérrez, A. M. Landa Fernández, and V. García Barrera, “HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado,” *Gac. Mex. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 108–115, 2016.
- [81] A. Jemal, P. Vineis, F. Bray, L. Torre, and D. Forman, *Cancer Atlas, 2nd Edition*. 2014.

- [82] WHO, "Breast cancer," *Medicine (Baltimore)*., vol. 44, no. 1, pp. 42–46, 2014.
- [83] "Patologías de la glándula mamaria." [Online]. Available: <http://www.saludymedicinas.com.mx/assets/esquemas/Cancer-Mama-Tejido-Mamario-Seno.jpg>.
- [84] L. A. Newman and J. M. Bensenhaver, *Ductal Carcinoma In Situ and Microinvasive/Borderline Breast Cancer*. Springer New York, 2015.
- [85] M. Silverstein, A. Recht, and M. D. Lagios, *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [86] P. Grases, P. J. G. Galofré, F. T. Casas, and R. D. Hermida, *Patología ginecológica: bases para el diagnóstico morfológico*. Masson, 2002.
- [87] L. John, *Take Charge of your Breast Cancer*. Robinbook, 2008.
- [88] J. Cortés Castán, E. Muñoz Couselo, and J. M. Pérez García, *Comprender el cáncer de mama*. Amat Editorial, 2013.
- [89] National Cancer Institute, "Carcinoma ductal in situ." [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR738842-571.jpg>.
- [90] I. Jatoi and A. Rody, *Management of Breast Diseases*. Springer International Publishing, 2016.
- [91] P. P. Rosen, *Rosen's Breast Pathology*. Wolters Kluwer Health, 2009.
- [92] T. C. Telger and M. Lanyi, *Mammography: Diagnosis and Pathological Analysis*. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [93] H. Silberman and A. W. Silberman, *Principles and Practice of Surgical Oncology: A Multidisciplinary Approach to Difficult Problems*. Wolters Kluwer Health, 2012.
- [94] National Cancer Institute, "Carcinoma lobulillar in situ." [Online]. Available:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46315>.

- [95] J. M. Cotrina, "Carcinoma ductal infiltrante." [Online]. Available: <http://drcotrina.com/tipos-de-cancer-de-mama/>.
- [96] N. I. R. Briones and D. S. Rodríguez, *Imagenología*. Editorial El Manual Moderno, 2011.
- [97] J. G. de la Garza-Salazar, A. Meneses-Garcia, and C. Arce-Salinas, *Inflammatory Breast Cancer*. Springer London, 2012.
- [98] J. E. Tintinalli, *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. Mc Graw Hill, 2011.
- [99] American Cancer Society, "Inflammatory breast cancer." [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer/inflammatory-breast-cancer.html>.
- [100] B. L. Hoffman, J. O. Schorge, J. I. Schaffer, L. M. Halvorson, K. D. Bradshaw, F. G. Cunningham, and L. E. Calver, *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw Hill Mexico, 2012.
- [101] Y. Chávarri-Guerra, C. Villarreal-Garza, P. E. Liedke, F. Knaul, A. Mohar, D. M. Finkelstein, and P. E. Goss, "Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system," *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 8, pp. e335–e343, 2012.
- [102] INEGI, "Estadísticas 2016 a Propósito Del Día Mundial De La Lucha Contra El Cáncer De Mama (19 De Octubre)," *Inegi*, pp. 1–14, 2015.
- [103] Instituto Nacional de Salud Pública, "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales," *Instituto Nacional de Salud Pública*. p. 200, 2012.
- [104] National Cancer Institute, "Mammography." [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR711008.jpg>.

- [105] “Mastografía.” [Online]. Available: <http://4.bp.blogspot.com/-In8VR3u7hm4/UU-eovCO5UI/AAAAAAAAAC0/qIHYPFoJdExw/s1600/mamografia-con-senobritgh-670xXx80.jpg>.
- [106] M. Chevalier and R. Torres, “Digital mammography,” *Rev. Física Medica*, vol. 11, no. 1, pp. 11–26, 2010.
- [107] W. E. Brant and C. A. Helms, *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
- [108] E. S. De Paredes, *Atlas of Mammography*, 3rd ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [109] “Biopsia.” [Online]. Available: http://salutarismedicalcenter.blogspot.mx/2014/09/cirugia-conservadora-de-cancer-de-seno-biopsia-arpon-ganglio-centinela-cuadrantectomia-guadalajara-mexico_27.html.
- [110] L. Madrid and S. Lezama Ríos, “Valor diagnóstico de la Biopsia por Punción con Aguja Fina comparada con la biopsia abierta en el abordaje de la masa benigna de mama en el IHSS . Período Julio 2001-Agosto 2003 Materiales y Métodos,” *Rev. Médica los Post Grados Med. UNAH*, vol. 9, pp. 111–117, 2006.
- [111] C. G. Sierra Díaz, N. Martínez de Larios, and F. Tafuya Ramírez, “Biopsia por aspiración con aguja fina de glándula mamaria. Correlación citohistológica,” *Rev. la Fac. Med. UNAM*, vol. 48, pp. 183–186, 2005.
- [112] N. Martínez De Larios, N. Suárez Porras, D. L. Barragán, G. Romero Morón, and A. Cué Castro, “Biopsia por aspiración con aguja fina de glándula mamaria guiada por ultrasonido,” *Rev. del Hosp. Gen. Dr. Man. Gea González*, vol. 6, pp. 45–49, 2003.
- [113] A. K. Olivares-montano, M. Hernández-gonzález, G. Morales-ferrer, P.

Alonso de Ruiz, and S. Códova-Ramírez, “Estudio comparativo de la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia por tru-cut en el diagnóstico de carcinoma de mama,” *Rev. Médica del Hosp. Gen. Mex.*, vol. 68, no. 4, pp. 208–212, 2005.

- [114] E. G. Mathenge, C. A. Dean, D. Clements, A. Vaghar-Kashani, S. Photopoulos, K. M. Coyle, M. Giacomantonio, B. Malueth, A. Nunokawa, J. Jordan, J. D. Lewis, S. A. Gujar, P. Marcato, P. W. K. Lee, and C. A. Giacomantonio, “Core Needle Biopsy of Breast Cancer Tumors Increases Distant Metastases in a Mouse Model,” *Neoplasia*, vol. 16, no. 11, pp. 950–960, 2014.
- [115] M. Escudero Fernández, *Avances en cáncer de mama*. Real Academia Nacional de Medicina, 2006.
- [116] J. M. B. Arenas, *Fundamentos de ginecología*. Editorial Medica Panamericana Sa de, 2009.
- [117] SERAM Sociedad Española de Radiología Médica, *Radiología Esencial*. Editorial Médica Panamericana S.A., 2010.
- [118] Asociación Mexicana de Cirugía General A.C. and Federación Mexicana de Colegios de Especialistas en Cirugía General A.C., *Tratado de cirugía general*, 3a ed. Editorial El Manual Moderno, 2016.
- [119] R. Martínez Macías and E. A. Medina Villaseñor, *Fundamentos de Oncología: Fundamentos de Oncología*. 2009.
- [120] J. Arias, M. M. Bastidas, V. H. Bastos, E. Cagua, L. F. Calixto, Á. Casallas, R. Caycedo, F. Cortés, J. Eslava, J. C. Eslava, A. Ferro, F. Fierro, H. Gaitán, C. García, and D. L. Gómez, *Semiología Quirúrgica*. Universidad Nacional de Colombia, 2006.
- [121] G. M. Doherty, *Current Diagnosis & Treatment: Surgery*, 13th ed. McGraw Hill Companies, 2010.

- [122] E. A. Gardiol and A. T. Gómez, *Mastología dinámica*. Díaz de Santos, 1995.
- [123] C. . Navarro-Hernández, J., Ramírez-Ojeda, R., Villagrán-Vélez, *Manual De Procedimientos Recomendables Para La Investigación Con Animales*, vol. XXXIII, no. 2. 2012.
- [124] J. Arias, *Propedéutica quirúrgica: preoperatorio, operatorio, postoperatorio*. Editorial Tébar, 2004.
- [125] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons, *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Third. Elsevier Science, 2013.
- [126] “Prótesis ocular.” [Online]. Available: <http://tecnobitt.com/wp-content/uploads/2014/04/protesis-ojos.jpg>.
- [127] A. Khademhosseini, J. P. Vacanti, and R. Langer, “Progress in tissue engineering.,” *Sci. Am.*, vol. 300, no. 5, pp. 64–71, 2009.
- [128] H. Shin, S. Jo, and A. G. Mikos, “Biomimetic materials for tissue engineering.,” *Biomaterials*, vol. 24, no. 24, pp. 4353–4364, Nov. 2003.
- [129] S. F. Badylak and T. W. Gilbert, “Immune response to biologic scaffold materials.,” *Semin. Immunol.*, vol. 20, no. 2, pp. 109–116, Apr. 2008.
- [130] A. D. Augst, H. J. Kong, and D. J. Mooney, “Alginate hydrogels as biomaterials.,” *Macromol. Biosci.*, vol. 6, no. 8, pp. 623–633, Aug. 2006.
- [131] R. J. Hegyeli and N. H. I. (U. S.). A. H. Program, *Artificial Heart Program Conference: Proceedings, Washington, D.C., June 9-13, 1969*. National Institutes of Health, 1969.
- [132] “Prótesis de cadera.” [Online]. Available: <http://www.clinicardelacerda.com/protesis-total-cadera>.
- [133] Á. Morales Villaescusa, “Prótesis de cadera.”

- [134] J. B. Park and J. D. Bronzino, *Biomaterials: Principles and Applications*. CRC Press, 2002.
- [135] I. Armentano, M. Dottori, E. Fortunati, S. Mattioli, and J. M. Kenny, "Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review," *Polym. Degrad. Stab.*, vol. 95, no. 11, pp. 2126–2146, 2010.
- [136] S. Dumitriu, *Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded*. CRC Press, 2001.
- [137] A. Collet González, "Nuevas poliesteramidas biodegradables derivadas de ácido glicólico y aminoácidos con aplicación en biomedicina," p. 99, 2004.
- [138] F. Río Pérez, J. R. Ochoa Gómez, E. Díaz de Apodaca, T. Roncal Martínez, J. Torrecilla, and U. Cadierno Beitialarangoitia, "Bioplásticos," *Obs. Ind. del Sect. Químico*, 2007.
- [139] W. Schnabel, *Polymer Degradation: Principles and Practical Applications*. New York, NY: Hanser International, 1981.
- [140] T. Melo Grabois, "DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO EXPERIMENTAL DE CONCRETOS LEVES AUTOADENSÁVEIS REFORÇADOS COM FIBRAS DE SISAL E AÇO," Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.
- [141] A. J. Cole, V. C. Yang, and A. E. David, "Cancer theranostics: The rise of targeted magnetic nanoparticles," *Trends Biotechnol*, vol. 29, no. 7, pp. 323–332, 2011.
- [142] Q. a Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, and J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 36, no. 13, pp. R167–R181, 2003.
- [143] P. Díaz-Barriga Arceo, Lucía G. Santiago Jacinto, G. Rodríguez Gattorno, and C. Noguez Garrido, *Nanoestructuras*. Mexico, D.F., 2004.

- [144] C. E. Gutiérrez Wing, "Las nanopartículas: pequeñas estructuras con gran potencial," *Contacto Nucl.*, vol. 39, pp. 24–29, 2005.
- [145] G. Cao and Y. Wang, *Nanostructures and Nanomaterials: Synthesis, Properties, and Applications*, 2nd ed. World Scientific, 2011.
- [146] D. Shi, *Functional Thin Films and Functional Materials: New Concepts and Technologies*. Springer, 2003.
- [147] A. . Fallis, *Nanostructures & nanomaterials*, vol. 53, no. 9. 2013.
- [148] M. R. Lukatskaya, B. Dunn, and Y. Gogotsi, "Multidimensional materials and device architectures for future hybrid energy storage," *Nat. Commun.*, vol. 7, p. 12647, 2016.
- [149] A. J. Cole, V. C. Yang, and A. E. David, "Cancer theranostics: The rise of targeted magnetic nanoparticles," *Trends Biotechnol.*, vol. 29, no. 7, pp. 323–332, 2011.
- [150] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, and J. Santamaría, "Magnetic nanoparticles for drug delivery," *Nano Today*, vol. 2, no. 3, pp. 22–32, Jun. 2007.
- [151] G. A. O. Jinhao, G. U. Hongwei, and X. U. Bing, "Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications," *Acc. Chem. Res.*, vol. 42, no. 8, pp. 1097–1107, 2009.
- [152] D. L. Leslie-Pelecky and R. D. Rieke, "Magnetic Properties of Nanostructured Materials," *Chem. Mater.*, vol. 8, no. 8, pp. 1770–1783, Jan. 1996.
- [153] M. Arruebo, R. Fernández-pacheco, M. R. Ibarra, and J. Santamaría, "Magnetic nanoparticles Controlled release of drugs from nanostructured functional materials," *Rev. Lit. Arts Am.*, vol. 2, no. 3, pp. 22–32, 2007.
- [154] M. Ramos and C. Castillo, "Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas

magnéticas,” *Ide@s CONCYTEG*, vol. 6, no. 72, pp. 629–646, 2011.

- [155] A. K. Gupta and M. Gupta, “Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications,” *Biomaterials*, vol. 26, no. 18, pp. 3995–4021, 2005.
- [156] D. L. Vay, *ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA HUMANA*. Reverte, 2008.
- [157] Y. Anzai, C. W. Piccoli, E. K. Outwater, W. Stanford, D. A. Bluemke, P. Nurenberg, S. Saini, K. R. Maravilla, D. E. Feldman, U. P. Schmiedl, J. A. Brunberg, I. R. Francis, S. E. Harms, P. M. Som, and C. M. Tempany, “Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study.,” *Radiology*, vol. 228, no. 3, pp. 777–788, Sep. 2003.
- [158] E. K. Schlachter, H. R. Widmer, A. Bregy, T. Lönnfors-Weitzel, I. Vajtai, N. Corazza, V. J. P. Bernau, T. Weitzel, P. Mordasini, J. Slotboom, G. Herrmann, S. Bogni, H. Hofmann, M. Frenz, and M. Reinert, “Metabolic pathway and distribution of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: in vivo study.,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 6, pp. 1793–1800, 2011.
- [159] R. Weissleder, G. Elizondo, J. Wittenberg, C. A. Rabito, H. H. Bengel, and L. Josephson, “Ultras-small superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging.,” *Radiology*, vol. 175, no. 2, pp. 489–493, May 1990.
- [160] M. Puca Pacheco, M. Guerrero Aquino, E. Tacuri Calanch, and R. G. López Campos, “Síntesis y caracterización de nanopartículas superparamagnéticas obtenidas por precipitación en microemulsión inversa para aplicaciones biomédicas,” *Revista de la sociedad Química del Perú*, vol. 79, Lima, Perú, pp. 99–106, 2013.
- [161] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, and R. N. Muller, “Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications,”

Chem. Rev., vol. 108, no. 6, pp. 2064–2110, 2008.

- [162] A. Durdureanu-angheluta, “Tailored and Functionalized Magnetite Particles for Biomedical and Industrial Applications,” no. figure 1, 2010.
- [163] R. Massart, “Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 17, no. 2, pp. 1247–1248, 1981.
- [164] T. Sugimoto, “Formation of modoispersed nano- and micro-particles controlled in size, shape, and internal structure,” *Chem. Eng. Technol.*, vol. 26, no. 3, pp. 313–321, 2003.
- [165] D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V. Kao, J. Kehr, B. Bjelke, and M. Muhammed, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for bio-medical applications,” *Scr. Mater.*, vol. 44, no. 8–9, p. Kim2001, 2001.
- [166] Malvern Instruments, “Dynamic Light Scattering: An Introduction in 30 Minutes,” <http://www.malvern.com/en/products/technology/dynamic-light-scattering/>, pp. 1–8, 2000.
- [167] Q. Guo, *Polymer Morphology: Principles, Characterization, and Processing*. Wiley, 2016.
- [168] J. D. Menczel, H. E. Bair, M. Reading, L. Judovits, R. B. Prime, and S. Swier, *Thermal analysis of Polymers: Fundamentals and Applications*. Wiley, 2009.
- [169] W. F. Pickering, *Química analítica moderna*. Reverté, 1980.
- [170] J. D. Menczel, H. E. Bair, M. Reading, L. Judovits, R. B. Prime, and S. Swier, *Thermal analysis of Polymers: Fundamentals and Applications*. Wiley, 2009.
- [171] W. D. Brandon, David Kaplan, *Microstructural Characterization of Materials*. 2008.
- [172] V. R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, and A. Trehan, “Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview,” *Int. J. Pharm.*, vol. 278, no. 1, pp. 1–23, Jun. 2004.

- [173] F. Burbank, P. Lubock, M. Jones, and N. Forcier, "Marcador del lugar de la biopsia y aparato para aplicarlo.," 2005.
- [174] Z. G. M. Lacava, R. B. Azevedo, E. V Martins, L. M. Lacava, M. L. L. Freitas, V. A. P. Garcia, C. A. Rébula, A. P. C. Lemos, M. H. Sousa, F. A. Tourinho, M. F. Da Silva, and P. C. Morais, "Biological effects of magnetic fluids: toxicity studies," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 201, no. 1–3, pp. 431–434, 1999.
- [175] L. M. Lacava, V. A. P. Garcia, S. Kückelhaus, R. B. Azevedo, N. Sadeghiani, N. Buske, P. C. Morais, and Z. G. M. Lacava, "Long-term retention of dextran-coated magnetite nanoparticles in the liver and spleen," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 272–276, P, pp. 2434–2435, 2004.
- [176] D. Rasselet, A. Ruellan, A. Guinault, G. Miquelard-Garnier, C. Sollogoub, and B. Fayolle, "Oxidative degradation of polylactide (PLA) and its effects on physical and mechanical properties," *Eur. Polym. J.*, vol. 50, no. 1, pp. 109–116, 2014.

10. Anexo

Anexo 10.1 Carta de aprobación del proyecto por el Comité de Investigación y Bioética de la Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, campus Querétaro.



REGISTRO: CSUVM I 2016-002

Dra. Martha Cruz Soto
Escuela de Ciencias de la Salud
Campus Querétaro

La presente es para informarle que su Línea de Investigación "**Desarrollo de un material compuesto biocompatible y bioabsorbible para ser usado como marcador de biopsia mamaria**", el cual realiza en colaboración con el Dr. Ángel Luis Rodríguez, el Dr. Ángel Ramón Hernández y la Dra. Miriam Estévez del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM, ha sido **aprobado** por el Comité de Investigación y Bioética de la Escuela de Ciencias de la Salud, Campus Querétaro.

Le deseamos el mayor de los éxitos en su proyecto y que esto reditué en la formación de nuestros estudiantes y en el desarrollo de nuestra Universidad.

Atentamente

Santiago de Querétaro, Qro. 18 de noviembre del 2016
"Por siempre responsable de lo que se ha cultivado"


M en C Héctor Arturo Hurtazo Oliva
Secretario Técnico
Comité de Investigación
Escuela de Ciencias de la Salud

Campus Querétaro
Blvd. Villas del Mesón No. 1000,
Col. Provincia Jurquilla,
C.P. 76230, Querétaro, Querétaro.
Tel.: (01 442) 211 1900
Tel. directo: 211 1969
www.queretarc.uvmnet.edu

ccp Comité de Investigación Escuela de Ciencias de la Salud