



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

**DESARROLLO DE UN GEL CON PROPIEDADES ÓPTICAS DE FILTRADO EN LA REGIÓN DEL
IR MEDIO Y SU USO EN LA TERMOGRAFÍA CLÍNICA DE LA GLÁNDULA MAMARIA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIA E
INGENIERÍA DE MATERIALES**

PRESENTA:

RICARDO ENRIQUE PADILLA HERNÁNDEZ

COMITÉ TUTORAL

Miembro principal:

DR. RAMIRO PÉREZ CAMPOS

Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM

Segundo miembro del comité:

DRA. MARTHA ELENA CRUZ SOTO

Universidad del Valle de México

Tercer miembro del comité:

DR. ÁNGEL LUIS RODRÍGUEZ MORALES

Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM

Juriquilla, Querétaro, México. Marzo 2018



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.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados de este trabajo no habrían sido posibles sin la participación de los miembros del comité y el apoyo recibido de investigadores del CFATA y otras instituciones académicas y de investigación. Agradezco a la Dra. Miriam Rocío Estévez González, al Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales, a la Dra. Martha Elena Cruz Soto, al Dr. Ramiro Pérez Campos por llevar a cabo la supervisión del proyecto aportando un conocimiento conjunto en distintas disciplinas, así como al Dr. Rodrigo Alonso Esparza Muñoz y al Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez por su apreciada participación que hacen de este un trabajo más completo. También agradezco el apoyo brindado al personal administrativo de quienes siempre recibí trato amable, con un especial agradecimiento a la Lic. Concepción Arellano Andrade quien siempre ha brindado una ayuda eficaz tanto a mi como a todos mis colegas y amigos de quien tengo una opinión suya.

Quiero agradecer a las personas que estuvieron junto a mi como apoyo moral y profesional, con quienes he compartido muy buenos y constructivos momentos: mis amigos. Agradezco a ellos su por estar en los buenos momentos, y más por haberse quedado en los malos. Quiero agradecer especialmente a Carlos Enrique, América, Ricardo y David, colegas y amigos cercanos con quienes tuve la oportunidad de convivir y la fortuna de conocer.

Por último, agradezco a mi familia, pero sobre todo a mi madre, Ma. Rita Hernández V., quien fue y ha sido el apoyo más grande que he tenido hasta el momento, por quien soy la persona que conocen hoy en día, por dar todo de sí de manera incondicional y siempre creer en mí, que sin ella no podría haber llegado hasta esta etapa de mi vida.

CONTENIDO

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

INTRODUCCIÓN

1. TEJIDO MAMARIO.....	1
1.1. Anatomía y fisiología del tejido mamario.....	1
1.2. Anatomía	1
1.3. Desarrollo	3
1.4. Funcionalidad	3
1.5. Sistema vascular y linfático	4
2. CÁNCER DE MAMA	5
2.1. Epidemiología	5
2.2. Factores de riesgo y causas.....	7
2.3. Clasificación	7
2.3.1. Clasificación TNM	7
2.3.2. Carcinoma in situ.....	10
2.3.2.1. Carcinoma invasivo in situ (CIIS).....	11
2.3.2.2. Carcinoma lobular in situ (CLIS).....	11
2.3.3. Carcinoma invasivo.....	12
2.3.3.1. Carcinoma ductal invasivo	12
2.3.3.2. Carcinoma lobular invasivo	12
2.3.4. Otros tipos de cáncer.....	14
2.4. Metástasis	14
2.5. Factores de alteración de la temperatura en neoplasias malignas	15
2.5.1. Alteraciones de la vascularización.....	15

2.5.2. Alteraciones del metabolismo	16
2.5.3. Respuesta inflamatoria.....	17
3. ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA.....	18
3.1. Mamografía	18
3.2. Tomografía por emisión de positrones	18
3.3. Imagenología por Resonancia Magnética Nuclear	19
3.4. Ultrasonido	19
3.5. Termografía	20
4. TERMOGRAFÍA.....	20
4.1. Radiación electromagnética	20
4.2. Radiación infrarroja.....	21
4.3. Radiación de cuerpo negro	22
4.4. Emisividad	23
4.5. Imágenes termográficas	23
4.6. Termografía clínica.....	24
4.6.1. Antecedentes	24
4.6.2. Ventajas y desventajas	25
4.7. Agentes de contraste	26
4.8. Parámetros y errores de medición	27
4.8.1. Equipo y manejo por el usuario.....	27
4.8.2. Muestra	28
4.8.3. Clínicos.....	28
4.8.4. Ambientales	28
5. Hidrogeles y alcogeles.....	29
5.1. Aplicaciones	29
6. Agente de contraste.....	31
6.1. Definición	31
6.2. Propiedades importantes del agente de contraste para termografía	32
6.2.1. Absorción óptica selectiva	32

6.2.2. Comportamiento térmico	33
6.2.3. Evaporación de líquidos.....	33
7. METODOLOGÍA.....	34
7.1. Determinación del máximo de la intensidad de emisión del cuerpo humano.	34
7.2. Selección de los componentes para el desarrollo del gel polimérico	35
7.3. Elaboración del hidrogel.....	36
7.4. Caracterización y pruebas experimentales.....	37
7.4.1. FT-IR-ATR	37
7.4.2. Velocidades de evaporación	37
7.4.3. Caracterización por TGA/DSC.....	38
7.4.4. Evaluación <i>in vitro</i>	38
7.4.5. Evaluación aplicación tópica <i>in vivo</i>	44
7.4.6. Estudio de imágenes digitales	45
8. RESULTADOS	46
8.1. Elaboración de geles.....	46
8.2. FT-IR-ATR.....	46
8.3. Velocidades de evaporación	51
8.4. Caracterización por TGA/DSC	53
8.5. Evaluación <i>in vitro</i>	56
8.6. Evaluación de aplicación tópica <i>in vivo</i>	60
8.7. Análisis por histograma de conteo de intensidades.....	72
9. CONCLUSIONES.....	75

BIBLIOGRAFÍA

GLOSARIO

ANEXOS

OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar un gel con propiedades ópticas de filtrado en la región del IR medio, para mejorar el contraste de imágenes termográficas, ayudando en el análisis paraclínico de lesiones en glándula mamaria.

Objetivos específicos

- Desarrollar un material de matriz polimérica que permita mejorar el contraste de imágenes termográficas en la región del IR medio.
- Caracterizar las propiedades físico-químicas del material compuesto obtenido.
- Probar y evaluar por termografía el efecto del gel sobre la transmitancia de radiación IR *in vitro* e *in vivo*.

HIPÓTESIS

La aplicación tópica de un gel compuesto hecho a base de carboximetilcelulosa (CMC) y otros componentes sobre tejido mamario mejorará el contraste en imágenes termográficas por filtración de radiación térmica del infrarrojo medio y mitigación térmica de zonas térmicas con vascularización de diámetros pequeños.

INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 1.38 millones de nuevos casos de cáncer de mama son detectados cada año a nivel mundial, mientras que 458 mil personas mueren a causa de este padecimiento. De acuerdo con los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México en 2013, el cáncer de mama es la cuarta causa de muerte en la población por neoplasias malignas, representando el 7.7% de estas. Dicho padecimiento afecta principalmente a mujeres colocándolo como la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas mayores a 20 años, cerca del 14.8% de las muertes por neoplasia maligna.

El cáncer de mama es de origen multifactorial, lo que significa que puede presentarse por muy diversos factores, como pueden ser la dieta alimenticia, niveles de estrógeno en sangre, obesidad, consumo de drogas, herencia, mutaciones genéticas, entre otros. Es por ello que no es posible predecir la manifestación de una lesión por neoplasia maligna mediante una causa única, por lo cual es necesario recurrir al estudio mediante técnicas diagnósticas que permitan detectar la presencia de la lesión en etapas tempranas. Esto con la finalidad de tomar las medidas de prevención pertinentes que mejore la calidad de vida del paciente.

De acuerdo con la OMS, el diagnóstico en etapas tempranas sigue siendo un factor crucial para el control del cáncer de mama. La técnica imagenológica más ampliamente aceptada es la mamografía, sin embargo, las estrategias de detección precoz en países menos desarrollados y para personas de bajos recursos son el conocimiento de los primeros signos y síntomas, así como el cribado basado en la exploración clínica de las mamas en zonas de demostración. Sin embargo, en esta población el diagnóstico de la lesión se obtiene generalmente en etapas avanzadas de la lesión.

La termografía como herramienta auxiliar de diagnóstico de lesiones en tejido mamario ya ha sido utilizada anteriormente y en diferentes países, tanto de primer mundo como subdesarrollados, presentando mayor aceptación en la comunidad médica y científica. Sin embargo, no se ha logrado igualar o superar su importancia frente a estudios como la

mastografía debido a su difícil interpretación y baja calidad de imagen frente a otras técnicas.

El uso de la termografía clínica como herramienta auxiliar de diagnóstico y el mejoramiento de la calidad de las imágenes termográficas mediante agentes de contraste permitiría realizar estudios preventivos y de monitoreo de la enfermedad con costos de operación menores en relación a otras técnicas auxiliares de diagnóstico, compitiendo en calidad de resultados y mostrando información adicional que no podría obtenerse mediante otros medios, como se describe en la sección de ventajas de la termografía. Además, esta técnica presenta la ventaja de ser de fácil manejo, de rápida obtención de imágenes de las zonas de estudio, y de ser una técnica no invasiva, ya que se basa en la detección de la radiación térmica infrarroja emitida por el cuerpo del paciente.

1. TEJIDO MAMARIO

1.1. Anatomía y fisiología del tejido mamario

La mama es un tejido característico de los mamíferos. En los humanos, éste se encuentra presente en la parte anterior sobre el pecho, el cual tiene un desarrollo completo en la mujer. Es un órgano estructural dinámico que varía en función de la actividad hormonal coherente con la edad, el ciclo menstrual y la etapa reproductiva en la mujer. Su principal función es la producción de leche durante la etapa de lactancia tras el alumbramiento¹.

1.2. Anatomía

La mama (Fig. 1.1), en etapa adulta, consta de 15 a 25 lóbulos irregulares separados por bandas fibrosas de tejido conectivo. De cada lóbulo, se extiende un conducto lactífero que pasa a través del tejido mamario hasta divergir en el pezón como orificios que salen al exterior². Bajo la zona oscura que rodea al pezón (areola) se encuentran localizados los senos lactíferos, que son dilataciones de los conductos lácteos ubicados en la zona terminal de los mismos. Cada conducto se extiende a lo largo del tejido mamario interno con ramificaciones denominadas unidades lobulares de conducto terminal (ULDT). Estas

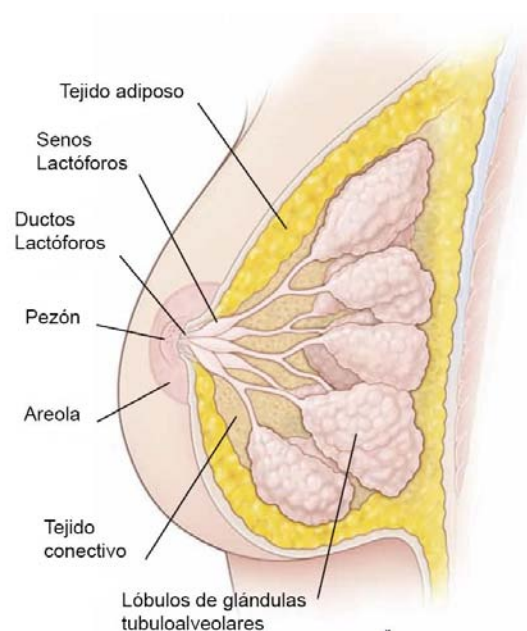


Fig 1.1. Esquema de la estructura interna de la mama¹.

estructuras presentan una morfología similar a los racimos de uva conformado por pequeños alveolos que forman un lóbulo. Las ULDT se encuentran presentes en la glándula inactiva y son conocidos en esta etapa como ductulos terminales, debido a que aún no han alcanzado la máxima funcionalidad como lóbulos secretores de leche. Sin embargo, los lóbulos terminan de madurar durante la etapa de la lactancia, tras el alumbramiento, en la cual se encargan de producir leche gracias a la actividad secretora de las células epiteliales de la glándula mamaria lactante¹.

En el interior de los conductos se muestra a lo largo un cambio gradual del epitelio comenzando con un epitelio escamoso estratificado a dos capas de células cuboidales en los senos lactíferos y terminando con un epitelio columnar o cuboidal simple a lo largo del sistema de conductos. La epidermis del pezón y la areola en la etapa adulta presentan una alta pigmentación en relación a la piel circundante además de un aspecto un poco arrugado. La pigmentación del tejido aumenta durante la pubertad mientras que el pezón se vuelve más prominente. Durante la gestación, el diámetro de la areola aumenta y presenta una pigmentación aún mayor. Está cubierto por epitelio escamoso estratificado queratinizado. Bajo el pezón y la areola se encuentra un conjunto de fibras de musculo liso ordenadas en un arreglo concéntrico y radial en el tejido conectivo y longitudinalmente a lo largo de los conductos lactíferos, los cuales son responsables de la erección del pezón como respuesta a varios estímulos. En el tejido de la mama, además, se compone por un abundante tejido adiposo presente en el tejido conectivo en los espacios interlobulares ¹.

1.3. Desarrollo

Hasta la pubertad, las glándulas mamarias presentan un desarrollo similar tanto en el hombre como en la mujer. Es después de esta etapa que hay una mayor diferenciación en el desarrollo subsecuente entre ambos sexos. En el hombre, el crecimiento es inhibido por la producción de testosterona que actúa sobre las células mesenquimales. Las mamas, en la mujer, se desarrollan por influencia hormonal de estrógenos y progesterona. El estrógeno se encarga de estimular el mayor crecimiento de las células mesenquimales. Durante el desarrollo, las mamas aumentan de tamaño por el crecimiento del tejido

adiposo interlobular. Los conductos galactóforos se extienden y ramifican a través del estroma del tejido conectivo. Durante la adultez se define la conformación estructural del seno. Pero no es hasta el período de gestación en el que las mamas pasan de un estado inactivo a uno activo, durante el cual las mamas alcanzan la completa madurez morfológica y funcional a causa de la actividad hormonal responsable de los estrógenos y la progesterona. Dichas hormonas se producen inicialmente en el cuerpo lúteo tras la gestación, y posteriormente en el interior de la placenta. La prolactina es producida y liberada por la glándula pituitaria, la cual es responsable de estimular la producción de leche tras el alumbramiento¹.

1.4. Funcionalidad

Las células encargadas de la producción de leche en el interior de las glándulas presentan principalmente dos tipos de secreción: merocrina y apocrina. En la secreción merocrina, los componentes proteicos de la leche son sintetizados en el interior de la célula en el retículo endoplásmico rugoso. Posteriormente se liberan en el citoplasma en vesículas y son transportados por el aparato de Golgi hacia la membrana plasmática, donde son liberados por exocitosis hacia el lumen de la glándula. La secreción apocrina aporta principalmente el contenido lipídico de la leche. Previo a la liberación, los lípidos se acumulan en el interior del citoplasma celular hasta formar grandes gotas. Al ser liberadas, las gotas son cubiertas por una fina capa de la membrana citoplasmática y liberadas junto con una cantidad mínima de citoplasma que queda atrapado por la membrana¹.

Durante el período de gestación, la alta producción de estrógenos y progesterona inhiben la actividad lactogénica de la prolactina y la somatomamotropina coriónica humana (SCH), por lo que durante esta etapa no hay una producción de leche. Una vez finalizada la gestación, la producción de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo y la placenta disminuyen considerablemente, permitiendo la producción de la leche. Sin embargo, en la actividad lactante de la mama intervienen otras hormonas, como son la oxitocina, la, glucocorticoides adrenales, y hormonas paratiroides¹.

La acción de amamantar da inicio a estímulos sensoriales que son enviados de los receptores del pezón hasta el hipotálamo. Los impulsos detienen la producción del factor de inhibición de prolactina, comenzando la liberación de la prolactina por la adenohipófisis. Por otra parte, la neurohipófisis responde a los impulsos liberando oxitocina. La oxitocina estimula las células mioepiteliales que rodean la base de células alveolares así como las células en la base de los grandes conductos, causando que se contraigan y expulsen la leche de los alveolos y los conductos. En ausencia de amamantamiento, la secreción de leche cesa, las glándulas mamarias comienzan a sufrir una regresión hasta llegar a formar un tejido inactivo nuevamente¹.

1.5. Sistema vascular y linfático

La circulación sanguínea arterial de las mamas proviene de la arteria torácica interna (antes llamada arteria mamaria interna), que deriva de la arteria subclavia; de la arteria torácica lateral, de la arteria toracoacromial (ambas nacen de la arteria axilar) y de las arterias intercostales posteriores. El drenaje venoso de los senos es realizado principalmente por la vena axilar, aunque también pueden participar las venas torácica interna e intercostales. Tanto los hombres como las mujeres tienen una gran concentración de vasos sanguíneos y nervios en los pezones³. Una extensa red anastomótica se distribuye por toda la superficie de la mama, la cual se encuentra dividida en sistema profundo y superficial. Las venas desembocan en la vena axilar y en la vena mamaria interna. Durante el embarazo y la lactancia se aprecia un aumento de la circulación venosa superficial de la mama; alrededor de la aréola y el pezón se forma un plexo denominado círculo venoso⁴.

La mama tiene una importante red de vasos linfáticos, que adquiere especial importancia en los procesos inflamatorios y neoplásicos. Forman un plexo intersticial alrededor de los conductos lactíferos, que se anastomosan con el plexo linfático submamario y con el plexo linfático cutáneo, especialmente denso. El 75% de los conductos linfáticos desembocan en el grupo pectoral de los ganglios axilares y en el grupo subescapular; el 20% en los ganglios paraesternales, junto a las ramas perforantes de las arterias intercostales; el 5%

restante alcanza a los ganglios intercostales posteriores, ubicados cerca del cuello de las costillas⁴.

2. CÁNCER DE MAMA

El cáncer es un tipo de patología relacionada a la proliferación celular descontrolada de un tejido, en las que se ha observado la interrupción de la fase de apoptosis (o muerte celular auto-programada) en el ciclo celular, causada por una alteración en el material genético². Estas alteraciones son de origen multifactorial, lo que significa que pueden surgir a partir de distintos factores como pueden ser la predisposición genética, el medio ambiente, o las interacciones moleculares entre el material genético y sus derivados, productos de la expresión fenotípica (epigenética).

El cáncer de mama es uno de los más estudiados y con mayor incidencia entre mujeres a nivel mundial en la actualidad. Con base en el origen del carcinoma, puede clasificarse en dos tipos: ductal, el cual se origina en los conductos lácteos; y lobular, que se origina en los lobulillos. El carcinoma ductal constituye entre el 80 y el 90% de los casos de cáncer de mama, mientras que el carcinoma lobular entre el 10 y el 20%.

2.1. Epidemiología

El cáncer se ha posicionado como uno de los padecimientos clínicos de mayor impacto a nivel mundial, mostrándose como un reto científico y social por su amplia distribución endémica, traspasando barreras raciales, culturales, y de posición socioeconómica, e incitando a las comunidades médica y científica a desarrollar nuevas tecnologías que permitan mejorar la calidad de vida las personas, contribuyendo con medidas preventivas, diagnósticas y de tratamiento de los distintos tipos de cáncer⁵. Aun así, no todas estas medidas llegan a la población de bajos recursos, siendo esta la más afectada por la patología.

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial, tanto desarrollados como en desarrollo, que afecta principalmente a mujeres mayores de 25 años de edad, con mayor incidencia en Norteamérica, una incidencia media en

Sudamérica y Europa del este, y baja en el continente asiático⁶. El riesgo de desarrollar cáncer durante la vida de la mujer es de 0.048 (1 de cada 21) en países desarrollados y de 0.018 (1 de cada 58) en países en desarrollo². De acuerdo a los datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estiman alrededor de 1.67 millones de nuevos casos detectados en el año 2012 a nivel mundial (25% de todos los tipos de cáncer), y 522,000 muertes de mujeres sólo en el año 2011 en todo el mundo, posicionándolo como la quinta causa de muerte por cáncer en toda la población⁷.

De acuerdo a los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México es una de las principales causas de morbilidad hospitalaria por neoplasias malignas entre mujeres mayores a 20 años para el 2013, con alrededor del 18.7% de los tipos de neoplasia detectados. Es, además, la cuarta causa de mortalidad por neoplasias en la población mexicana en general (7.7%), así como la segunda causa en mujeres mexicanas (14.8%)⁸.

El cáncer de mama se manifiesta en dos tipos de carcinoma: *in situ* e invasores. Los carcinomas *in situ* son aquellos que se encuentran de manera localizada en una zona específica del tejido mamario, mientras que los invasores son aquellos que se han diseminado en tejidos circundantes⁸. De acuerdo con Sanfilippo y colaboradores, la mayoría de los tumores se localizan en el cuadrante superior externo de la mama, que al diseminarse, las células cancerosas llegan a migrar primeramente hacia los nódulos linfáticos de esa zona⁹.

2.2. Factores de riesgo y causas

El cáncer es un tipo de padecimiento multifactorial, lo que significa que existe una gran variedad de factores que predisponen a una persona para desarrollarlo. La gran mayoría de los tipos de cáncer no tienen más factores de riesgo identificados que la edad y el género. Sin embargo, existen otros factores como son los antecedentes familiares, la predisposición genética, aparición temprana de la menarquía y retardada de la menopausia, y la densidad del tejido mamario. Se ha observado también que existen factores externos asociados con la calidad de vida que se relacionan con un aumento en la

predisposición de padecer cáncer. Algunos de ellos son la obesidad, terapias hormonales, consumo de alcohol, e inactividad física².

2.3. Clasificación

2.3.1. Clasificación TNM

Uno de los tipos de clasificación más empleados comúnmente es el sistema TNM para determinar la etapa en el cual se encuentra el cáncer de mama, el cual regulado por el Comité conjunto americano del cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés). Es un sistema estandarizado donde cada letra indica el estado en el que se encuentra una característica particular del cáncer en el seno basado en el examen físico, biopsia y exámenes imagenológicos, denominado *estado clínico*, o los resultados de estas pruebas más el resultado de una operación quirúrgica, denominado *estado patológico*. En esta sección se describen los aspectos evaluados correspondientes para cada uno de los tres aspectos de evaluación de cáncer bajo este criterio.

La letra T se evalúa de 0 a 4 y representa el tamaño del tumor así como el grado de esparcimiento en tejidos adyacentes. En la tabla 3.1 se enlistan los diferentes grados de evaluación del cáncer con base en estas observaciones.

Tabla 3.1. Lista de consideraciones para la evaluación de un tumor con base en la categoría T ⁱ .		
GRADO		CONSIDERACIONES DEL GRADO
TX	No es posible valorar un tumor primario	
T0	Sin evidencia de tumor primario	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (DCIS, LCIS, o enfermedad de Paget del pezón sin masa tumoral asociada)	
T1	Tumores con dimensiones menores a 2 cm	
	T1a	Tumor > 1mm pero ≤ 5 mm

ⁱ Para determinar el tamaño del tumor se considera la medición en su mayor dimensión.

	T1b	Tumor > 5 mm pero <= 10 mm
	T1c	Tumor > 10 mm pero <= 20 mm
T2	Tumor mayor a 2 cm y menor a 5 cm	
T3	Tumor mayor a 5 cm	
T4	Tumor de cualquier tamaño con una extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)**	
	T4a	Extensión a la caja torácica, no sólo incluye adhesión/invasión del músculo pectoral
	T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo peau d'orange) de la piel, el cual no cumple el criterio para el carcinoma inflamatorio
	T4c	Tanto T4a como T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio

La letra N se emplea para indicar si el cáncer se ha diseminado hasta los nódulos linfáticos y a cuántos de éstos ha afectado. Dependiendo del grado en el que haya ocurrido el padecimiento, se evalúa en una escala de 0 a 4 (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Lista de consideraciones para la evaluación de un tumor con base en la categoría N.		
GRADO		CONSIDERACIONES DEL GRADO
NX		No puede valorarse cerca de los nódulos linfáticos regionales (por ejemplo, aquellos previamente removidos)
N0	Sin metástasis en nódulos linfáticos regionales	
N1	Metástasis de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales movibles nivel I, II	
	N1a	Metástasis en un grupo de 1 a 3 nódulos linfáticos, con al menos una

** La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

		metástasis mayor a 2 mm
	N1b	Metástasis en nódulos mamarios internos con micro o macrometástasis detectada mediante biopsia de nódulo linfático centinela pero sin detección clínica
	N1c	Metástasis en un grupo de 1 a 3 nódulos linfáticos axilares en nódulos linfáticos mamarios internos con micro o macrometástasis detectada mediante biopsia de nódulo linfático centinela pero sin detección clínica
N2		Metástasis en ganglios linfáticos fijos o compactados clínicamente en el nivel ipsilateral I, II; o nódulos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de evidencia clínica de metástasis en los nódulos linfáticos axilares
	N2a	Metástasis en nódulos linfáticos axilares a nivel ipsilateral I, II fijos uno a otro (aglomerados) o a otras estructuras
	N2b	Metástasis únicamente en nódulos mamarios internos ipsilaterales detectadas clínicamente y en ausencia de metástasis de nódulos linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes
N3		Metástasis en los nódulos linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) involucrando o no a los nódulos linfáticos axilares de nivel I, II; o nódulos linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados con metástasis en los nódulos linfáticos axilares clínicamente evidente de nivel I, II; o metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsilaterales involucrando o no nódulos linfáticos mamarios internos o axilares
	N3a	Metástasis en los nódulos linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
	N3b	Metástasis en los nódulos linfáticos mamarios internos ipsilaterales y nódulos linfáticos axilares
	N3c	Metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Por último, el la M corresponde a la evaluación del grado de metástasis (diseminación del cáncer a órganos distantes del origen). Éste se evalúa en una escala de 0 a 1, dependiendo de si se ha demostrado o no la metástasis (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Lista de consideraciones para la evaluación de un tumor con base en la categoría M.	
GRADO	CONSIDERACIONES DEL GRADO
NX	No puede valorarse cerca de los nódulos linfáticos regionales (por ejemplo, aquellos previamente removidos)
N0	Sin metástasis en nódulos linfáticos regionales
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante, pero con depósitos de células tumorales detectadas molecular o microscópicamente en el torrente sanguíneo, médula ósea, o en otro tejido nodal no regional no mayor a 0.2 mm en un paciente sin signos o síntomas de signos o metástasis
M1	Metástasis distante detectable determinada por medios clínicos o radiográficos clásicos y/o con un tamaño mayor a 0.2 mm probado histológicamente

2.3.2. Carcinoma *in situ*

El término “*in situ*” se refiere a que el cáncer se encuentra en su “lugar original”. Este tipo de cáncer se desarrolla en una zona del tejido y crece sin diseminarse a otros. Se da origen a partir de una proliferación descontrolada de células epiteliales ubicadas en el sistema ductulo-lobular de la mama que mediante microscopía óptica no se observa evidencia de una infiltración en la membrana basal que invada al estroma adyacente. El cáncer *in situ* puede dividirse en dos tipos principales, que son el lobular y el ductal, dependiendo la zona de origen de cada uno.

2.3.2.1. Carcinoma invasivo *in situ* (CIIS)

La neoplasia lobular intraepitelial clínicamente imperceptible y asintomático, y suele aparecer durante el período perimenopáusico. Se encuentra ubicado dentro de la unidad ductulo-lobular. Generalmente se encuentra notablemente dilatada debido a la proliferación de células monomórficas, cerrando el lumen de la sección afectada¹⁰. No suele presentar ni microcalcificaciones ni necrosis. Está asociado con un incremento en el riesgo de padecer algún otro tipo de cáncer invasivo en cualquiera de ambos senos. Suele detectarse accidentalmente por biopsias realizadas para estudiar alguna otra lesión¹¹.

2.3.2.2. Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Es un grupo heterogéneo de lesiones pre-malignas que son usualmente asintomáticas e impalpables, pero pueden ser detectadas por mamografías debido a que presentan microcalcificaciones¹². El CLIS puede clasificarse a su vez en tres subgrupos de acuerdo con la diferenciación citonuclear y arquitectónica: pobremente diferenciado, medianamente diferenciado y bien diferenciado¹¹.

El CLIS pobremente diferenciado se caracteriza por mostrar un notable pleomorfismo en los núcleos celulares y evidentes necrosis y autofagocitosis celular individual. Este subtipo tiene el mayor riesgo de presentar una invasión en el estroma. El medianamente diferenciado se compone por células que muestran algo de pleomorfismo, pero no tan marcado como en el caso anterior. Presentan en todo caso una cierta diferenciación estructural celular, mientras que la necrosis y la calcificación es variable. Por último, la bien diferenciada consta de células con núcleos monomórficos. La diferenciación estructural es muy pronunciada, con ausencia de necrosis¹¹.

2.3.3. Carcinoma invasivo

El cáncer invasivo, como su nombre lo indica, es aquel que se disemina e invade otros tejidos además de la zona que dio origen a la neoplasia. Puede llegar a invadir desde tejidos circundantes hasta otras partes del cuerpo distantes del tejido mamario².

2.3.3.1. Carcinoma ductal invasivo

El tipo de cáncer más común es el cáncer ductal invasivo, el cual, como su nombre lo indica, tiene origen en las células de los conductos lactíferos y se disemina afectando a otros tejidos. Tiene una incidencia de hasta el 75% de los tipos de cáncer invasivos. Estos tipos de tumores no presentan características macroscópicas particulares. Pueden presentar una configuración morfológica muy variable, que puede ser con forma de estrella, de nódulo o irregular. Las células, por lo general, se hallan dispuestas a manera de cuerdas, agrupadas, o en trabéculas, pero predominantemente con un patrón invasivo sólido con una diferenciación glandular ocasional. Las células tumorales presentan una apariencia variable, a menudo con citoplasma abundante y eosinofílico.

2.3.3.2. Carcinoma lobular invasivo

El cáncer lobular invasivo representa alrededor del 5-15% de los tumores de seno invasivos. En conjunto, “carcinoma lobular invasivo” hace referencia al cáncer que ha atravesado la pared del lobulillo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Con el paso del tiempo, un carcinoma lobular invasivo puede propagarse hacia los ganglios linfáticos y posiblemente otras zonas del cuerpo. Si bien los carcinomas lobulares invasivos pueden afectar a mujeres de cualquier edad, son más comunes en mujeres mayores. Según la Sociedad Americana del Cáncer, aproximadamente dos tercios de las mujeres que son diagnosticadas con cáncer de mama invasivo tienen 55 años o más. Los CLI tienden a aparecer en edades más avanzadas que los carcinomas ductales invasivos: alrededor de los 60 años frente a los 55 a 60 años, respectivamente.

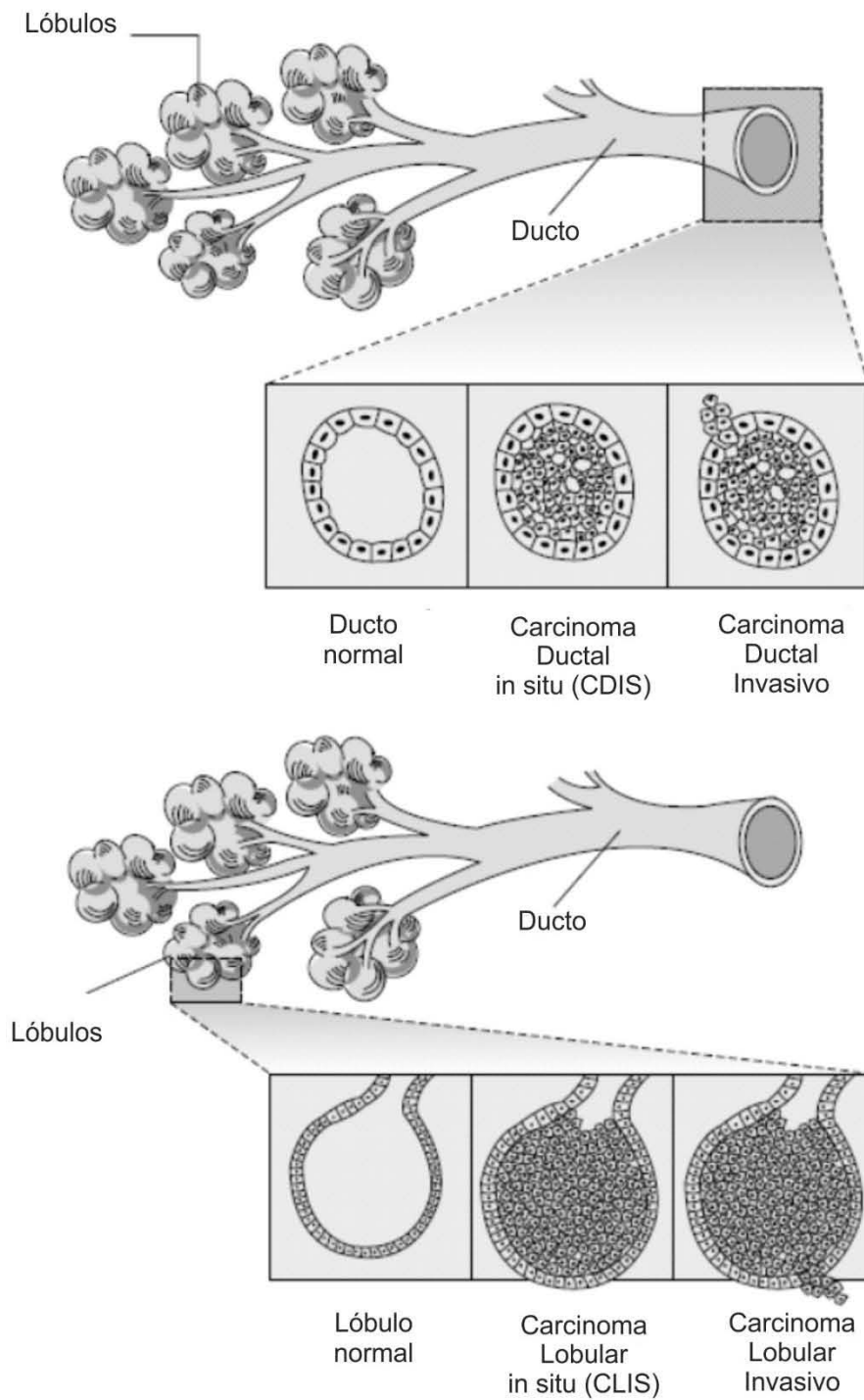


Fig 2.1. Representación esquemática del a) carcinoma ductal y b) carcinoma lobular de la mama. FUENTE: Adaptado de Love (1995, p. 220)¹³.

2.3.4. Otros tipos de cáncer

Existen otros tipos de cáncer menos comunes que tienen origen en otros tejidos de la mama. El cáncer que se forma en el tejido conectivo es denominado sarcoma, con una incidencia menor al 5% de todos los tipos de sarcomas, y menor al 1% de todos los tipos de cáncer de mama¹⁴.

También está el cáncer de seno inflamatorio, que es una enfermedad muy rara y agresiva en la cual las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos en la piel del seno. Este tipo de cáncer es llamado "inflamatorio" debido a que el seno a menudo se muestra hinchado y rojo, o inflamado. Este tipo de cáncer de seno es raro, abarcando entre 1 y 5% de todos los cánceres de los registrados en los estados unidos. La mayoría de los cánceres de seno inflamatorio son carcinomas invasivos ductales, lo cual significa que se desarrollan a partir de células presentes en el interior de los ductos lácteos del seno y se esparcen más allá de los ductos. Los síntomas son la inflamación (edema) y el enrojecimiento (eritema), con cambio en coloración y textura del seno, aumento del tamaño del seno, sensación de pesadez, ardor o dolor al palparse el seno y pezón invertido. Es importante indicar que estos síntomas pueden ser signos también de otras enfermedades o padecimientos, tal como una infección, o tal vez otro tipo de cáncer de seno que ha avanzado localmente. Por esta razón, con frecuencia se retarda el diagnóstico de la enfermedad de las mujeres con cáncer inflamatorio de seno¹⁵.

El carcinoma metaplásico es otro tipo de cáncer cuya incidencia es de menos del 1% de todos carcinomas invasivos. Se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias generalmente caracterizado por una adición de adenocarcinoma con áreas dominantes de células fusiformes, y diferenciación escamosa y/o mesenquimal. Existen dos formas: puramente epitelial y mezclada epitelial/mesenquimal. Los receptores estrógeno y progesterona son siempre negativos¹¹.

2.4. Metástasis

La metástasis ocurre por diseminación de células cancerosas propias de una neoplasia ubicada en algún órgano que pueden invadir otros tejidos. Este fenómeno ocurre cuando

algunas células cancerosas se desprenden de un tumor primario originado en algún tejido específico, diseminándose a lo largo de todo el sistema con ayuda de los sistemas linfático o sanguíneo. De esta manera, si las células tumorales una neoplasia maligna que se formó originalmente a partir de un tejido mamario, éstas son diseminadas en el organismo hasta alojarse en otro órgano (por ejemplo el pulmón), donde comenzará el crecimiento de un nuevo tumor cuyas células serán propiamente del tejido mamario, y no del tejido de huésped¹⁶.

Algunas teorías sobre el desarrollo de metástasis han sido basadas tradicionalmente en conceptos de dinámica poblacional. En 1889, el cirujano Stephen Paget (1855-1926) describió predisposición de varios tipos de cáncer a formar metástasis en diversos órganos. Postuló que “la distribución del crecimiento secundario no es producto de la casualidad” y propuso que los patrones de crecimiento fueron debidos a la dependencia de las “semillas” (las células cancerígenas) al “suelo adecuado” (el órgano afectado por metástasis). Esta noción fue puesta en duda por el patólogo Americano James Ewing (1866-1943), quien sugirió que los patrones circulatorios entre un tumor primario, un tumor primario y órganos secundarios específicos. Sin embargo, Leonard Weiss realizó un experimento para demostrar que el número de metástasis en determinados órganos no sólo depende de los patrones de flujo sanguíneo, sino también de las características intrínsecas de las células tumorales¹⁷.

2.5. Factores de alteración de la temperatura en neoplasias malignas

Como se ha descrito anteriormente, el cáncer puede manifestarse de distintas maneras, Dependiendo de la naturaleza del cáncer, las neoplasias malignas pueden alterar la temperatura de los tejidos circundantes o los patrones de distribución (por ejemplo, un cambio en la distribución del sistema vascular de la zona causada por la formación de nuevos vasos sanguíneos, o el requerimiento de mayor suministro de sangre por la neoplasia) que pueden ser analizados y relacionados a algún cambio fisiológico en un tejido. A continuación se explican a mayor detalle algunos de los factores que contribuyen en mayor medida con éste fenómeno.

2.5.1. Alteraciones de la vascularización

La angiogénesis es un fenómeno tisular de formación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido. Desde hace más de un siglo, se ha observado una relación entre el cáncer y alteraciones en los vasos sanguíneos. A la fecha se han enfocado al estudio de la estructura angiogénica de los tumores, patrones asociados a tumores, efectos de la radiación sobre vascularidad tumoral, alteraciones en el flujo sanguíneo tumoral e incremento en la vascularidad de las capas periféricas de los tumores¹⁸.

Con el fin de analizar la actividad angiogénica de los tumores, se han reportado en algunos artículos la evaluación experimental del trasplante de un tumor a una cavidad transparente en ratones o conejos. Algunos de los estudios afirmaron haber observado un sangrado excesivo de estos tumores así como venas serpenteantes en la superficie de los tumores¹⁹.

El cuerpo aprovecha el flujo sanguíneo para regular la temperatura corporal con ayuda del sistema vascular, además del transporte de nutrientes, células y residuos. Debido a ello, la vascularidad de los tejidos se encuentra asociada con la temperatura. La angiogénesis, al alterar la vascularidad, cambia también la proporción del suministro de sangre en el tejido. Es por esto que una alteración en suministro de sangre sobre un tejido puede verse reflejado en un cambio en la temperatura de la zona implicada. Por ejemplo, se ha observado que en senos que presentan algún tipo de tumoración existe una sobreproducción de óxido nítrico, un agente responsable de la angiogénesis, además de ser el principal contribuidor en el proceso de vasodilatación por angiogénesis^{20,21}. La nueva vascularización incrementa el flujo sanguíneo contribuyendo a un aumento en el flujo de calor alrededor del tumor, el cual puede ser observado y estudiado mediante termografía, principalmente en aquellos tumores ubicados cerca de la superficie de la mama²².

2.5.2. Alteraciones del metabolismo

Actualmente, el entendimiento de la actividad metabólica a nivel celular es de gran importancia para el desarrollo de estrategias de detección, monitoreo y tratamiento de neoplasias malignas y lesiones en el cuerpo humano. Es por ello que han surgido técnicas

imagenológicas capaces de monitorear la actividad metabólica, dependiendo la estrategia empleada en el protocolo analítico. En el caso de la termografía clínica, la contribución del metabolismo en la temperatura de los tejidos afectados por algún desorden metabólico propicia a un incremento en la intensidad de la señal medible. Se sabe que la regulación de la temperatura corporal se debe a la generación de calor en el organismo por la actividad metabólica, así como a la contracción muscular y a su distribución en todo el cuerpo por medio de la sangre como medio de transporte²³.

Estudios por termografía han demostrado que existe una correlación entre la temperatura y el metabolismo celular. Por ejemplo, Costello y colaboradores estudiaron el efecto de la crioterapia sobre el organismo, en donde mencionan que existe una relación entre el cambio de la temperatura y la actividad metabólica²⁴. El metabolismo, además, llega a diferir entre un individuo y otro, lo que le da un carácter variable que puede asociarse a factores tales como el estado de ánimo, rasgos étnico-raciales, estado general de salud, actividad física, entre otros.

Las neoplasias malignas presentan una actividad metabólica distinta al tejido sano, cuya alteración de la actividad metabólica se ve reflejada en un cambio en la temperatura del tejido neoplásico. Aspectos como la respiración celular se ven afectadas o el metabolismo la asimilación de la glucosa²⁵²⁶. Con base en esto se han desarrollado varios estudios en los cuales se determina el intercambio energético y la bioquímica a nivel celular, procesos como el consumo de oxígeno, la producción de ATP oxidativo y glicolítico o la producción de lactato, por mencionar algunos ejemplos²⁶. También se ha observado una relación en el crecimiento y desarrollo del cáncer sobre el ambiente interno en el tumor, el cual puede tener un impacto en el consumo de algunos nutrientes que a su vez influye sobre de la actividad metabólica del tumor.

2.5.3. Respuesta inflamatoria

La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. La inflamación es,

normalmente, una respuesta reparadora, un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis, arteriosclerosis o incluso cáncer²⁷. Debido a que suele presentarse acompañada de un cambio en la temperatura de los tejidos afectados, la inflamación puede ser detectada mediante el uso de la cámara infrarroja. Sin embargo, es imprescindible descartar otras causas o, según sea el caso, a la neoplasia en sí.

3. ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA

3.1. Mamografía

La técnica de mamografía de rayos x convencional permite obtener imágenes del tejido mamario con dosis de radiación significativamente bajas. La técnica consiste en colocar los pechos de la mujer en una placa donde son comprimidos por una plancha para facilitar la visualización de la imagen capturada. Una vez hecho esta, se procede a la captura de la imagen mediante la detección de rayos x que atraviesan el tejido mamario. Sin embargo, esta técnica no es recomendable en mujeres menores.

3.2. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), es una técnica imagenológica utilizada ampliamente en medicina para la observación de la actividad metabólica y el flujo sanguíneo a nivel sistémico. El PET se basa en la detección de un par de fotones de alta energía (Aproximadamente 511 KeV) emitidos simultáneamente tras un proceso de aniquilación entre un electrón del medio y un positrón emitido por el decaimiento de un radioisótopo²⁸. Es capaz de brindar imágenes tridimensionales del objeto de estudio, lo que la convierte en una técnica ideal para ubicar lesiones que pueden quedar ocultas en otros estudios imagenológicos con imágenes bidimensionales²⁹. El uso del PET requiere de la administración vía intravenosa de un radiofármaco que actúa como marcador. Generalmente son moléculas biológicamente activas a las cuales se les ha incorporado el radioisótopo como trazador. Uno de los radiofármacos más utilizados es la 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucosa, cuyo tiempo de espera para asegurar que se haya

concentrado en los sitios de interés es de aproximadamente una hora tras la administración vía intravenosa. Ésta molécula es empleada debido a la incremento en captación y retención celular por el aumento en el consumo de glucosa en tejido tumoral³⁰.

3.3. Imagenología por Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica imagenológica ampliamente utilizada cuyo funcionamiento se basa en los principios físicos de fenómenos cuánticos de momento angular o spin de los núcleos atómicos. Dado que los protones presentes en el núcleo atómico presentan un momento angular, actúan como si se tratara un movimiento rotativo. Al comportarse como una partícula con masa en rotación y carga eléctrica, el protón muestra un campo magnético que le permite actuar como un pequeño imán que puede ser afectado por un campo magnético externo. De esta forma, los ejes de rotación de los protones en un sistema molecular se encuentran direccionados de forma aleatoria. Una vez aplicado un campo magnético externo, los ejes tienden a alinearse de manera paralela al campo magnético inducido, que además promueve una precesión de los núcleos atómicos. Dicha precesión ocurre a distintas frecuencias que son proporcionales a la fuerza del campo magnético aplicado y es conocida como la frecuencia de Larmor. Las frecuencias características asociadas con el espín del electrón se emplean en los experimentos de resonancia del espín del electrón, y las asociadas con el espín nuclear en los experimentos de resonancia magnética nuclear³¹.

3.4. Ultrasonido

El ultrasonido, también llamado escaneo ultrasónico o sonografía, es una técnica empleada para obtener imágenes mediante el uso de ondas de sonido que involucra el uso de un transductor (sonda) y un gel colocado sobre la piel que mejora la transmisión de las ondas sonoras entre la sonda y la piel. El transductor se encarga de transmitir ondas sonoras de alta frecuencia al cuerpo, así como de recibir las señales acústicas que son retransmitidas desde el tejido. Durante la examinación el médico puede utilizar técnicas Doppler para evaluar el flujo sanguíneo en algunos tejidos de la mama. En algunos casos

puede brindar información adicional sobre la causa de la aparición de algunas anomalías de seno. También es una técnica empleada en el monitoreo de biopsias de seno.

3.5. Termografía

La termografía clínica es una herramienta que analiza la radiación emitida por un tejido que se procesa en una imagen donde cada pixel corresponde a una temperatura que se correlaciona con la potencia de radiación emitida desde ese punto del tejido en particular. En el siguiente capítulo se describe más detalladamente el funcionamiento de la termografía, así como los parámetros de medición y los principios físicos involucrados.

4. TERMOGRAFÍA

4.1. Radiación electromagnética

La radiación electromagnética es un campo electromagnético variable cuya energía se propaga por el espacio a velocidad constante (velocidad de la luz, c) sin necesidad de un medio material en cantidades discretas de energía. A cada paquete discreto de energía se asocia una partícula denominada fotón. Al ser de naturaleza dual onda-partícula (i.e., muestra un comportamiento tanto corpuscular como ondulatorio), la radiación electromagnética presenta algunas de las propiedades en común con las ondas mecánicas, como son la interferencia constructiva y destructiva. Es por ello que, además de ser cuantizables, pueden diferenciarse por longitud de onda (λ) y frecuencia (ν), cuyas magnitudes están relacionadas entre sí como

$$\nu\lambda = c. (Ec. 1)$$

Dado que la velocidad de la luz es una constante en un medio vacío ($c = 299\,792\,458$ m/s), la longitud de onda depende exclusivamente de la frecuencia, y viceversa.

La radiación electromagnética se caracteriza por poseer una cantidad de energía cuya relación es inversamente proporcional a la longitud de onda, y está definida como

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}, (Ec. 2)$$

donde E es la energía por fotón y $h = 6.626 \times 10^{-34} J \cdot s$ es una constante de proporcionalidad conocida como constante de Plank.

La cantidad de energía propia de una longitud de onda definirá el tipo de interacción que tendrá con la materia, con base en la naturaleza de la misma. Un ejemplo es el caso de la radiación infrarroja, la cual está estrechamente vinculada con las vibraciones moleculares de una sustancia. Con base en ello es posible asociar una longitud de onda característica a un tipo de vibración y a los grados de libertad que posea la molécula en cuestión. La energía puede ser emitida o absorbida siempre y cuando los niveles cuánticos de energía del sistema de interacción sistema lo permitan.

4.2. Radiación infrarroja

La radiación infrarroja fue descubierta por primera vez por el científico F.W. Herschel en un experimento con el cual buscaba determinar la temperatura que alcanzaba un termómetro en función del color de la luz, separando un haz de luz blanca con ayuda de un prisma, y asignando un termómetro a cada color. Con el fin de tener una temperatura de referencia, Herschel colocó un termómetro adicional justo al lado del color rojo donde comenzaba el espectro del arcoíris. Pasado un tiempo se percató de que la temperatura del primer termómetro había cambiado de una forma en la que él no lo esperaba, así que supuso que más allá del espectro de luz visible, se encontraba un espectro de luz invisible que cambiaba de igual manera la temperatura de los objetos, a cuyo espectro llamó *infrarrojo*, que significa “bajo el rojo”. De esta manera, y por accidente, se obtuvo el primer registro histórico del descubrimiento del espectro infrarrojo.

El espectro infrarrojo se puede clasificar en tres *grupos de frecuencias*, dependiendo del rango que englobe (Tabla 4.1): lejano, mediano y cercano. Esta división resulta útil en instrumentación especializada para el estudio de radiación infrarroja, lo cual dependerá de la relevancia de la información que se busque de un objeto de estudio. Algunas de las aplicaciones en las que se requiere hacer distinción entre cada grupo son la

caracterización de materiales por espectroscopías en el área de infrarrojo, para el análisis de modos vibracionales en moléculas; en astrofísica para el diseño de radares y telescopios para la observación de cuerpos celestes y radiaciones; o incluso en electrónica, para la transmisión y recepción de señales con frecuencias ubicadas en el espectro infrarrojo.

Tabla 4.1. Rangos de frecuencia, longitud de onda y número de onda del espectro infrarrojo

Nombre	Rango de Longitud de onda (λ), μm	Rango de frecuencias (ν), Hz	Rango de números de onda ($\tilde{\nu}$), cm^{-1}
Infrarrojo cercano	0.78-2.5	3.85×10^{14} - 1.20×10^{14}	12800-4000
Infrarrojo mediano	2.5-25	1.20×10^{14} - 1.20×10^{13}	4000-400
Infrarrojo lejano	50-1000	1.20×10^{13} - 3.00×10^{11}	400-10

4.3. Radiación de cuerpo negro

Cuando un material es calentado ocurre un fenómeno de emisión de un espectro de radiación electromagnética con una distribución cuasi-continua, cuya potencia neta total dependerá de parámetros como el área superficial del objeto, el tipo de material y la temperatura. Cuando la radiación electromagnética incide sobre un material, ésta puede ser absorbida o reflejada. Un cuerpo negro ideal es aquel que absorbe toda la radiación electromagnética que incide sobre su superficie. De manera complementaria, éste debería tener una emisión ideal correspondiente al modelo planteado por Max Plank, cuya fórmula se describe como

$$u(\nu, T) = \frac{8\pi\nu^2}{c^3} \frac{h\nu}{e^{\frac{h\nu}{kT}} - 1}, \text{ (Ec. 3)}$$

donde u es la densidad de energía emitida por unidad de frecuencia, ν la frecuencia de la onda electromagnética emitida, T es la temperatura a la cual se encuentra el cuerpo

emisor, c es la velocidad de la luz, h la constante de Plank y k la constante de Boltzman. Podemos ver que la ecuación 3 puede ser reescrita en términos de la longitud de onda, λ , como

$$\tilde{u}(\lambda, T) = \frac{8\pi hc}{\lambda^5} \frac{1}{e^{\frac{hc}{\lambda kT}} - 1}, \text{ (Ec. 4).}$$

4.4. Emisividad

Este es un concepto bastante simple de entender, y a la vez uno muy importante a considerar durante la medición de temperaturas de un objeto mediante termografía. La emisividad (o coeficiente de emisividad, ε) no es más que la relación de potencia de emisión entre un cuerpo negro real (I_R) y uno ideal (I_I) (Ec. 5), donde 1 es la máxima emisividad alcanzada correspondiente a la radiación de un cuerpo negro ideal. La importancia de este parámetro radica en que muchos de los dispositivos de detección más utilizados en termografía para detección de radiación térmica (por ejemplo los dispositivos que emplean microbolómetros como detectores) miden la potencia de irradiancia espectral. Por ejemplo, las superficies pulidas de aluminio presenta una emisividad muy por debajo de un cuerpo negro ideal (~ 0.09), mientras que la piel humana tiene una potencia de emisión espectral casi ideal (~ 0.98).

$$\varepsilon = I_R/I_I, \text{ (Ec. 5)}$$

Una vez definido este concepto, se puede extender la ecuación 6 como

$$\tilde{u}(\lambda, T)_R = \varepsilon \frac{8\pi hc}{\lambda^5} \frac{1}{e^{\frac{hc}{\lambda kT}} - 1}, \text{ (Ec. 6)}$$

para describir con mayor precisión la distribución espectral emitida por un cuerpo real ($\tilde{u}(\lambda, T)_R$). De esta manera la potencia de emisión neta de una superficie dependerá de la emisividad del objeto de estudio como una fracción de la distribución ideal.

4.5. Imágenes termográficas

La termografía es una técnica que permite calcular y determinar temperaturas a distancia, con exactitud y sin necesidad de contacto físico con la muestra. Mediante termografía, es posible captar la radiación infrarroja del espectro electromagnético, utilizando cámaras termográficas o de termovisión. Conociendo los datos de las condiciones del entorno (humedad y temperatura del aire, distancia respecto a la superficie de emisión, temperatura reflejada, radiación incidente, entre otros) y de las características de las superficies mismas (objeto de estudio), como la emisividad, material, se puede interpretar la energía radiada como valores de temperaturas.

4.6. Termografía clínica

Durante los últimos años, la termografía se ha convertido en una herramienta útil para el estudio de distintos fenómenos fisiológicos relacionados con la salud humana. La Termografía Clínica se basa en la medición y cuantificación de la temperatura de la superficie de la piel. Esta temperatura depende de la circulación de la sangre en los milímetros más externos situada dentro de la piel. Este flujo de sangre está sujeto a una regulación compleja por el sistema nervioso y factores locales; por lo tanto, es posible "ver" la condición de los órganos internos mediante examen de infrarrojo, lo que permite valorar la posible o probable existencia de procesos patológicos tales como tumores, inflamación, daño o degeneración tisular etc., ya que estos procesos tienen un impacto en la temperatura de la piel mientras tienen lugar. Los procesos subyacentes conducen a reacciones vasculares y nerviosas que se pueden mostrar como diferentes patrones de calor (termogramas) y detectarlos mediante análisis infrarrojo.

4.6.1. Antecedentes

Las primeras pruebas técnicas de termografía en humanos datan de 1957. En los pasos de Hipócrates se confirmó que la temperatura de la piel de un tumor superficial es más alta que la temperatura del tejido que lo rodea, y del mismo modo puede observarse en una variedad de condiciones de salud diferentes. Los primeros estudios se realizaron enfriando en primer lugar áreas diferentes de la piel, para luego tomar continuamente imágenes durante la fase de calentamiento. El enfriamiento se realizaba con agua fría o un

ventilador. Esta técnica de investigación se llama Termografía Dinámica Infrarroja. Se basa en el fenómeno de Raynaud, donde el calentamiento de un área de la piel enfriada previamente para una persona o zona afectada de este síndrome muestra un patrón característico y tiene una duración distinta a la observada en personas sanas. En sus inicios, debido a la baja resolución y sensibilidad a la temperatura de los equipos, y a las limitaciones que esto suponía, era difícil que la Termografía Clínica fuese aceptada por la medicina convencional (medicina basada en la evidencia). Sin embargo, gracias al rápido desarrollo técnico de las cámaras infrarrojas y del software (anatomía), cada vez más clínicos en todo el mundo se están dando cuenta de que el examen mediante infrarrojos es un excelente complemento de las técnicas de detección existentes.

Hay muchas áreas de la medicina y las ciencias de la salud donde la Termografía Clínica puede proporcionar información sobre diagnóstico y pronóstico, en áreas tales como trasplantes, reumatología, dermatología, ortopedia, medicina vascular y cardiología. Estos son algunos ejemplos. También tiene interés para hacer seguimientos en la evolución de tejidos blandos, quemaduras, congelaciones lesiones por hipotermia/hipertermia. En la detección precoz de indicios de cáncer los resultados son también muy interesantes. La Termografía Clínica se utiliza además en el pre-operatorio de trasplantes y cirugía plástica. Mientras tanto, la investigación en diferentes países demuestra que las deficiencias iniciales del procedimiento, especialmente en términos de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de algunos tipos de cáncer, han mejorado significativamente.

Una amplia investigación en la última década ha contribuido a aumentar la conciencia sobre el uso de esta tecnología, tanto en humanos como en animales. Los avances tecnológicos han iniciado una tendencia hacia criterios válidos y confiables para la interpretación de los termogramas clínicos por profesionales de la medicina adecuadamente entrenados, dando lugar a diagnósticos más exactos.

4.6.2. Ventajas y desventajas

La termografía clínica puede presentar ventajas y desventajas en relación a las técnicas convencionales de diagnóstico y monitoreo de lesiones de tejido mamario. A

continuación, se exponen algunas ventajas que presenta la termografía clínica con base en dichas comparaciones.

- Es una técnica que no induce ningún tipo de radiación ionizante de alta energía, ni radionúclidos (o radioisótopos) como otras técnicas (e.g. PET), por lo que no hay riesgo en usarlo en pacientes embarazadas, o en período de lactancia.
- Es una técnica no invasiva. Además, para el caso particular del trabajo estudiado en esta tesis, no se utiliza ningún marcador que requiera un procedimiento invasivo adicional.
- Tiempo de lectura rápido.
- Bajos costos de operación en relación a otras técnicas.
- Posibilidad de monitoreo en tiempo real.
- Comodidad para el paciente durante la captura de imagen.
- Equipo amigable con el usuario.
- Obtención de un mapa de temperaturas de área amplia, a diferencia de termómetros convencionales.

No obstante, a las grandes ventajas que ofrece la termografía para el análisis de temperaturas en el organismo, es importante considerar las limitaciones que presenta para lograr un mayor control de los parámetros de medición y poder así brindar resultados de mayor calidad y fiabilidad.

- Dificultad de observación en tejidos profundos.
- Baja nitidez en tejidos profundos o no superficiales debido a la difusividad del calor y radiación térmica.
- Cambios superficiales instantáneos.
- Presencia de falsos positivos por actividades termogénicas y termorregulatorias propias de tejido sano.

4.7. Agentes de contraste

Las técnicas imagenológicas son muy útiles para identificar estructuras en el organismo, ya sean normales o no. Sin embargo, muchas de ellas requieren de un agente adicional que

permita tener una imagen más clara mediante el uso de un material que resalte algunas zonas determinadas, dependiendo de lo que se desee analizar y con base en los principios de la técnica empleado. Un agente de contraste es un material que cambia, como su nombre lo indica, el contraste de la imagen resaltando zonas específicas que usualmente son de interés para el analista. Por ende, distintas técnicas cuentan con agentes de contraste o marcadores que aumentan o disminuyen la señal que reciben los detectores de los equipos correspondientes a cada técnica.

Debido a que la termografía es una técnica que utiliza la radiación térmica emitida por un objeto a una determinada temperatura, un agente de contraste sería indispensable para resaltar algunas áreas de interés (por ejemplo, las redes vasculares prominentes) mediante el filtrado de frecuencias estratégicas de la radiación infrarroja emitida por el cuerpo humano. De esta manera, el estudio del paso de frecuencias de radiación ubicadas en un rango específico puede asociarse a una alteración presente en tejidos vivos, sin comprometer la integridad de los mismos.

4.8. Parámetros y errores de medición

Para obtener una buena medición y un resultado confiable es necesario y considerar diferentes factores como aquellos inherentes al objeto de estudio, al equipo de medición, al ambiente, entre otros. Para ello se mencionan a continuación algunos de los parámetros más importantes a considerar.

4.8.1. Equipo y manejo por el usuario

El conocimiento y buen manejo del equipo es un factor importante a tomar en cuenta para la obtención de imágenes de calidad. El imprescindible conocer la calidad del equipo, así como las especificaciones con las que opera. Dado que la mayoría de las cámaras de termografía infrarroja miden la potencia mediante el uso de un arreglo de microbolómetros, la distancia de la toma de muestra al objeto de medición es un factor importante a tomar en cuenta durante la medición. Este parámetro dependerá de la manipulación del usuario. También es importante tener un conocimiento previo del

funcionamiento del equipo, como pueden ser el enfoque, almacenamiento de datos, unidades de medición, los parámetros de entrada, y otras condiciones de operación.

4.8.2. Muestra

Considerar la naturaleza de la muestra de análisis resulta más que útil, ya que de esto dependerá la correcta interpretación de los datos recabados durante la medición. Por ejemplo, la emisividad de los distintos materiales, la cual se manifiesta como la potencia de emisión irradiada desde su superficie. De esta manera, si un objeto presenta una emisividad muy baja, la potencia neta de energía irradiada por el objeto será menor que un objeto con una emisividad mucho mayor que se encuentre a la misma temperatura que el primero.

Otro factor cuyas observaciones indican su intervención en la señal térmica del objeto captada mediante esta técnica es el ángulo desde el cual se toma la muestra respecto a la superficie del objeto. La máxima señal captada por la cámara termográfica será alcanzada cuando el detector se encuentre justo enfrente de la superficie que se desea medir, es decir, cuando la perpendicular de la superficie y del detector coincidan entre sí.

4.8.3. Clínicos

El organismo puede presentar diferentes mecanismos que alteran la temperatura de los tejidos del organismo. Una posible solución para una correcta interpretación en este caso es llevar un historial clínico sobre la evolución del mapa térmico corporal para cada individuo en condiciones controladas. Algunos de los factores responsables de la alteración de la temperatura son: cambios hormonales, infecciones, traumas, quemadura, irritación, inflamación, diabetes, fiebre, actividad física, estado anímico, etc.

4.8.4. Ambientales

El medio ambiente puede contribuir en la incertidumbre de la medición de la temperatura real de la superficie del objeto por diversas razones. Entre algunas de ellas se encuentran la humedad relativa, la temperatura del medio, o incluso la presencia de contaminantes en el aire. Por lo general, las cámaras termográficas actuales cuentan con la opción de

ajustar los valores de algunos de estos parámetros para reducir el error de la medición. La importancia de contar con el equipo de medición de estos parámetros es muy importante para conseguir resultados más fieles a la temperatura corporal real.

5. Hidrogeles y alcogeles

Un gel se define como una red tridimensional hinchada por un líquido atrapado entre cadenas flexibles interconectadas entre sí, ya sea por enlaces físicos o químicos. Un organogel es aquel que contiene un disolvente orgánico y un hidrogel es un gel que contiene agua. Los hidrogeles están constituidos por polímeros que poseen características muy particulares: son compuestos hidrófilos, blandos, elásticos, que al entrar en contacto con el agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio físico-químico.

Las características particulares de los hidrogeles son consecuencia de muchos factores, entre ellos, cabe destacar la presencia de grupos funcionales hidrófilos en su estructura molecular, como pueden ser -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H, etc. Las fuerzas de unión molecular que producen el entrecruzamiento del polímero no son sólo de carácter covalente, sino que también intervienen fuerzas cohesivas o fuerzas intermoleculares, como las electrostáticas, interacciones dipolo-dipolo o enlaces de hidrógeno. Se ha comprobado que tanto el grado, la naturaleza del entrecruzamiento, la tacticidad y la cristalinidad del polímero, favorecen en el hinchamiento del hidrogel y son responsables de las propiedades del material resultante.

5.1. Aplicaciones

Los hidrogeles tienen una gran importancia tecnológica y económica por su amplio campo de aplicaciones: se utilizan en lentes de contacto, materiales absorbentes, prótesis de tejidos, revestimientos de suturas, membranas de hemodiálisis, soportes para catalizadores, como depósitos de agua y nutrientes para plantas y cultivos.

Una de las aplicaciones de mayor relevancia en la actualidad es en el campo de la biomedicina, donde se requiere que el material de elaboración del hidrogel presente

buena compatibilidad con los tejidos que esté en contacto, inalterabilidad frente a procesos degenerativos y que, además, posea propiedades mecánicas adecuadas para cada aplicación. La presencia del agua es benéfica para la biocompatibilidad de los hidrogeles, pero sus propiedades mecánicas se ven afectadas por la misma, por lo que se requiere desarrollarlos con gran capacidad de absorción, pero que mantengan las propiedades mecánicas óptimas. Algunas aplicaciones se enlistan a continuación.

Prótesis de tejidos blandos. Debido a sus propiedades físicas es posible utilizar los hidrogeles como prótesis de tejidos blandos. Así, el pHEMA, o Poli(2-hidroxietilmetacrilato), ha sido empleado en biomateriales, como prótesis de senos y lentes de contacto, ya que presenta ventajas sobre otros materiales sintéticos, por ejemplo, la permeabilidad frente a fluidos corporales.

Revestimiento de suturas. Aunque los hidrogeles no poseen las propiedades mecánicas adecuadas para utilizarlos en suturas quirúrgicas, su biocompatibilidad ha servido como revestimiento de suturas. Como beneficios se obtienen una más rápida regeneración de células y la eliminación de algunos efectos nocivos que producen las suturas tradicionales. Así, cuando se usa hilo de sutura de poli(tereftalato de etileno) se provocan reacciones de los tejidos adyacentes y se observa la formación de coágulos, efectos que desaparecen recubriendo la sutura con un hidrogel.

Corrección de problemas oculares. Los hidrogeles se han aprovechado en la corrección del glaucoma, enfermedad que produce una elevación de la tensión ocular y destruye las fibras del nervio visual. En este caso se inserta una tira del hidrogel en la cámara ocular, que al hidratarse se hincha y reblandece tapando la incisión quirúrgica y permitiendo al mismo tiempo un lento drenaje del fluido, con la consiguiente disminución de la presión ocular.

Hemodiálisis. La hemodiálisis es una técnica terapéutica que permite la eliminación de toxinas de la sangre en los enfermos del riñón. Aunque en la hemodiálisis se utilizan membranas de celulosa regenerada, se han ensayado membranas basadas en hidrogeles

preparados con polímeros o copolímeros de pHEMA, n-vinilpirrolidona y de ácido acrílico los cuales presentan buena permeabilidad y selectividad.

Liberación controlada de medicamentos. Las formas convencionales de administración de medicamentos (inyecciones y tabletas orales) normalmente permiten muy poco control sobre las concentraciones de dichas sustancias en los sitios donde se requiere que actúen. Además, muchos tienen tiempo de permanencia o de actividad muy corto cuando se encuentran en el sitio de acción. Por ejemplo, al dosificar medicamento en los ojos mediante gotas, debido al parpadeo y flujo de las glándulas lacrimales la concentración disminuye en pocos minutos. Es a partir de estos problemas de donde surge la idea de emplear hidrogeles como sistemas de dosificación que permita mantener niveles ideales y constantes por un tiempo suficiente para que actúen los agentes activos. Esto se puede lograr incorporando el compuesto en la matriz polimérica, que puede ser biodegradable, y desde la cual el medicamento se libera a una velocidad conveniente.

6. Agente de contraste

6.1. Definición

Un medio de contraste, también llamado agente de contraste o material de contraste, es un material aplicado o administrado en alguna región del cuerpo que permite mejorar la visualización en una imagen obtenida por una técnica imagenológicas (rayos X, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones, ecografía, entre otras) sin la cual la observación del fenómeno o zona de interés sería difícil o nula. Los materiales deben contar con características muy particulares que puedan resaltar los detalles del objeto de estudio, las cuales dependen de la señal que se observa con la técnica. Por ello, un agente de contraste no necesariamente puede ser empleado en dos técnicas distintas. Por ello, es indispensable realizar un estudio sobre las propiedades del material y la respuesta que presenta frente a los fenómenos de la técnica imagenológica en cuestión. En la tabla 6.1 se enlistan algunas de las técnicas imagenológicas más ampliamente utilizadas en medicina junto con los agentes de contraste empleados para cada una de

ellas con base en los fenómenos descritos anteriormente involucrados en cada una de las técnicas.

Tabla 6.1: Técnicas imagenológicas empleadas para el estudio de cáncer de mama

Técnica imagenológica	Agentes de contraste comunes	Propiedades
Rayos X ³²	Compuestos yodados, sulfatos de bario	Radiopacidad
PET ³³	Fluorodeoxiglucosa (18F-FDG)	Decaimiento radiactivo y Actividad metabólica
RMN ³⁴	Gadolinio	Interacción con campos magnéticos de moléculas de agua cercanas
Ecografía ³⁵	Geles poliméricos	Previene formación de burbujas en la interface piel-transductor y mejora la conducción de las ondas sonoras

6.2. Propiedades importantes del agente de contraste para termografía

Para seleccionar un material que actúe como un buen agente de contraste para un análisis por termografía, es importante tomar en consideración que la mayor contribución de la señal detectada proviene de la emisión de ondas electromagnéticas en tejidos poco profundos. De allí que es crucial obtener una imagen clara de la red vascular cercana a la piel, conservando la información más relevante del área de estudio. De allí que se consideren dos parámetros principales, que son la absorción óptica selectiva y el comportamiento térmico de contacto.

6.2.1. Absorción óptica selectiva

Como ya se ha explicado en capítulos anteriores, el cuerpo humano emite radiación infrarroja constantemente con un amplio rango de longitudes de onda, cuya energía total

puede detectarse mediante un equipo de termografía infrarroja. Dado que la mayoría de esta clase de dispositivos cuentan con sensores conformados por un arreglo de microbolómetros, cuyo mecanismo se basa en la correlación de la temperatura alcanzada por cada sensor con la temperatura real del objeto tras la absorción de la radiación emitida por un objeto de estudio. Sin embargo, el espectro, al emitir en un amplio rango, puede presentarse un ruido por la contribución energética de las ondas electromagnéticas de menor frecuencia en relación al máximo de emisión.

6.2.2. Comportamiento térmico

Una vez en contacto con la piel, la temperatura del gel intentará alcanzar un equilibrio mediante un flujo de calor de la superficie más calida a la más fría, tal como dicta la segunda ley de la termodinámica. Dado que la velocidad de flujo de calor es mayor en gradientes de temperatura mayores, de acuerdo con la ecuación

$$q = \frac{\Delta T}{R_{Th}},$$

conocida como la ecuación de flujo de calor, donde q es el flujo de calor, ΔT es el gradiente de temperatura entre dos superficies en contacto, y R_T es la resistencia térmica. Así pues, las zonas de la piel donde se encuentran las venas presentarán una temperatura ligeramente mayor que aquellas zonas por donde no haya venas prominentes, debido al flujo constante de sangre que actúa como reservorio térmico.

6.2.3. Evaporación de líquidos

El fenómeno de evaporación se puede observar a temperaturas por debajo del punto de ebullición, por lo que dicho líquido en el material tenderá a evaporarse a través de la interfase entre el material y un medio vacío o gaseoso no saturado. De esta forma las zonas con vascularidad poco pronunciada que entran en contacto con el material podrían enfriarse más rápidamente que las zonas por donde pasan vasos sanguíneos de diámetros mayores. En otras palabras, esta explicación se puede interpretar como un aumento en el gradiente de temperatura entre las zonas de la piel con vasos sanguíneos poco profundos de diámetros pequeños con aquellos de diámetros mayores.

7. METODOLOGÍA

7.1. Determinación del máximo de la intensidad de emisión del cuerpo humano

Mediante el uso del software de paquetería de MATEMATICA™, se partió de la ley de Max Plank (ec. 4) que muestra la irradiancia espectral ($\tilde{u}(\lambda, T)$) de un cuerpo negro ideal en función de la longitud para determinar el pico de máxima densidad energética por unidad de longitud de onda. Para ello se desarrolló la primera derivada parcial respecto a la frecuencia de la ec. 4 y se igualó a cero con el fin de encontrar los puntos máximos, mínimos y de inflexión de la irradiancia, de tal forma que

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} \left(\frac{8ch\pi}{\left(-1 + e^{\frac{ch}{k\lambda T}}\right)\lambda^5} \right) = \frac{8ch\pi \left(ce^{\frac{ch}{k\lambda T}}h - 5 \left(-1 + e^{\frac{ch}{k\lambda T}}\right) k\lambda T \right)}{\left(-1 + e^{\frac{ch}{k\lambda T}}\right)^2 k\lambda^7 T}. \text{ (Ec. 5)}$$

Una vez obtenida la derivada parcial respecto a λ , se indicó en el software MATEMATICA™ el valor correspondiente de las constantes presentes, para realizar el análisis a una temperatura $T = 310 \text{ K}$ (37°C en escala centígrada), correspondiente a la temperatura promedio del cuerpo humano adulto sano. Para encontrar la solución de λ que satisficiera la ecuación se necesitó la ayuda del método numérico incluido en el programa bajo el comando de *Solve*. A continuación, se muestran los comandos empleados para la solución de la ecuación.

$$\text{Simplify} \left[\text{Solve} \left[\left(\frac{8 \text{ c h } \pi \left(\text{c e}^{\frac{\text{c h}}{\text{k l T}}} \text{ h} - 5 \left(-1 + \text{e}^{\frac{\text{c h}}{\text{k l T}}} \right) \text{ k l T} \right)}{\left(-1 + \text{e}^{\frac{\text{c h}}{\text{k l T}}} \right)^2 \text{ k l}^7 \text{ T} \right)} == 0, \text{ l} \right] \right]$$

donde $l = \lambda$. Como resultado se obtuvo que

$$\left\{ \left\{ l \rightarrow \frac{ch}{5kT + kT \text{ProductLog} \left[-\frac{5}{e^5} \right]} \right\} \right\},$$

donde *ProductLog* es un comando predeterminado en MATEMATICA™ que da la solución principal para x en $y = xe^x$. Tras la sustitución de los correspondientes valores tenemos que

$$\lambda = l = \frac{ch}{5kT + kT\text{ProductLog}\left[-\frac{5}{e^5}\right]} = 9.35403 \cdot 10^{-6} \text{ m. (Ec. 6)}$$

Posteriormente se realiza la transformación de longitud de onda a número de onda, y se cambian las unidades métricas de distancia de metro a centímetros, tal que

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda \left(100 \frac{\text{cm}}{\text{m}}\right)} = 1069.06 \text{ cm}^{-1}. \text{ (Ec. 7)}$$

7.2. Selección de los componentes para el desarrollo del gel polimérico

Tabla 7.1. Datos útiles de los componentes del gel para el desarrollo de los hidrogeles

Compuesto	P. ebullición (°C)	PM (g/mol)	Riesgos a la salud ⁱⁱ	Ventana óptica arriba de ⁱⁱⁱ (cm ⁻¹)	Reactividad entre componentes
Na-CMC	NA		No peligrosa	800	NA
Agua	100	18.02	No peligrosa	700	NA
Piel seca y absorción					
EG	197.3	62.07	con exposición prolongada	850	NA
PrOH	97	60.10	Piel seca	950	NA
PVP	NA	~55,000	Irritación baja	700	NA

Tomando en cuenta las consideraciones planteadas en la teoría, se buscó en una base de datos en línea (Spectral Database for Organic Compounds, SDBS) los espectros obtenidos por espectroscopía infrarroja (FT-IR) de distintos compuestos que mostraran una ventana óptica que permitiera el paso de la radiación térmica infrarroja por alrededor de $\tilde{\nu} = 1069.06 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente al valor obtenido de máxima emisión en la ecuación 7. Una vez introducidos los parámetros de búsqueda permitidos, se ubicaron los compuestos

ⁱⁱ Toxicidad o riesgos para la salud al contacto por la piel.

ⁱⁱⁱ Para esta característica se eligió el pico de absorbancia más cercano ubicado por debajo del número de onda correspondiente al máximo de emisión de la ec. 7.

cuyos espectros FT-IR que presentaran buenas propiedades térmicas y químicas, así como costos relativamente bajos, fácil accesibilidad. También se consideró la toxicidad de los componentes como uno de los factores más importantes en la selección de los mismos con la revisión de sus correspondientes hojas de seguridad reportadas por distintos distribuidores, como Sigma Aldrich y Baker y aplicaciones en trabajos reportados. Algunas de las propiedades de los compuestos elegidos se muestran en la tabla 7.1, sin embargo, las características más detalladas de los componentes se muestran más adelante.

7.3. Elaboración del hidrogel

Tabla 7.2. Formulaciones empleadas en la elaboración de hidrogeles

Nombre	CMC	Agua destilada	2-propanol	Etilenglicol	PVP	Temp
CMC/PVP-001	0.5 g	25 ml	15 ml	-	-	80 °C
CMC/PVP-002	0.5 g	25 ml	-	15 ml	-	80 °C
CMC/PVP-003	0.5 g	25 ml	-	15 ml	5 g	80 °C
CMC/PVP-004	0.5 g	25 ml	15 ml	-	5 g	80 °C
CMC/PVP-005	0.5 g	25 ml	7.5 ml	7.5 ml	5 g	80 °C
CMC/PVP-006	0.5 g	25 ml	15 ml	-	2.5 g	80 °C
CMC/PVP-007	0.5 g	25 ml	7.5 ml	7.5 ml	-	80 °C
CMC/PVP-008	0.5 g	25 ml	-	15 ml	2.5 g	80 °C
CMC/PVP-009	0.5 g	25 ml	7.5 ml	7.5 ml	2.5 g	80 °C

Basado en las propiedades térmicas y químicas de cada uno de los componentes, se establecieron algunos parámetros para la correcta incorporación de cada uno de ellos, así como las relaciones en peso de los componentes basado en las formulaciones reportadas por Rodríguez y colaboradores. Dado que la CMC es un compuesto hidrofóbico, se mezcló inicialmente en agua previamente calentada a 80 °C para evitar la rápida degradación de la CMC y facilitar su disolución. El polvo de CMC fue agregado lentamente en el agua con agitación máxima, hasta conseguir su completa incorporación en el agua. Una vez formado el gel de CMC, se añadieron el etilenglicol y el 2-propanol variando las

concentraciones como se muestra en la tabla 7.2, obteniendo así 10 formulaciones distintas.

7.4. Caracterización y pruebas experimentales

El desarrollo del hidrogel como agente de contraste para termografía requiere que cubra ciertas características que le permitan ser competente y funcional. Con estos estudios se pretende analizar las propiedades que brindan al material del comportamiento térmico que ocurren durante el tiempo de aplicación durante el análisis termográfico. Con base en los parámetros de medición, se pretende determinar cómo el gel actúa una vez aplicado sobre la superficie externa en tejidos suaves poco profundos, ya que no sólo se busca que muestre resultados favorables, sino que con ayuda de estas técnicas sea posible establecer los parámetros óptimos de medición para trabajos futuros, con el propio seguimiento dentro del estudio de la termografía como herramienta auxiliar para el monitoreo y análisis de alteraciones térmicas en tejidos humanos.

Para ello se realizó un análisis del material mediante las técnicas mencionadas más adelante.

7.4.1. FT-IR-ATR

Con el estudio por espectroscopía FT-IR se determinó la presencia de grupos funcionales, así como la absorbancia en zonas en el espectro infrarrojo. Las muestras fueron analizadas mediante la técnica de ATR con un barrido espectral ubicado entre 4000 y 600 cm^{-1} aplicando sobre el portamuestras una porción pequeña de cada gel. Basado en la ley de Beer-Lambert, se analizaron los espectros para conocer los coeficientes de absorbancia del gel y determinar el espesor ideal que deberían tener durante la aplicación.

7.4.2. Velocidades de evaporación

Para las pruebas de evaporación se pesaron aproximadamente 5 g de cada muestra en una balanza analítica dentro de viales de vidrio previamente rotulados y pesados sin contenido. Se anotó el peso real de cada muestra con precisión de miligramos como peso a tiempo $t = 0$. Cada vial contaba con las siguientes dimensiones: 10 cm de altura por

1.5 cm de diámetro. Posteriormente se recortó una tira de papel de 5 cm de ancho por 20 cm de largo por cada vial, envolviendo uno por uno con cada tira de papel en forma de rollo. Con ayuda de los rollos de papel se construyó una matriz a modo de un panal de abeja donde se colocaron los viales. La matriz de papel llevó como función incrementar el aislamiento entre las paredes de los viales con el ambiente, para disminuir tanto como fuera posible grandes pérdidas de calor no asociadas a la energía térmica perdida por la evaporación de los componentes del gel.

Terminada la matriz, se depositó cada vial en un lugar de la matriz y se colocaron sobre una parrilla de calentamiento precalentada para alcanzar una temperatura de 40 °C (3 °C por encima de la temperatura corporal promedio en seres humanos sanos) en la muestra, asegurando el contacto directo entre la base de cada vial con la plancha de la parrilla. A partir de este momento, se realizó una medición del peso de la muestra por cada vial a intervalos de 10 minutos durante dos horas, y a 20 minutos desde ese momento hasta completadas las tres horas desde el tiempo $t = 0$.

7.4.3. Caracterización por TGA/DSC

Esta caracterización se llevó a cabo mediante un equipo calorimétrico marca METTLER TOLEDO de TGA/DSC 2 modelo STAR System. Para realizar las mediciones, se pesó un crisol de alúmina por cada muestra a analizar. Posteriormente se añadió una gota pequeña al crisol para ser pesado nuevamente y determinar el peso inicial de la muestra. Una vez registrado el peso, se introdujo el crisol en la cámara de medición del equipo a temperatura ambiente, se aplicó una rampa de calentamiento, con atmósfera de aire, que se dividió en dos secciones: una primera sección comprendida entre 30 °C y 200 °C y una segunda sección comprendida entre 200 °C y 700 °C programadas a una velocidad de 1 K/min y 10 K/min respectivamente. La misma configuración fue empleada en cada una de las muestras analizadas.

7.4.4. Evaluación *in vitro*

Para esta prueba se utilizaron los siguientes materiales y equipos: Una cámara termográfica marca FLIR modelo E40, una barra metálica, pintura negra, una parrilla de calentamiento y equipo de soporte para la sujeción del equipo durante la captura de imágenes.

Se recortaron láminas de acero de 2 mm de espesor por 150 mm de longitud y 70 mm de ancho. Cada lámina de acero fue debidamente sometida un tratamiento de limpieza de polvo y lijado de bordes, cuidando no doblar la lámina ni rayar su superficie. Una vez hecho esto, se procedió a pintar una de las caras de cada barra mediante el uso de una pintura negra anticorrosiva para cuidar que no se formara un óxido entre la capa de pintura y la lámina que pudiera causar imperfecciones sobre la superficie de estudio. La pintura, además de evitar la corrosión de la placa, fue utilizada con el fin de aumentar la potencia de emisión de radiación infrarroja por unidad de área, aprovechando que la pintura seca cuenta con una mayor emisividad en relación al acero pulido, la cual, además, se aproxima más a la emisividad de un cuerpo negro ideal. De esta manera se obtuvo una combinación sinérgica entre la pintura y la barra metálica que permitía tener una pronta respuesta de emisión de la superficie recubierta con pintura negra por la alta conductividad térmica de las láminas de acero, alcanzando la temperatura del foco de calor de manera rápida, enfriando igualmente rápido en el extremo opuesto a esta por simple convección, favoreciendo así la formación de un gradiente de temperatura que fue monitoreado por la cámara termográfica. Entre otras ventajas, la pintura permitía elevar la temperatura de la barra hasta por encima de 50 °C sin degradarse, por lo que fue útil en la medición y análisis de temperaturas ubicadas por debajo de esta magnitud.



Figura 7. Barra de acero pintada (Izquierda) y sin pintar (Derecha)

Es posible utilizar cualquier combinación de materiales para la fabricación de la barra emisora, siempre y cuando se logre mantener el gradiente de temperatura casi continuo con una respuesta de emisión infrarroja similar a la del cuerpo humano y que presente características similares a las antes mencionadas.

La plancha de la parrilla de calentamiento fue cubierta con papel aluminio para disminuir el ruido causado por la emisión de radiación infrarroja de la superficie de la misma, ya que la superficie de aluminio presenta una emisión demasiado baja en comparación al objeto de estudio. De esta manera, fue posible obtener imágenes más claras de la formación del gradiente de la superficie pintada de la barra de acero. Una vez colocada la cubierta de aluminio, se elevó la temperatura de la parrilla de calentamiento hasta 45 °C. Se aseguró que la parrilla de calentamiento alcanzara la temperatura correcta mediante el uso de un termómetro que se colocó en el centro de la placa, y corroboró por medio de la cámara termográfica, con el fin de identificar el punto de mayor temperatura.

Una vez hecho esto, se dispuso la barra metálica sobre la superficie de la plancha en la parrilla de calentamiento, con la cara recubierta por pintura de lado contrario a la parrilla.

Se aseguró que uno de los extremos de la barra estuviera en contacto directo con el foco de la fuente de calor, y otro extremo saliendo del borde de la plancha, evitando el contacto con la misma, de manera que quedara la mitad en contacto con el aire, hasta alcanzar un equilibrio térmico, es decir, donde no hubiera cambios observables con el tiempo en las temperaturas que conformaban el gradiente.



Figura 7.2. Disposición de la barra metálica sobre la parrilla. La mitad de la barra permanece en contacto con la parrilla, mientras que el resto se encuentra expuesta en su totalidad al ambiente.

La cámara termográfica se colocó por encima de la parrilla con la barra metálica, la cual se sujetó con ayuda de un soporte, pinzas de tres dedos y un sistema de cuerdas para atenuar las vibraciones en el dispositivo durante la captura de la imagen. Se procuró que el lente de la cámara quedara justo a medio metro por encima de la barra metálica para conseguir una vista completa del gradiente inducido. Se aseguró además que el plano transversal del lente respecto al plano de la placa metálica fueran paralelos, para que la perspectiva respecto a la superficie de emisión se encontrara justo enfrente y captar así la máxima señal emitida desde la superficie del emisor.



Figura 7.3. Montaje experimental. En la imagen se pueden apreciar la cámara termográfica (arriba), el marco portamuestras (en medio) y la parrilla de calentamiento (abajo).

Uno de los retos para este experimento fue encontrar un material donde distribuir el gel y permitir el paso de la luz infrarroja en una proporción que no interfiriera con la medición de la señal capturada una vez que traspasara el gel sin verse afectadas las propiedades tanto del gel como de dicho material al contacto directo entre ambos. Para ello se buscaron entre distintos materiales con ayuda de la cámara termográfica hasta encontrar uno que cumpliera con esta función. El material con la mayor transparencia elegido fue papel plástico autoadherente comercial (polietileno de baja densidad). Las delgadas membranas del material se extendieron con cuidado y se aseguraron al bastidor, cubriendo la apertura por donde atravesaría la señal infrarroja, teniendo cuidado de evitar

la formación de pliegues durante el ensamblado. De esta manera se montó el portamuestras (Figura 7.4).

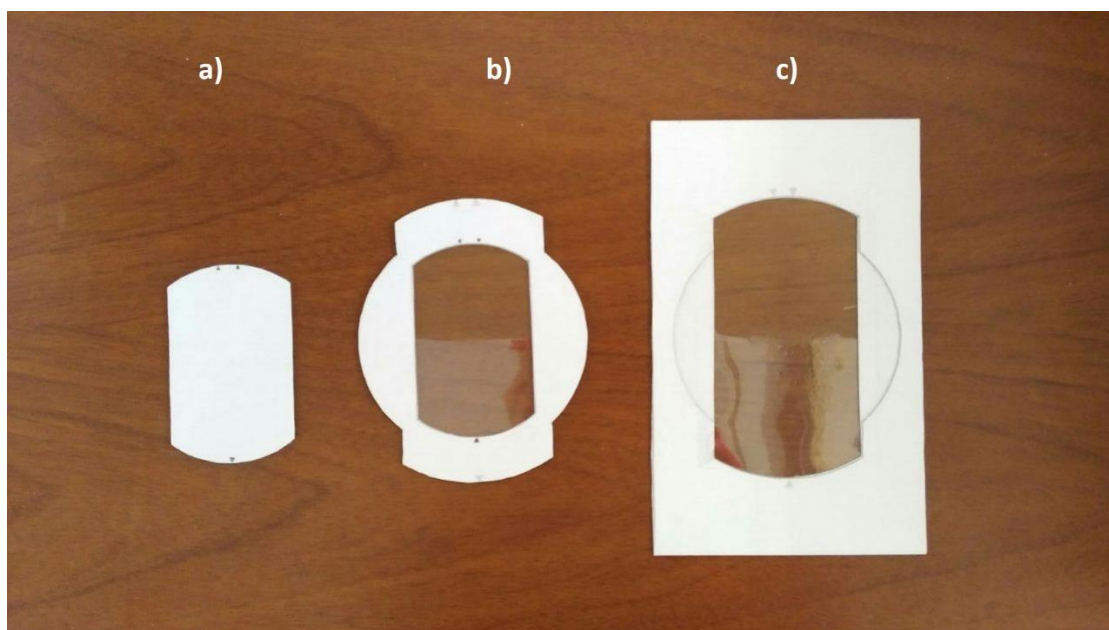


Figura 7.4. Marco elaborado como portmauestras. Los accesorios mostrados se emplearon como a) una plancha para distribuir el material, b) una segunda membrana para cubrir la muestra y c) el bastidor con la membrana plástica donde se distribuyó el material.

Una vez montado el sistema, se prosiguió con la medición. Para ello se realizó una medición de la barra utilizando únicamente la membrana de soporte transparente. Debido a que los geles presentaban una viscosidad considerablemente grande, se marcó en un vial una línea para indicar una medida de 3 ml con ayuda de una pipeta y agua, para así lograr una mejor manipulación de los mismos. De esta manera se buscó estandarizar la cantidad de muestra aplicada sobre la membrana a fin de conseguir resultados comparables. Posteriormente se colocaron los 3 ml medidos en el vial marcado, y se distribuyeron con ayuda de una placa de acetato, similar al procedimiento realizado en los frotis de sangre. Se cubrió con un segundo bastidor, cuya membrana mantuvo extendida la muestra con mayor estabilidad. La muestra atrapada entre las dos membranas se extendió una última vez previo a la medición de la señal, esta vez con dos planchas de

cartón sobre las que se aplicó una ligera presión manual una contra la otra a modo de extender el material de forma uniforme en toda la membrana, con el debido cuidado de no causar ningún tipo de daño a la misma. El bastidor se instaló en medio de ambos sistemas (entre la parrilla y la cámara). De igual manera, se procuró que el marco se encontrara paralelo a la barra metálica para captar la señal más clara al atravesar el filtro. Una vez hecho esto, se procedió con la captura de la imagen termográfica. Por último, se retiró el bastidor y se retiró la muestra mediante un enjuague con agua destilada y la ayuda de un paño suave y húmedo, con cuidado de no maltratar la membrana durante su manipulación. Esta metodología se repitió con cada muestra dejando secar la humedad de la membrana entre cada medición.

Como precauciones adicionales, se procuró evitar la presencia de reflejos que interfirieran con la lectura real de las temperaturas de la barra, ya que al tratarse de radiación electromagnética, esta presentan fenómenos como reflexión, difracción, y dispersión.

Las imágenes termográficas fueron sometidas a un tratamiento digital mediante algoritmos elaborados en con el software MATLAB para observar las zonas de mayor contraste relacionadas a la zona de aplicación y determinar la eficiencia de absorción del gel. Los algoritmos desarrollados se adjuntan en el anexo.

7.4.5. Evaluación aplicación tópica *in vivo*

Para la aplicación del gel por vía tópica, se buscó un voluntario el cual fue sometido a temperatura ambiental controlada, la cual se monitoreó mediante un termómetro ambiental convencional. Se procuró evitar cualquier corriente de aire que pudiera tener cambios significativos en las mediciones. Se pidió al voluntario sentarse y relajarse, permaneciendo en reposo durante 10 minutos. Una vez pasado el tiempo establecido, se procedió con la aplicación de los geles por vía tópica en la región del antebrazo anterior, cerca de la fosa del codo. Una vez hecho esto, capturó la imagen termográfica con los parámetros enlistados a continuación.

Tabla 7.3: Lista de Parámetros especificados en la cámara termográfica.	
Nombre de parámetro	Valor
Distancia de captura de imagen	1 metro
Emisividad	0.98
Temperatura ambiental	20.0 °C
Humedad relativa	~50 %

Para conseguir la visualización de las venas, se realizó una segunda prueba empleando uno de los geles que mostraron mejores resultados en las pruebas realizadas en el antebrazo y en el experimento *in vitro*.

7.4.6. Estudio de imágenes digitales

Para estudiar las imágenes termográficas, tanto aquellas obtenidas en la experimentación *in vitro* como *in vivo*, se desarrollaron una serie de algoritmos en MatLab para analizar distintos aspectos de las imágenes, como distribución de temperaturas sobre la superficie, las intensidades relativas, la eficiencia de absorción de los geles y su selectividad de filtrado en función del contraste. Los algoritmos se muestran al final del documento en la sección anexos.

8. RESULTADOS

8.1. Elaboración de geles

Los geles obtenidos presentaron fluidez con una viscosidad muy por arriba de la comparada con cada uno de los componentes líquidos por separado, debido a la hidratación de la CMC. Este comportamiento se explica por las interacciones moléculas que dan lugar a la formación de enlaces de carácter físico, sin haber presente una reacción química. Presentaron una consistencia untuosa al tacto semejante a la de la miel, pero con menor adhesión a la piel. Las muestras mostraron una apariencia completamente translúcida y sin coloración, a excepción de aquellas a las que se les agregó PVP como componente adicional, las cuales mostraron una coloración ligeramente amarilla que aumentó en función de la concentración, sin interferir con la translucidez del medio. Ninguna de las soluciones presentó el efecto Tyndal perceptible a simple vista tras pasar un haz láser a través del medio, salvo por la presencia de algunas burbujas, por lo que se puede inferir la ausencia de partículas coloidales inmersas en la solución, así como la completa disolución de los componentes de la misma, lo cual reduce el riesgo de una mayor dispersión de la radiación infrarroja al pasar por el medio. Presentaron un aroma predominantemente fresco y dulce, característico de cada uno de los tipos de alcohol empleados.

Los geles fueron almacenados durante 12 meses desde su preparación en frascos de vidrio común sellados, lo cual permitió observar la conservación de propiedades organolépticas como coloración, consistencia y aroma.

8.2. FT-IR-ATR

Con esta técnica se observó la presencia de grupos funcionales presentes en el gel, buscando con base en la estructura de los componentes empleados para la elaboración de cada uno de ellos. En la tabla 8.1 se enlistan los grupos funcionales presentes en los materiales con sus respectivos números de onda para cada uno de las formulaciones. En la figura 8.1 se muestran los espectros dentro del rango de $4000\text{-}750\text{ cm}^{-1}$ de todas las formulaciones preparadas.

Tabla 8.1. Lista de los grupos funcionales y sus respectivas bandas de absorción más importantes aportados por los distintos componentes del gel.

Grupos funcionales	Número de onda (cm ⁻¹)	Descripción
Éteres $\text{R}-\text{O}-\text{R}$	1120	Este grupo es aportado por el polisacárido CMC. Por tanto, este grupo se encuentra en cada formulación. Se muestra como un pico de mediana intensidad.
Alcoholes $\text{R}-\text{O}-\text{H}$	3550-3200	Todas las formulaciones presentan esta banda aportada por el 2-propanol, el etilenglicol, el agua, y la CMC. Aparece como una banda ancha de gran intensidad.
Cetonas $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	1750-1680	Esta banda es debido a la presencia de la PVP. Sin embargo, se superpone con la banda característica del grupo carboxilo. El cual contribuye a un pequeño aumento de la banda en el espectro.
Ác. Carboxílicos $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$	1750-1550	Los grupos carboxilo se encuentran presentes en la CMC, por lo cual se encuentra presente en cada formulación. Se muestra como una banda de mediana intensidad.
Amida terciaria $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{R})_2$	1030 (tensión C-N)	Este grupo es aportado por la PVP, el cual se encuentra en la lactama cíclica presente en su cadena. Se observa como un pico de baja intensidad.

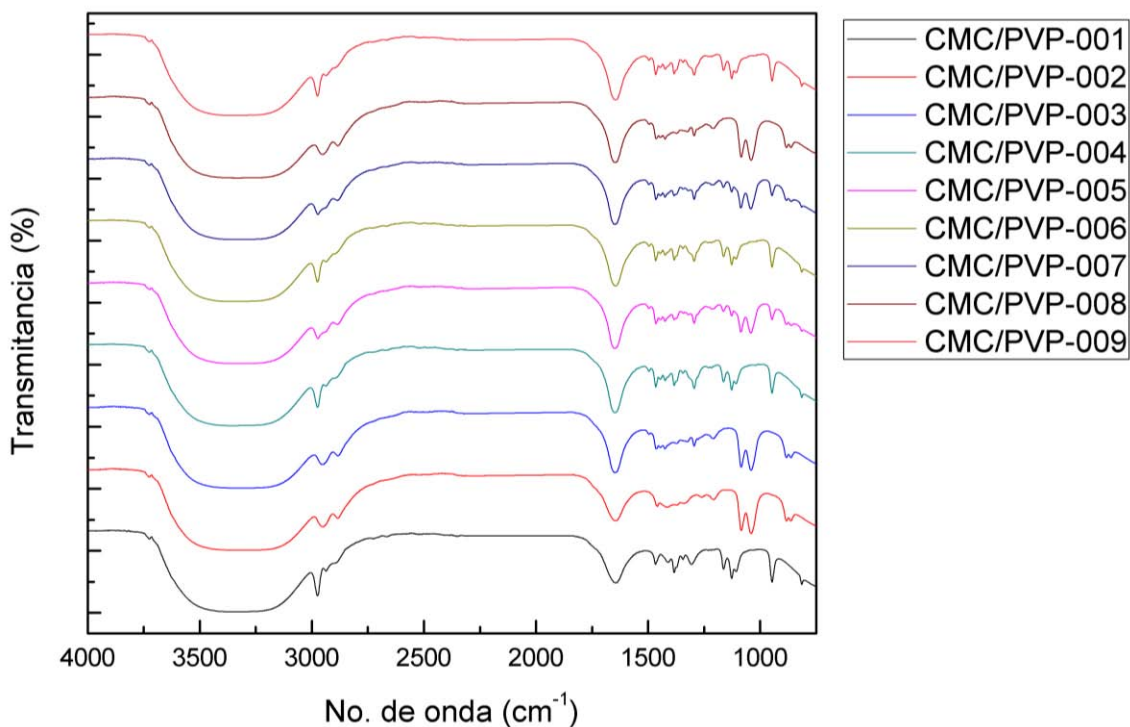


Figura 8.1. Espectros ATR de transmitancia de cada uno de los geles.

Con ésta técnica fue posible observar las ventanas ópticas presentes en el rango de infrarrojo de ubicada alrededor de 1000 cm^{-1} . Las composiciones correspondientes a las formulaciones preparadas con 2-propanol CMC/PVP.002, -008 y -003 con 0, 2.5 y 5 g de PVP respectivamente disueltos en 40 ml de la solución mostraron una ventana óptica ubicada dentro del rango de 90 cm^{-1} comprendido entre 1040 y 950 cm^{-1} , con una transmitancia de hasta el 70 % (figura 8.2), con lo cual se espera recibir la mayor parte de la seña infrarroja emitida del cuerpo correspondiente al máximo de emisión, y filtrándola de longitudes de onda menores. Debe tenerse presente que el número de onda de 1000 cm^{-1} se relaciona con la longitud de onda de mayor emisión del cuerpo humano a 37 °C , de allí la importancia de que el material permita el paso de esta radiación, la cual aporta mayor energía térmica al sensor de la cámara termográfica. La PVP no muestra un efecto considerable en el espectro de las formulaciones que lo contienen en relación con el gel sin PVP.

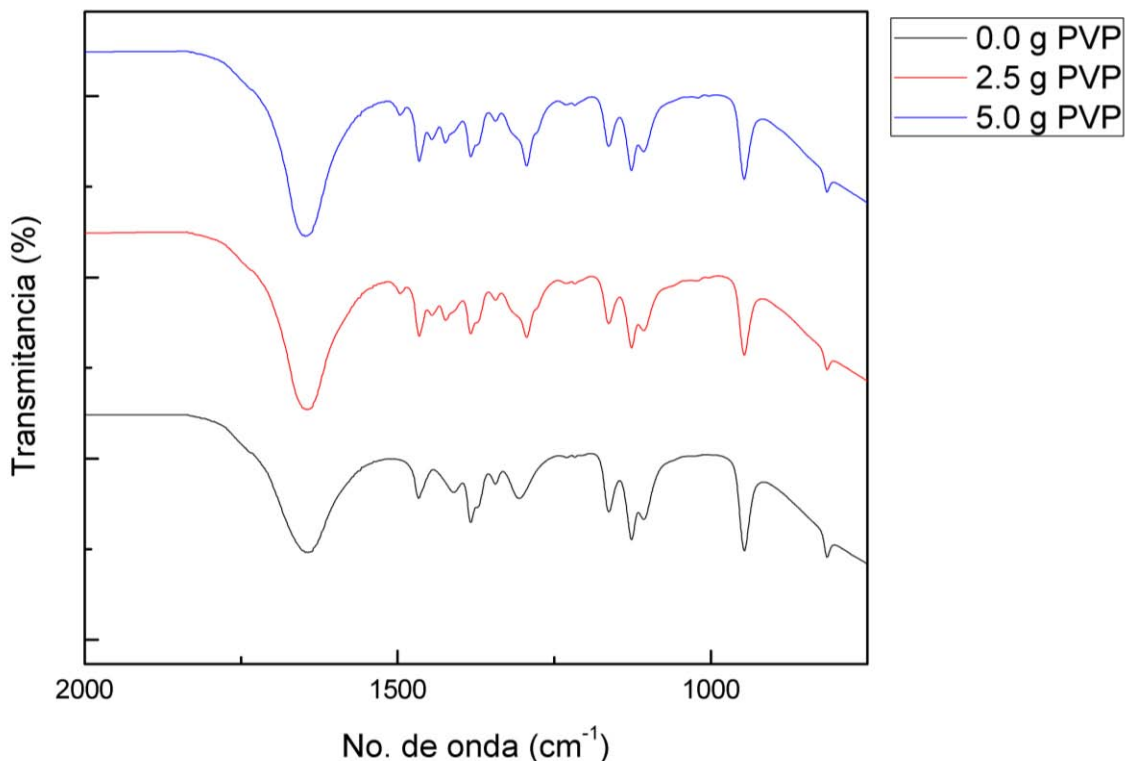


Figura 8.2. Zoom de espectros ATR de los compuestos de las formulaciones con 2-propanol. Ventana óptica entre 1110 y 945 cm^{-1} .

Los geles de las formulaciones son CMC/PVP-002, -008, -003 con 0, 2.5 y 5 g de PVP respectivamente, corresponden a las soluciones preparadas con etilenglicol, cuyos espectros ATR aparecen en la figura 8.3. La ventana óptica se encuentra entre 1105 y 945 cm^{-1} . Dicha ventana se encuentra ligeramente desplazada en relación a las formulaciones con 2-propanol hacia números de onda menores y con una amplitud mayor (160 cm^{-1}). La transmitancia en este este rango alcanza hasta el 76 %, lo que permite el paso de las longitudes de onda correspondientes al máximo de emisión del cuerpo humano a 37 °C.

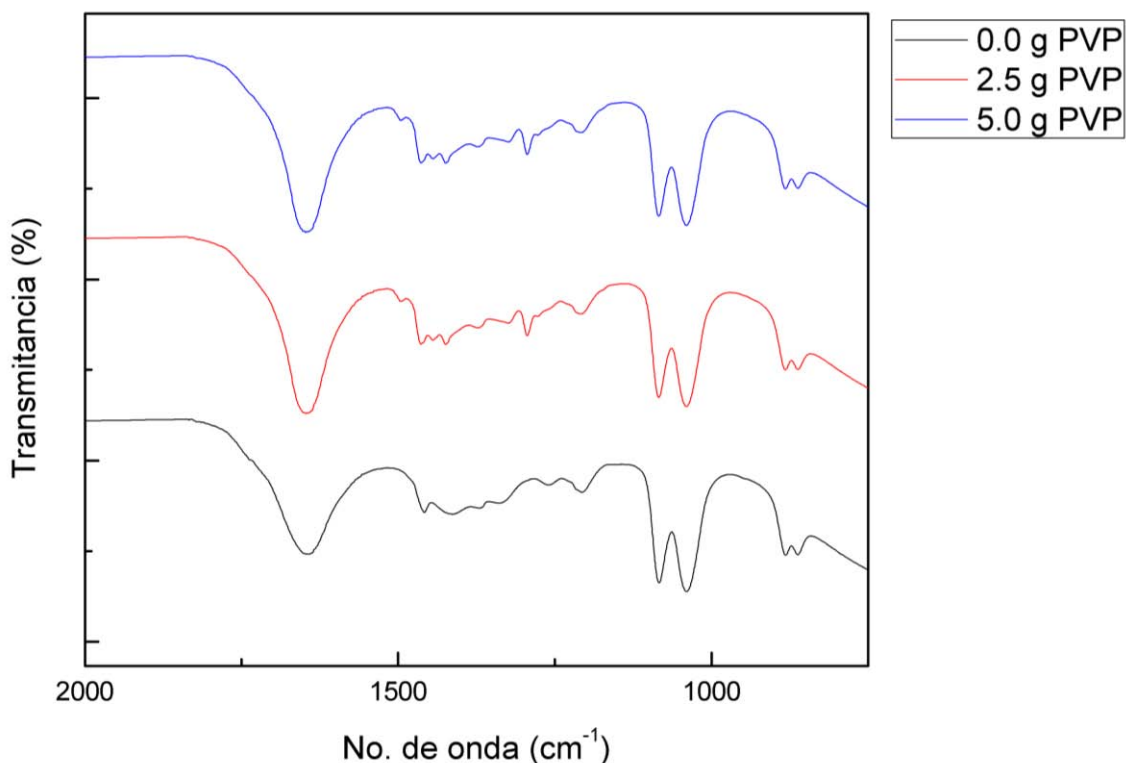


Figura 3. Zoom de espectros ATR de los compuestos de las formulaciones con 2-propanol. Ventana óptica entre 1040 y 880 cm^{-1} .

Por último, en la figura 8.4 se muestran los espectros correspondientes a las formulaciones CMC/PVP-007, -009 y -005 con un contenido de 0, 2.5 y 5 g de PVP para 40 ml de solución preparada con la mezcla de los dos solventes. Las bandas de las formulaciones anteriores se superponen en el espectro con una ventana óptica dentro del rango de 1045 a 880 cm^{-1} (un rango entre pico y pico de 165 cm^{-1}) y una banda ubicada a 945 cm^{-1} en medio de dicho rango, lo cual disminuye la energía neta transmitida dentro del rango de la ventana óptica, en comparación con el resto de las formulaciones. Sin embargo, la máxima transmitancia alcanza el 73 %, lo cual es comparable con los resultados anteriores.

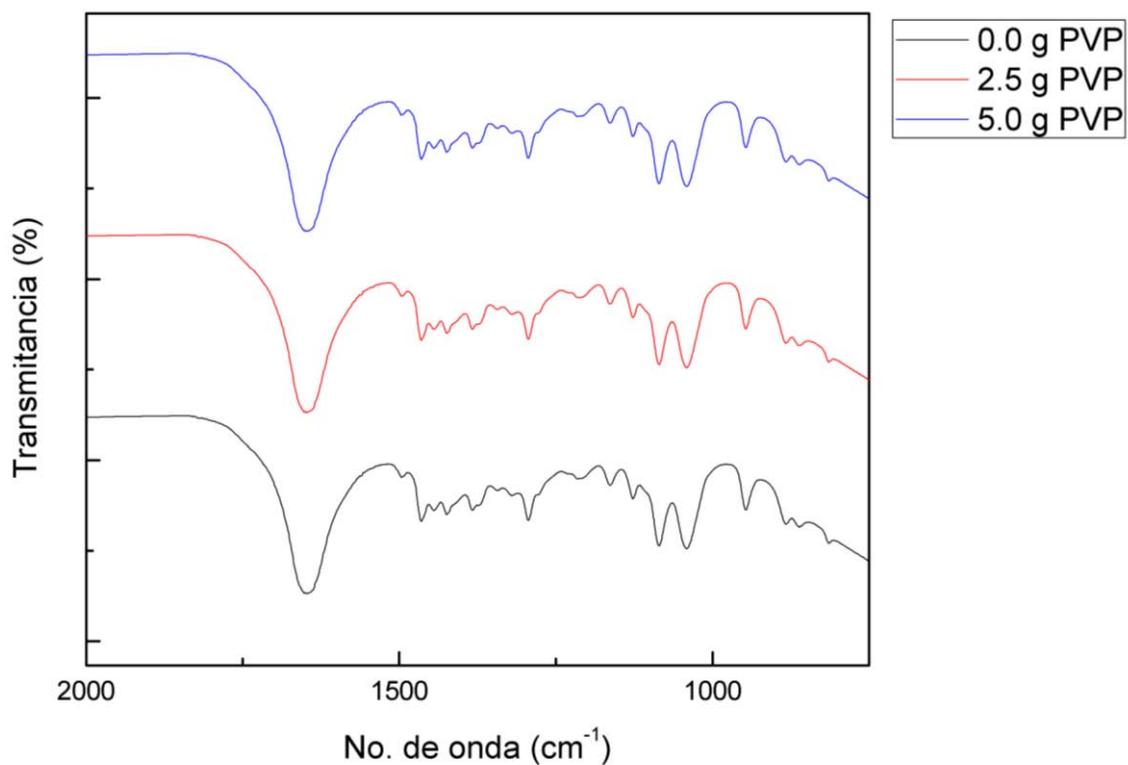


Figura 8.4. Zoom de espectros ATR de los compuestos de las formulaciones con 2-propanol. Ventana óptica entre 1040 y 880 cm^{-1} .

8.3. Velocidades de evaporación

Las pruebas de evaporación indicaron las velocidades de pérdida de peso (Figura 8.5) para un área circular con diámetro de 1.5 cm (7.0868 cm^2) a una temperatura constante de 40 °C y con humedad relativa del 50 %. En la imagen se muestra la evolución de las soluciones partiendo desde un peso inicial a un tiempo $t=0$ hasta un peso final a $t=180$ minutos.

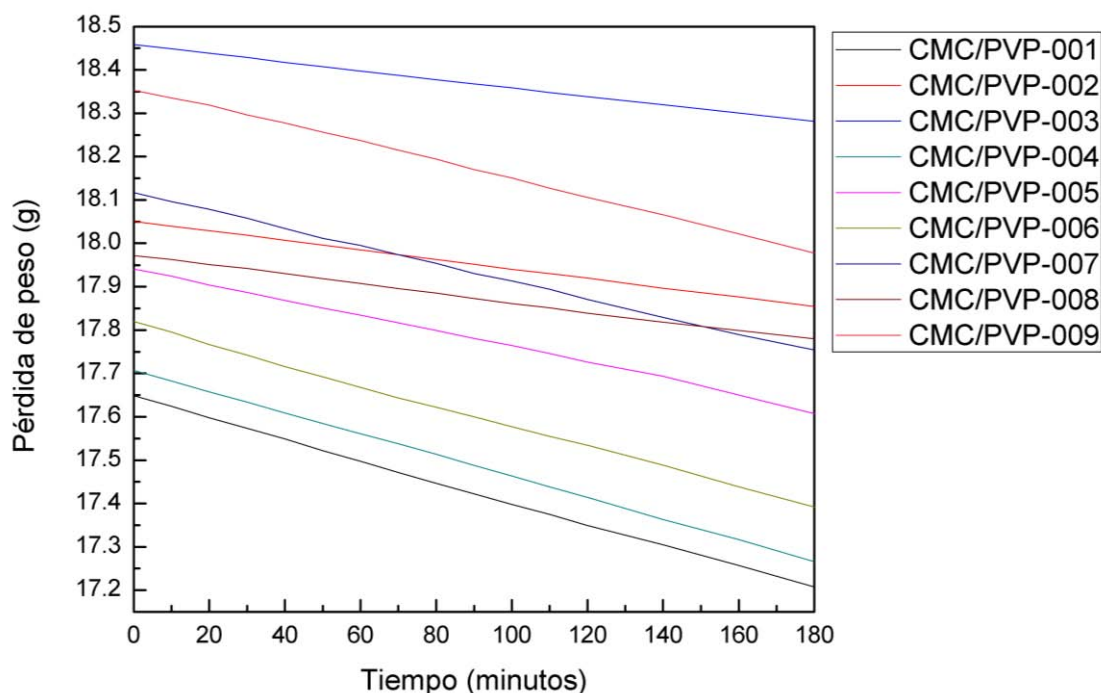


Figura 8.5. Pérdida de peso por evaporación de geles.

En la figura 8.6, se muestran las velocidades de evaporación de los solventes. Como se observa, las formulaciones que contenían etilenglicol mostraron velocidades de evaporación menores, seguidas de las formulaciones con la mezcla de etilenglicol y 2-propanol, y por último las soluciones con 2-propanol, las cuales mostraron una pérdida de masa mayor en el mismo intervalo. Se aprecia que bajo estas condiciones, las velocidades se mantuvieron una tendencia constante indistintamente de la formulación empleada. Las muestras con etilenglicol podrían ser útiles para pruebas en las que se requiera un poco más de tiempo de análisis no muy prolongado. No fue posible observar un efecto del PVP que pudiera tener correlación directa sobre las velocidades de evaporación en ninguna de las formulaciones empleadas.

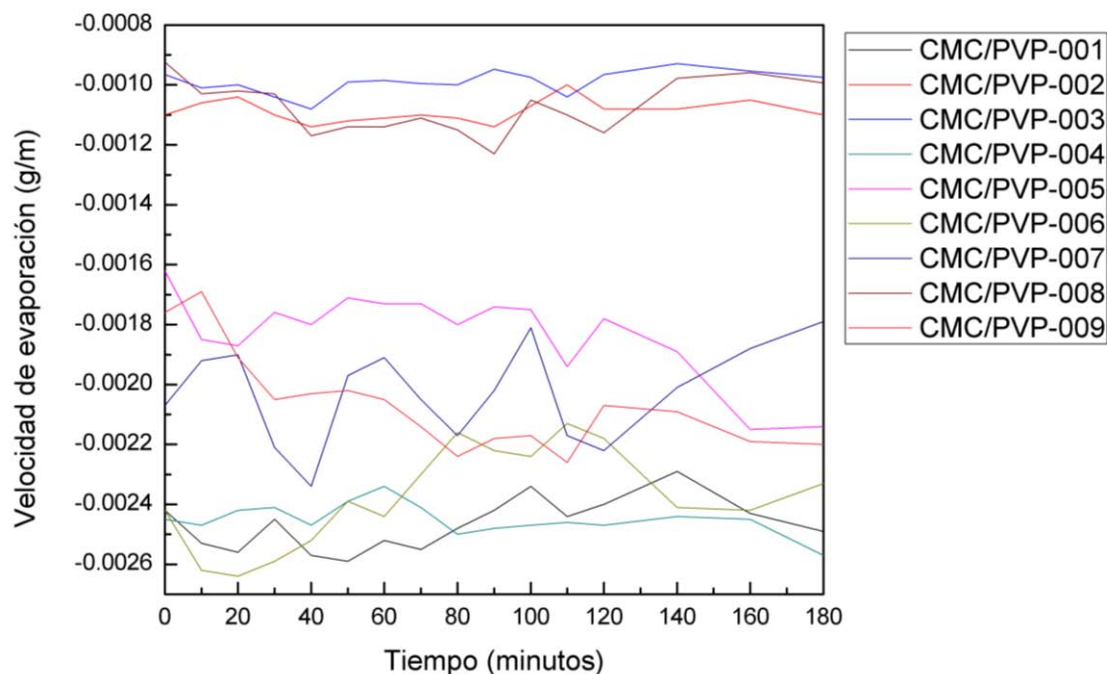


Figura 8.6. Velocidad de evaporación de las mezclas de solventes.

8.4. Caracterización por TGA/DSC

El gel se mantuvo estable a temperaturas inferiores al punto de ebullición de los solventes, lo cual indica que puede ser empleado sin ningún problema sobre el tejido vivo sin comprometer las propiedades químico-físicas. El análisis por DSC demostró que no hay cambios que indiquen transiciones de fase o reacciones a ninguna de las temperaturas indicadas.

Mediante TGA se pudo observar que el gel mostró estabilidad térmica por debajo de las temperaturas de ebullición del agua (el solvente con mayor punto de fusión) cuyo punto de inflexión se mantuvo presente en todas las curvas, el cual se debe a la evaporación total del segundo solvente. En el caso de las imágenes reportadas, correspondiente al 2-propanol, cuya temperatura de ebullición es inferior a la del agua (el punto de fusión del propanol es de 82.6 °C). El desplazamiento de los puntos de inflexión por debajo de la temperatura de ebullición del agua se debe a la pérdida total

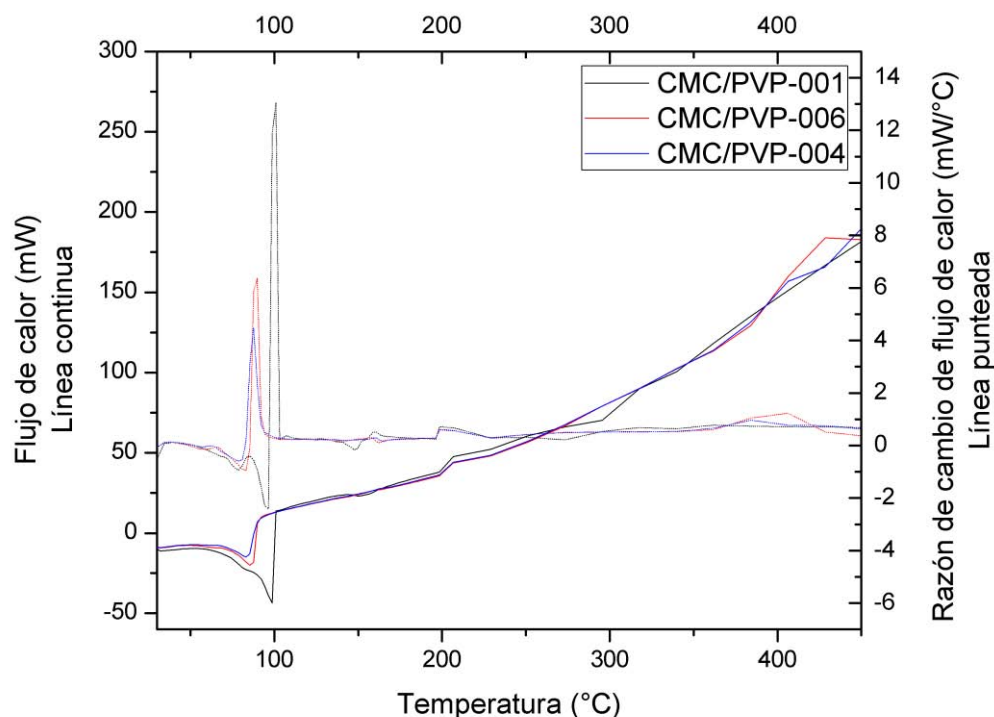


Figura 8.7. DSC de muestras con 2-propanol. Comparativa entre muestras con variación en concentraciones de PVP.

de los solventes antes de llegar sus respectivas temperaturas de ebullición, que sucede por la pequeña cantidad de material utilizado con base en las especificaciones del equipo para DSC y TGA. Es por ello que no es posible asociar este desplazamiento de picos con algún tipo fenómeno adicional al consumo total de los solventes. Las temperaturas de degradación de la PVP se ubican en todos los casos en el mismo sitio. Esto también demuestra que el polímero que se degrada es el mismo en todos los casos, correspondiente a la PVP. La temperatura de degradación de la sal de CMC se encuentra alrededor de 300 °C, que se observa en las gráficas como un cambio ligero en la razón de pérdida de peso. La temperatura de degradación del PVP coincide con lo reportado por Amara et. al.¹ ubicada alrededor de 420 °C. Los materiales no sufrieron ningún tipo de reacción hasta su total degradación, por lo cual se puede suponer que no hay una reacción entre los componentes presentes a cualquier temperatura de 25 °C hasta la total evaporación o degradación de cada uno de ellos.

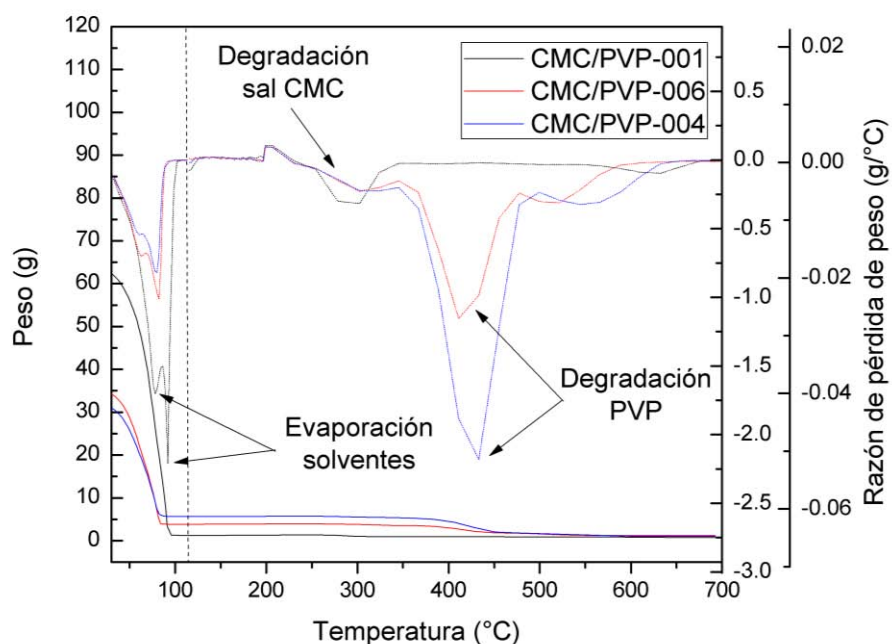


Figura 8.8. TGA de muestras con 2-propanol. Comparativa entre muestras con variación en concentraciones de PVP.

En el caso de los geles con mayores concentraciones de PVA mostraron una razón de pérdida de peso ligeramente mayor que a aquellos con concentraciones inferiores. El orden de razón de pérdida de peso fue M01>M06>M04 que en promedio se observó una razón de 100 %, 88.51 % y 84.03 % respectivamente, y considerando a la razón de pérdida de peso mayor como referencia de 100 %. Para este cálculo se consideraron las curvas en común de 0 °C a 50 °C (rango ubicado por debajo del primer punto de inflexión en las tres curvas) donde no se ha considerado un cambio considerable en la composición de cada gel. Debido a que la diferencia entre cada razón de pérdida de peso es muy pequeña en magnitud, no se considera que pueda tener grandes efectos sobre los resultados infrarrojos que puedan ser considerables. Aun así, es importante considerar que una velocidad menor de los solventes puede contribuir a un enfriamiento más lento de la zona de aplicación. Con base en esto, se puede argumentar que el cambio en la razón de pérdida de peso puede deberse principalmente a la difusión de las moléculas de los

solventes a través de las redes poliméricas del PVP y de la CMC, cuya mayor contribución sería, posiblemente, a causa del aumento en la viscosidad de las soluciones.

8.5. Evaluación *in vitro*

En la figura 8.9. se muestran las imágenes correspondientes a las termografías capturadas de la barra metálica con y sin gel. La imagen 8.9.a) corresponde a la imagen de la barra sin ningún medio de por medio, con un gradiente de temperaturas uniformemente distribuido y con una tendencia casi lineal. Las siguientes imágenes fueron captadas con la cámara termográfica una vez aplicado el gel sobre la membrana de soporte (portmaestras). Se puede observar que en algunas imágenes aparecen distintas manchas blancas en la imagen, ocasionadas por la formación de pequeñas burbujas una vez distribuido el material sobre la membrana plástica debido a que la membrana es demasiado hidrofóbica en relación al material aplicado. Este fenómeno se disminuyó considerablemente al cubrir el gel con una segunda membrana para mantenerlo con una buena distribución, sin embargo, como se puede observar en algunas de las imágenes en las cuales no aparece ninguna mancha. Sin embargo, la aplicación sobre la piel presenta una mejor distribución del material, por lo que no afecta a su desempeño durante la aplicación tópica en pruebas *in vivo*, como se mencionará más adelante. Es posible observar un cambio en el gradiente de temperaturas observable en la imagen. Mientras que en la imagen de referencia de la figura 8.9.a) se observa un gradiente de temperaturas casi continuo, los demás muestran un gradiente a lo largo de la barra, mostrando un salto en la mayoría de los casos cerca de la mitad de la imagen, cuyas temperaturas se aproximan con los 37 °C, la temperatura promedio del cuerpo de un adulto sano.

Ahora, considérese como x el largo de la barra (dirección del gradiente) y como y el ancho. Así, calculando el promedio en y de las temperaturas medidas en las imágenes con el gel, y graficando contra la x , usando como unidad de medida la temperatura en x de la barra

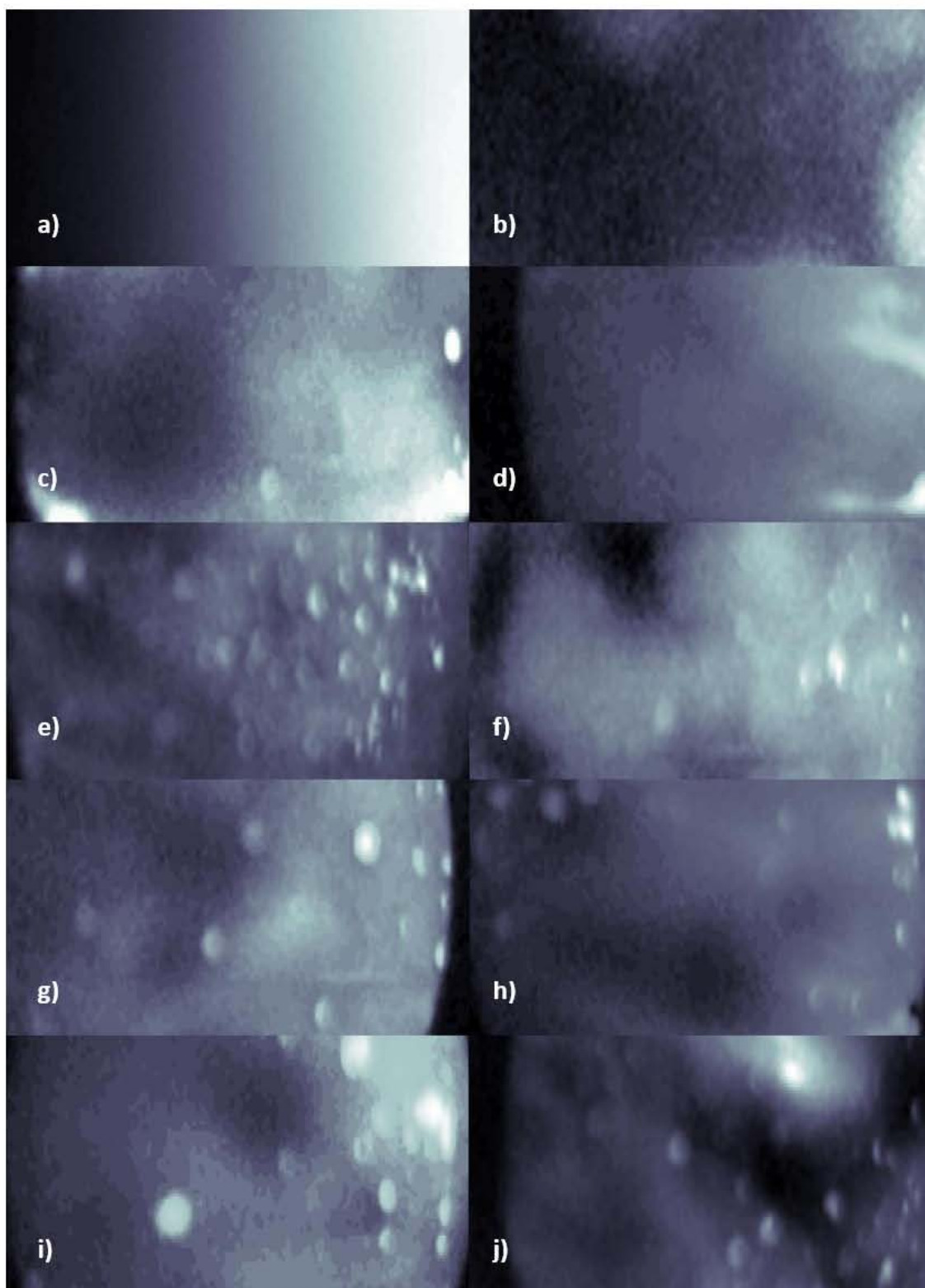


Figura 8.9. a) Termografía de la barra sin gel como blanco de referencia y b-j) termografías de la barra una vez aplicado el gel sobre la membrana del portamuestras para las formulaciones de CMC/PVP-001 a la CMC/PVP-009 en orden de aparición.

original, es posible correlacionar las temperaturas reales del objeto de estudio con las obtenidas una vez aplicado el gel. En la figura x. se observan dichas tendencias para las formulaciones que contienen 2-propanol en su composición. Las dos formulaciones con PVP registraron lecturas de temperaturas mayores, que la que no contenía PVP, aunque el rango del gradiente se mantiene cerca de los 2.5 °C de temperatura. La formulación con CMC/PVP-001 muestra un comportamiento más lineal en comparación con las formulaciones CMC&PVP-006 y -004, siendo la primera de estas dos la que presenta un mayor cambio aproximadamente a 40 °C del blanco.

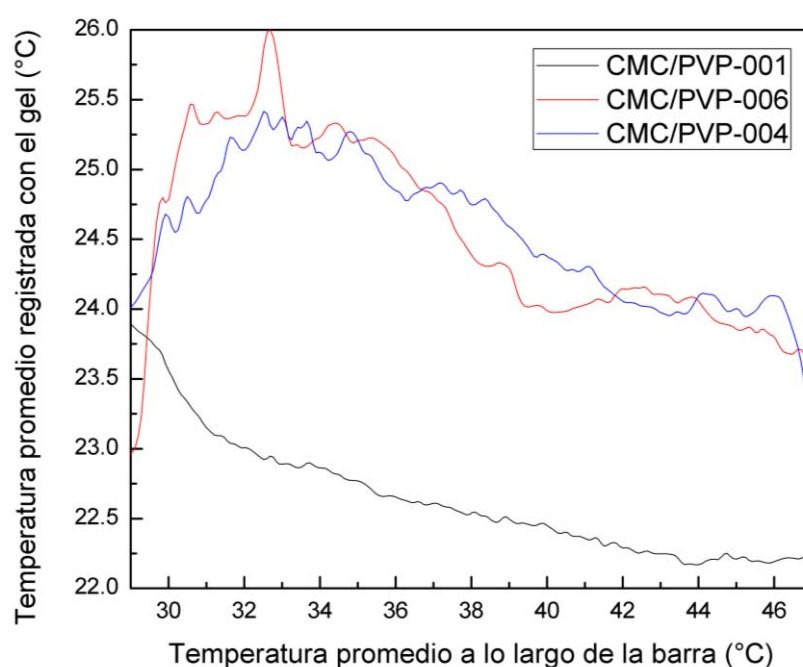


Figura 8.10. Lectura de temperaturas observables con la aplicación del gel para soluciones preparadas con 2-propanol.

En las formulaciones preparadas con etilenglicol se observó que el PVP no tuvo ningún efecto considerable sobre el paso de la radiación térmica a través del gel. En este caso, los geles mostraron un mayor cambio en la temperatura final observada respecto al blanco de referencia aproximadamente a 39 °C, siendo la formulación CMC/PVP-002 la

que presentó el cambio más significativo. Estas muestras presentaron un mayor rango de temperatura final observable, una vez aplicado el gel de 22.0 a 27.5 °C aproximadamente.

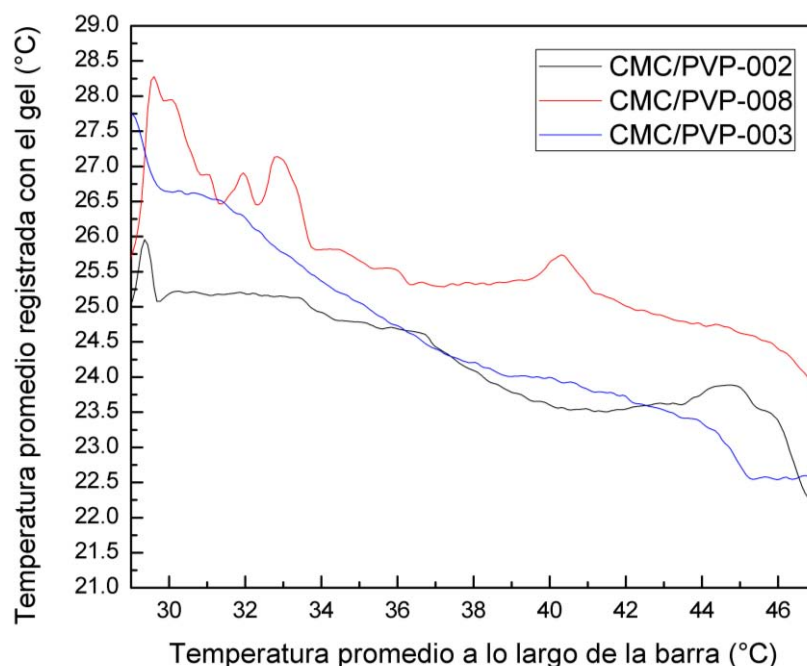


Figura 8.11. Lectura de temperaturas observables con la aplicación del gel para soluciones preparadas con etilenglicol.

En la figura 8.12 se muestran los geles preparados con la mezcla de ambos solventes (etilenglicol y 2-propanol). En este caso el PVP mostró un efecto en la tendencia de la temperatura final observable, principalmente en la formulación CMC/PVP-005, aproximadamente a 38 °C, mientras que la formulación CMC/PVP-007 mostró una tendencia preferentemente lineal. El rango de la temperatura final observable osciló entre 21.5 y 26 °C.

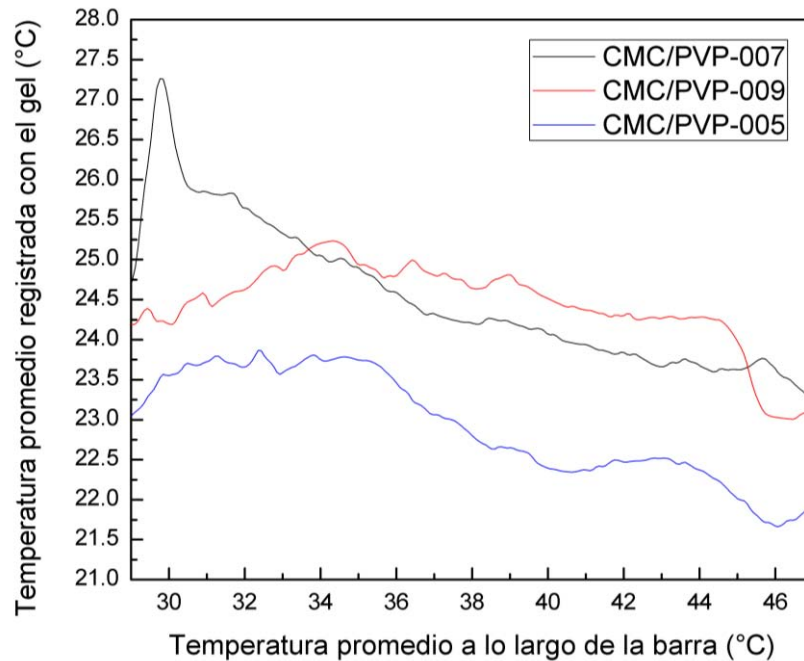


Figura 8.12. Lectura de temperaturas observables con la aplicación del gel para soluciones preparadas con 2-propanol y etilenglicol.

8.6. Evaluación de aplicación tópica *in vivo*

Por cada muestra de gel aplicado sobre el brazo se obtuvieron cuatro imágenes principales: una imagen blanco de referencia (termografía de brazo sin aplicación tópica de gel), una termografía sin tratamiento digital, una misma imagen ya con tratamiento digital en MatLab, y por último una imagen con un gradiente con los cambios de temperatura más relevantes.

La figura 8.13 muestra las imágenes obtenidas para la prueba de referencia con procesamiento digital, el mismo empleado para las termografías en las que se aplicó el gel. En la imagen 8.13.a) es posible apreciar la parte anterior del brazo, desde cuatro dedos bajo el hombro hasta la muñeca sin ningún tratamiento digital previo. Es posible apreciar claramente una vena muy pronunciada en la parte superior del brazo, por arriba de la fosa del codo. Es posible apreciar una segunda vena como una línea de menor temperatura en relación al tejido circundante que se propaga a lo largo del antebrazo. En la imagen 8.13.b) se aprecia la misma imagen con un aumento del contraste en el área del brazo, donde no es posible observar ninguna red vascular adicional a las venas

observables en la primera imagen. Este punto es importante considerarlo, porque gracias a ello es fácil concluir que un tratamiento digital no asegura la visualización de la red vascular por sí misma. Por último, en la figura 8.13.c) se muestra una imagen donde se observan los bordes de la imagen. Como era de suponer, las venas presentes en la imagen

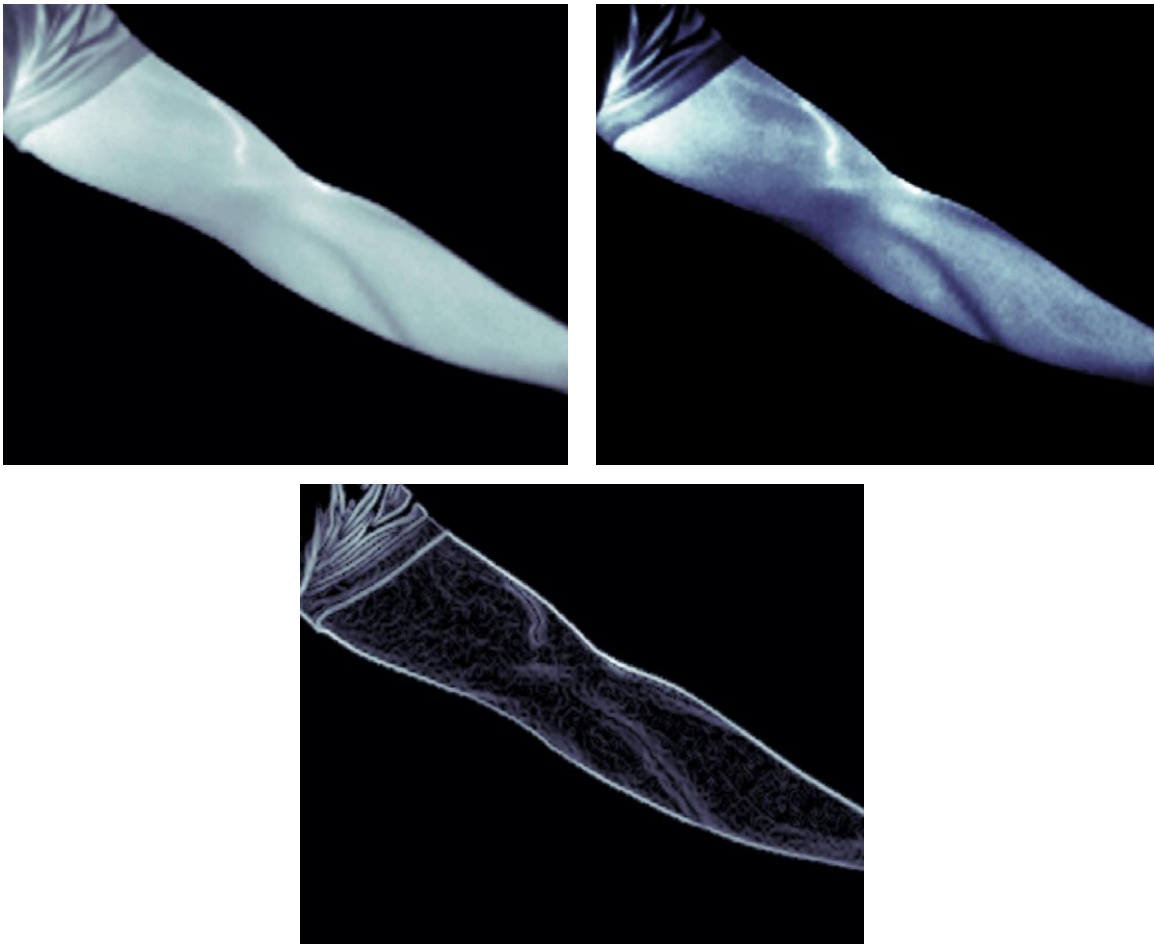


Figura 8.13. Termografías de brazo sin aplicación tópica del gel: termografía blanco de referencia sin procesamiento digital (arriba izquierda), Primer procesamiento digital (aumento del contraste digital y disminución de ruido de fondo) (arriba derecha), y segundo procesamiento digital (identificación de bordes)

inicial fueron identificadas por sus bordes, ya que muestran una mayor diferencia de temperatura en relación al tejido circunvecino. Cabe destacar que tanto en las imágenes

termográficas como en la imagen de identificación de bordes se relacionan los colores más brillantes o claros con una mayor intensidad en la temperatura, y los colores oscuros representan los puntos más fríos en el objeto de estudio.

Con la finalidad de simplificar la descripción de las imágenes mostradas a partir de la figura 8.14 se enlista en la tabla 8.2 la descripción correspondiente a cada tratamiento y una clave de identificación.

Tabla 8.2. Descripción de claves de procesos realizados sobre las termografías.

Clave	Descripción
TSPD	Termografía sin procesamiento digital. Corresponde a aquellas obtenidas sin ningún cambio en sus propiedades.
TCPD-1	Termografía con primer procesamiento digital. Se indica para las imágenes termográficas a las que se les ha disminuido el ruido de fondo, y aumentado el contraste por medio de edición digital.
AC	Ajuste de color. Con ello se busca aplicar un color al cual el ojo humano sea más sensible (e.g.: verde, cian) sobre las zonas de mayor importancia, principalmente para mejorar la visualización de la red vascular.
TCPD-2	Termografía con segundo procesamiento digital. Aquí se busca identificar las zonas de mayor cambio mediante el uso de un algoritmo que permita identificar los bordes de los componentes de la imagen.

En la figura 12.a) se muestra una imagen de la parte anterior del brazo, y el gel CMC/PVP-001 aplicado sobre la piel, el cual es claramente apreciable como una mancha oscura en la región del antebrazo por debajo de la fosa del codo. Aquí ya es posible identificar una red vascular subcutánea en la zona de aplicación, a diferencia de la imagen termográfica de la figura 8.14.a) correspondiente al brazo sin gel. La vascularización es vista sin

complicación alguna y con gran detalle, con un trazo que se dibuja a lo largo del antebrazo. También es posible observar unos trazos de menor intensidad que podrían corresponder ya sea a una red vascular con diámetro inferior, o de mayor profundidad en el tejido. Nótese además la importancia del fenómeno estudiado sobre el tejido del antebrazo, el cual está constituido principalmente por tejido muscular por debajo del sistema integumentario y tejido adiposo, el cual presenta mayor actividad metabólica por su naturaleza activa. En la imagen de la figura 8.14.b) se aprecia la misma termografía de la imagen anterior, pero con un tratamiento digital adicional para disminuir el ruido de fondo y aumentar el contraste. La imagen muestra un realce en los trazos de mayor intensidad de la red vascular, mejorando considerablemente la visualización de la misma. Sin embargo, algunos de los detalles observables en la primera imagen se pierden en la edición, dificultando su visualización y posible estudio. Por ello es necesario tener presente el enfoque de estudio, para así evitar descartar información que podría ser de utilidad. En la tercer imagen (figura 8.14.c)) se observa la segunda imagen ya con la aplicación de un color que sea más fácilmente apreciable por el ojo humano^{iv}. De esta manera es posible identificar detalles que no se aprecian con claridad en las imágenes con el espectro cromático empleado inicialmente. Para la figura 8.14.d) se empleó un algoritmo basado en un método numérico de derivación con la aproximación de Richardson, el cual permitió identificar los bordes en los distintos trazos presentes en la imagen, acoplado a uno de los métodos empleados para disminuir el ruido de fondo en las termografías anteriores. La imagen permite observar las zonas con mayores cambios de temperatura entre un punto y otro. Visto desde otro punto de vista, los bordes presentes en la imagen representan los límites que delimitan un mayor contraste entre un punto y otro, de manera que los bordes de mayor intensidad en este caso representan aquellos puntos en los cuales el cambio de temperatura respecto a los puntos circundantes.

^{iv} Se debe tener cuidado en interpretar el concepto de sensibilidad del ojo humano para determinados colores. Se sabe que el ojo humano cuenta con tres tipos de células receptoras del color llamados conos, que son para el rojo, el verde y el azul, siendo los receptores del azul los más sensibles. Sin embargo, la cantidad de conos es considerablemente menor al resto de estos receptores (cerca del 2 %)³⁶. Estudios afirman que el color verde es el color presenta una intensidad mínima observable por el ojo en un cuarto oscuro inferior al resto de los colores. Por tanto, colores como verde y cian pueden ser empleados para observar detalles pequeños con mayor facilidad en un fondo oscuro³⁷.

Realizando una comparativa entre esta imagen con aquella en la cual no se aplicó el gel, es fácil notar los bordes de la red vascular del antebrazo con un contraste considerablemente alto, haciéndolos fácilmente observables.

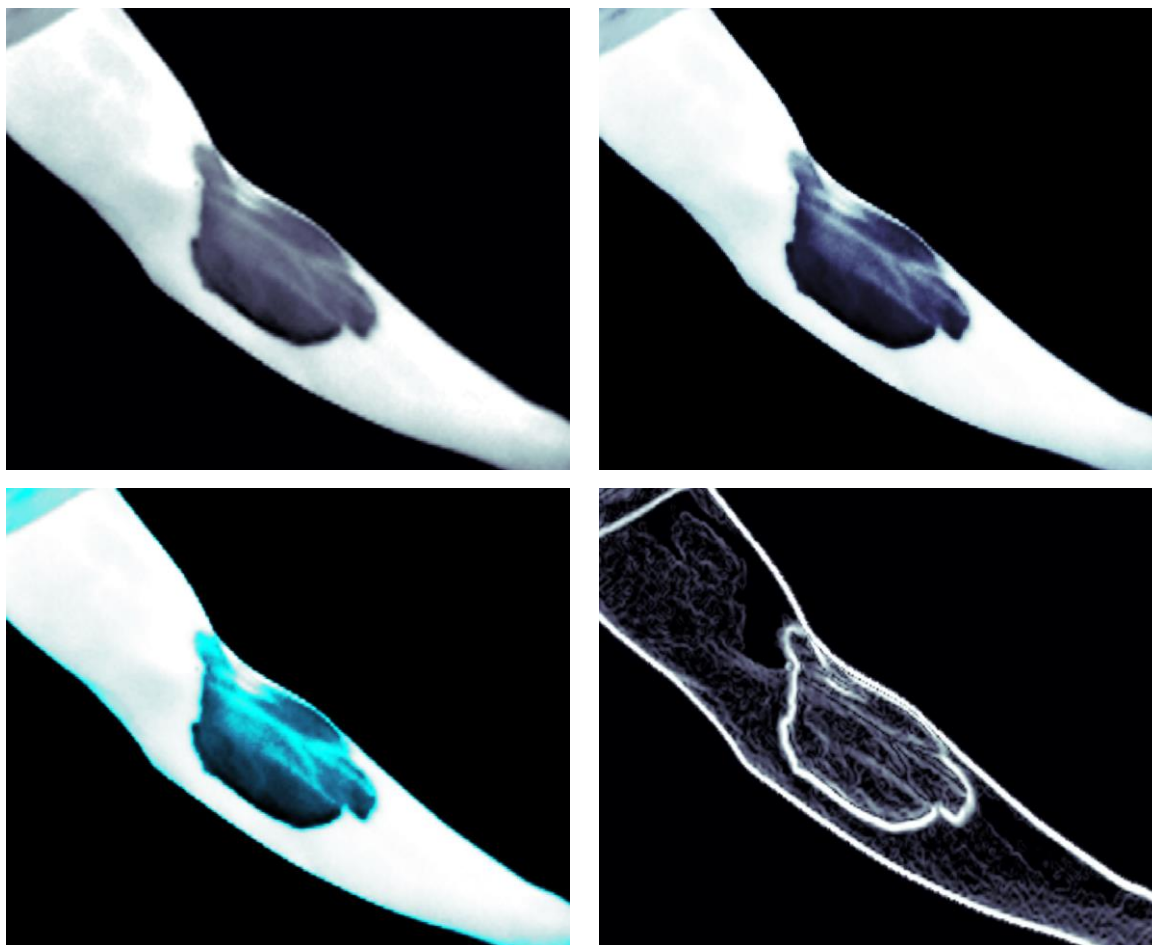


Figura 8.14. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-001: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

Los resultados en la visualización de las muestras entre cada muestra aplicada fueron muy similar entre sí, con diferencias mínimas, las cuales se mencionaran para cada caso.

En la figura 8.15 se muestran las imágenes correspondientes al gel CMC/PVP-002. Las muestras se aplicaron en el brazo observando la misma red vascular. Puede notarse una ligera disminución en los detalles de menor intensidad en comparación con lo observado

en la figura 8.13 presentes dentro de los límites de aplicación de la muestra. La figura 8.15.b) muestra una mejor visualización de la red vascular, en relación a la figura 8.15.a). El ajuste del color realza los detalles de menor intensidad. La figura 8.15.d) muestra con mayor claridad la disminución de algunos detalles.

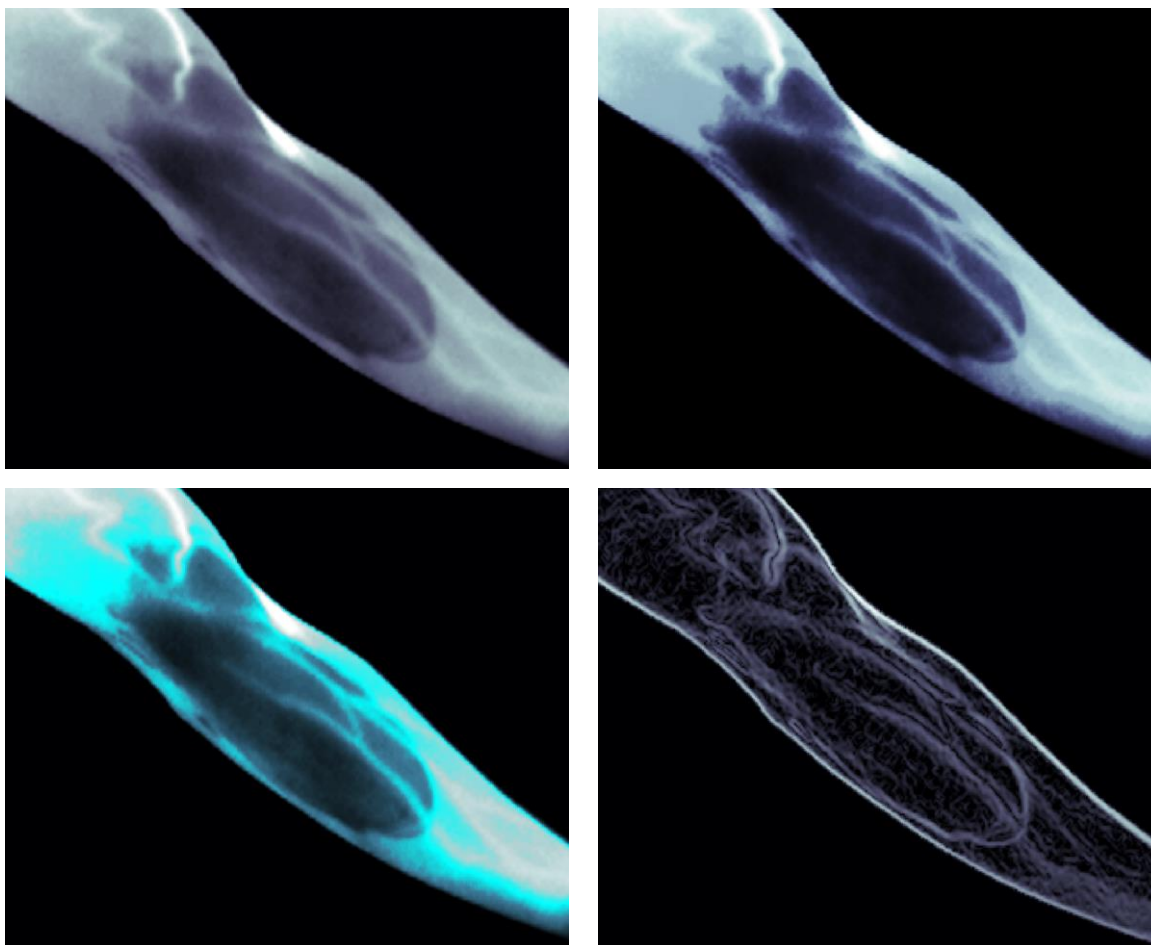


Figura 8.15. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-002: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

El gel con la formulación CMC/PVP-003 presentó uno de los mejores resultados, ya que muestra un alto contraste, y mostrando un gran detalle de zonas de menor intensidad, tal como se observa en la figura 8.16.

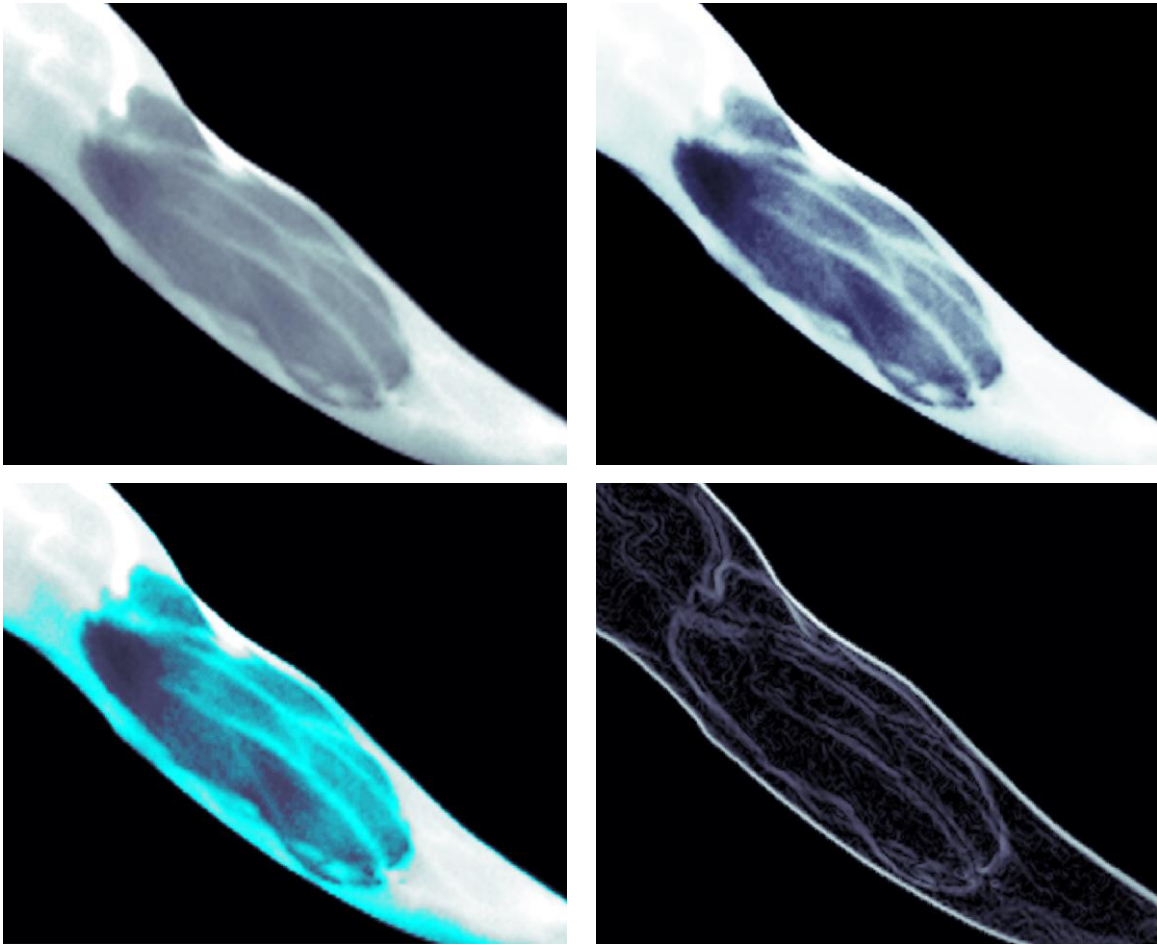


Figura 8.16. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-003: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

La figura 8.17 corresponde a la aplicación del gel CMC/PVP-004. En la figura 8.17.a) se muestra una imagen con mucho detalle, que puede ser aprovechado con un tratamiento digital, tal y como se ve en las imágenes subsecuentes.

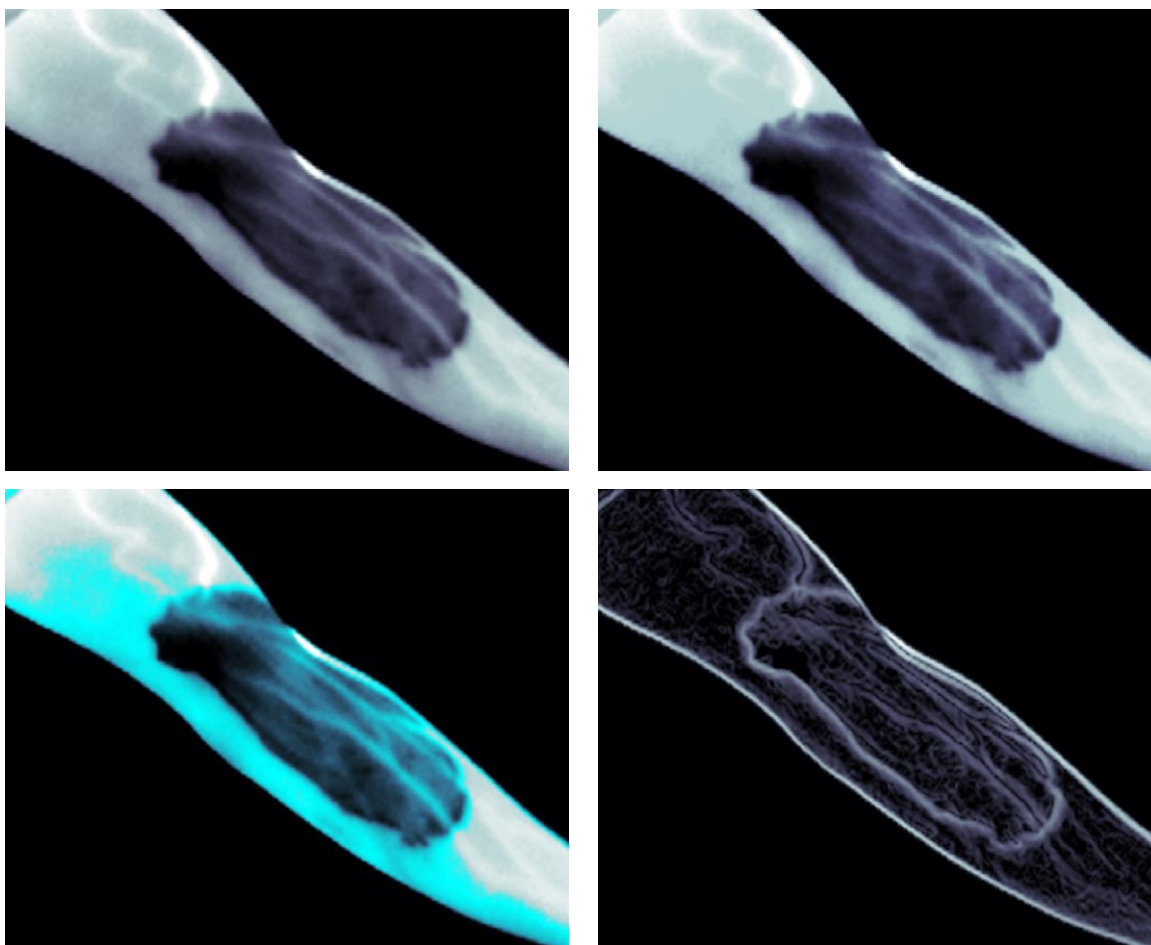


Figura 8.17. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-004: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

En la figura 8.18, la red vascular más prominente se muestra claramente y mejora con el tratamiento digital. Los detalles de menor intensidad se aprecian ligeramente en la imagen sin tratar (imagen 8.18.a)), y mejoran ligeramente a simple vista una vez realizado el ajuste de color (figura 8.18.c)). En la imagen con contraste aumentado se pierden de vista los detalles de menor intensidad, pero realza las de mayor intensidad.

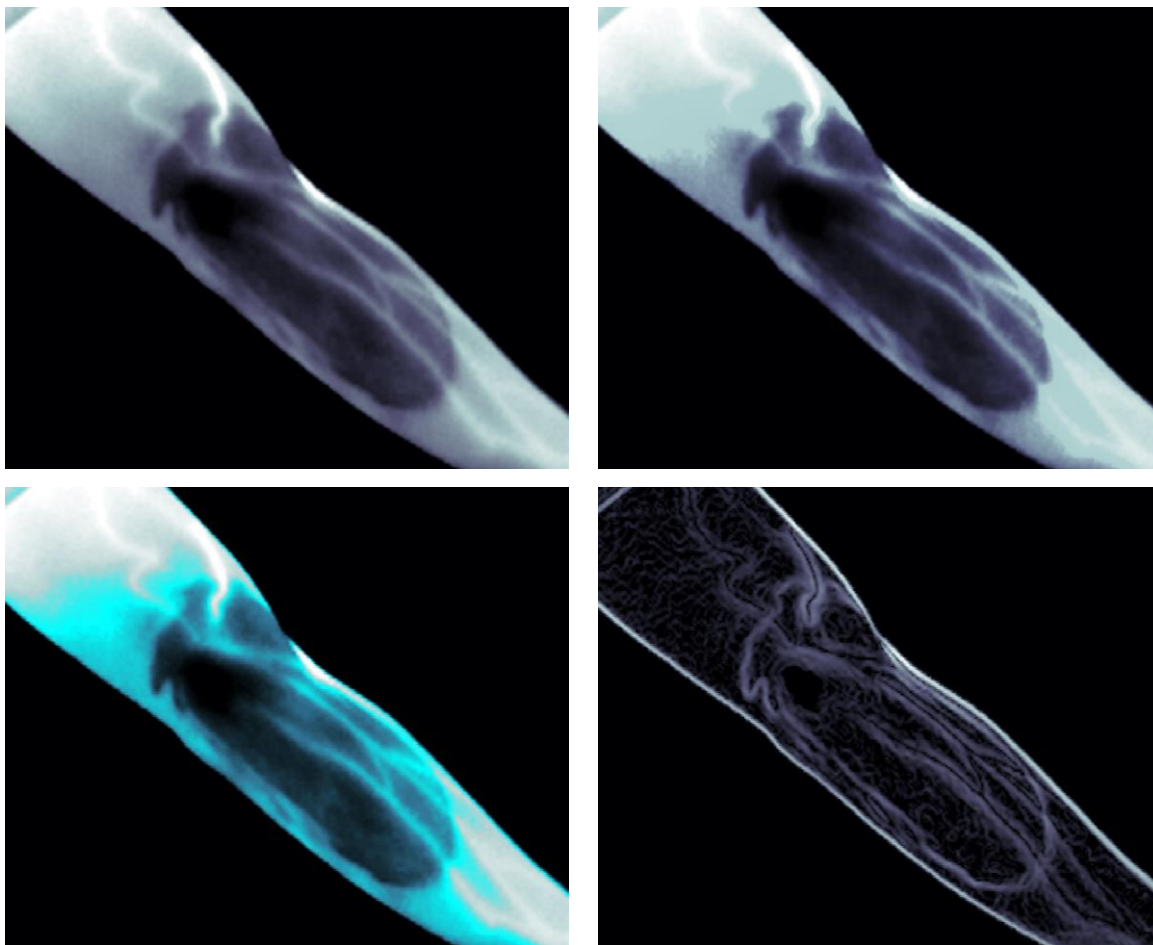


Figura 8.18. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-005: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

Los resultados de la figura 8.19 muestra menor detalle en intensidades bajas, y lo mismo, pero en menor grado, sucede con la vascularidad de mayor intensidad, aunque estas últimas se ven bien definidas.

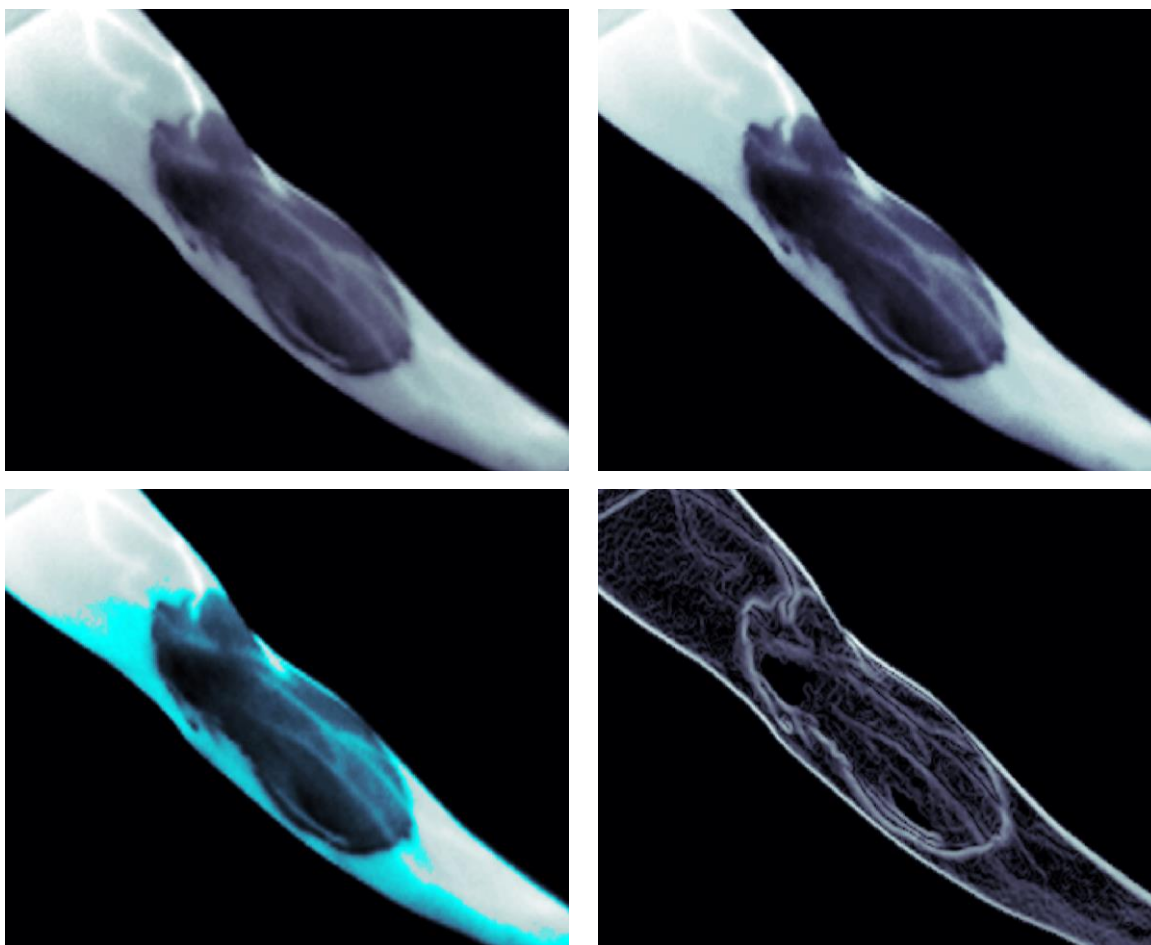


Figura 8.19. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-006: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

Nuevamente, las imágenes de la figura 8.20 muestran las venas más prominentes bien definidas, mientras que los detalles de menor intensidad aparecen poco definidos a simple vista.

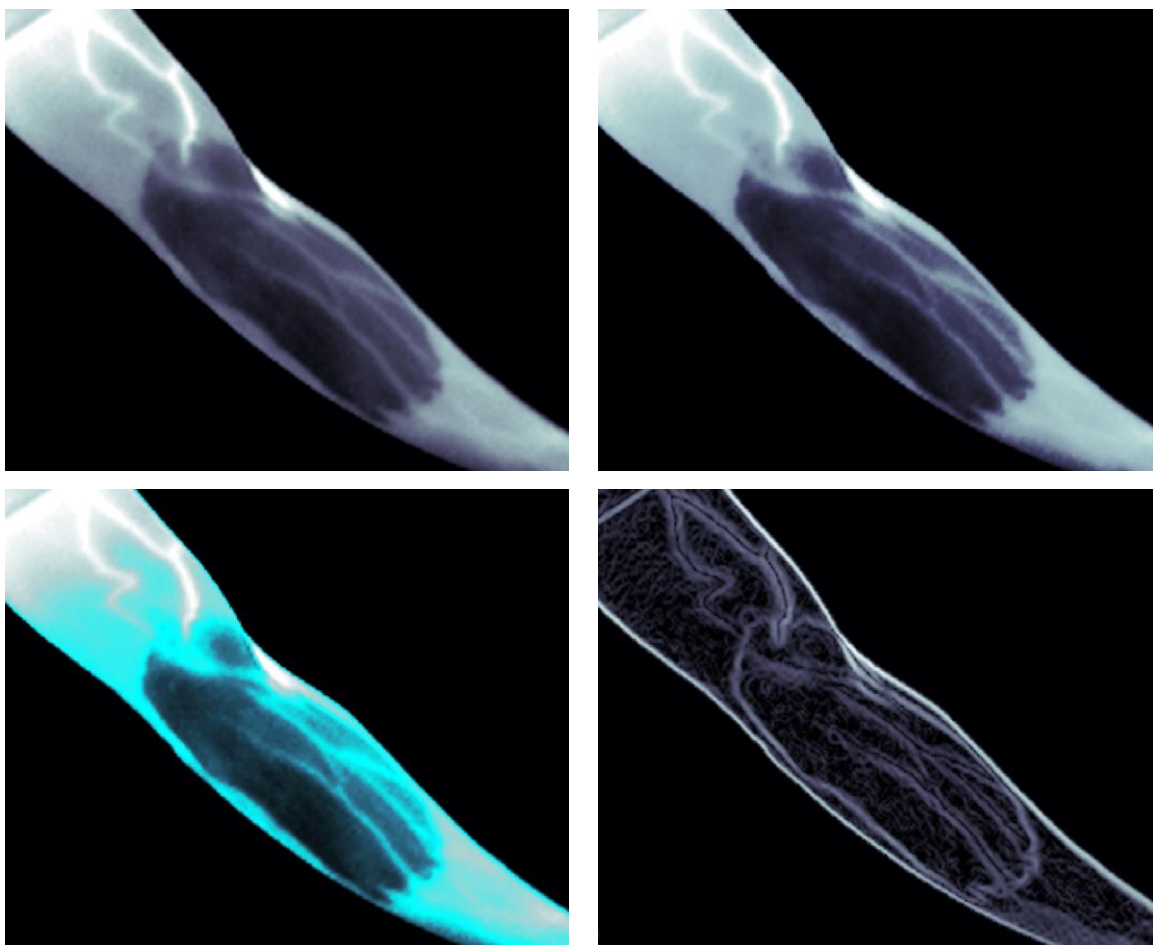


Figura 8.20. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-007: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

Las termografías siguientes (Figura 8.21) muestran principalmente las venas más prominentes, con poca definición de los detalles de menor intensidad, cuya formulación corresponde a la muestra CMC/PVP-008.

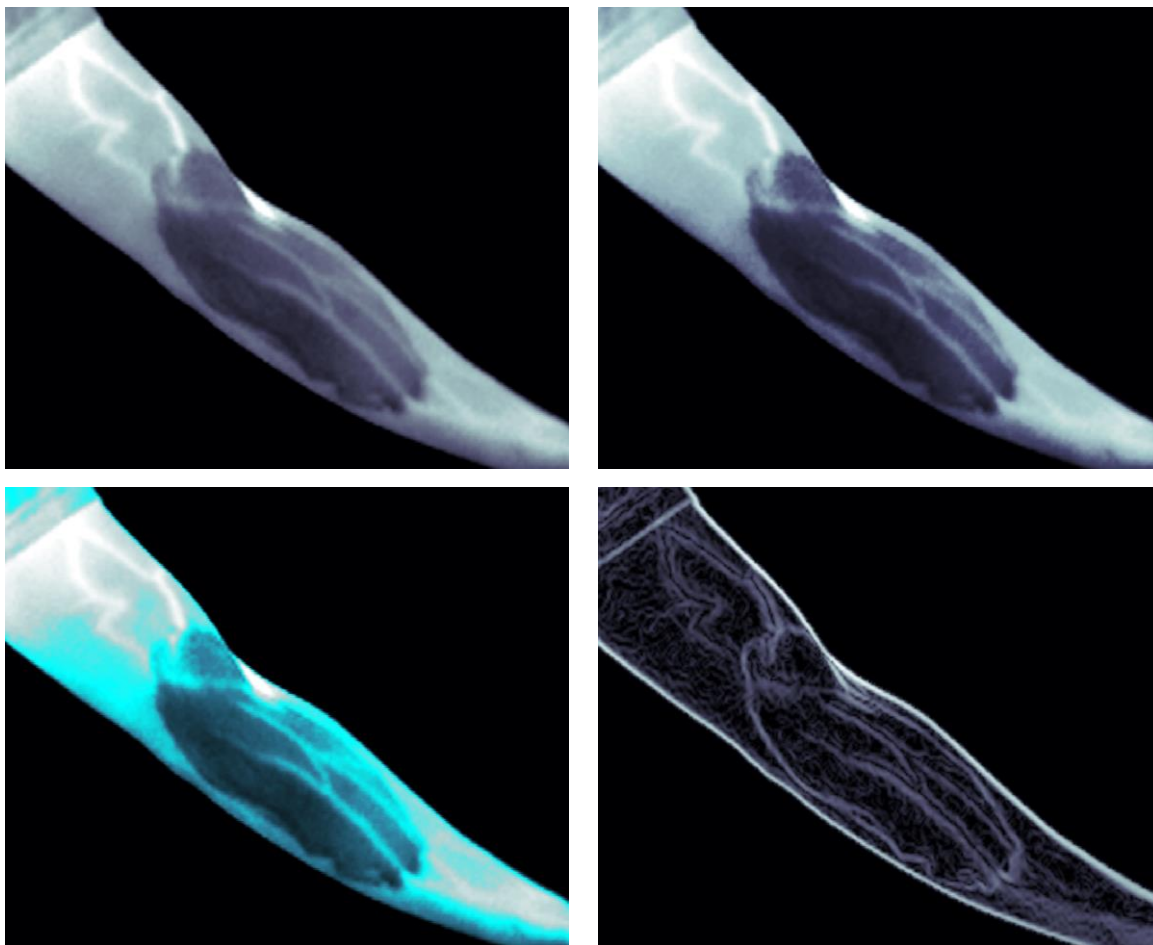


Figura 8.21. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-008: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

Por último, el gel correspondiente a la formulación CMC/PVP-009 (Figura 8.22) mostró poca definición en los detalles de baja intensidad, y buena visibilidad en la red de mayor intensidad.

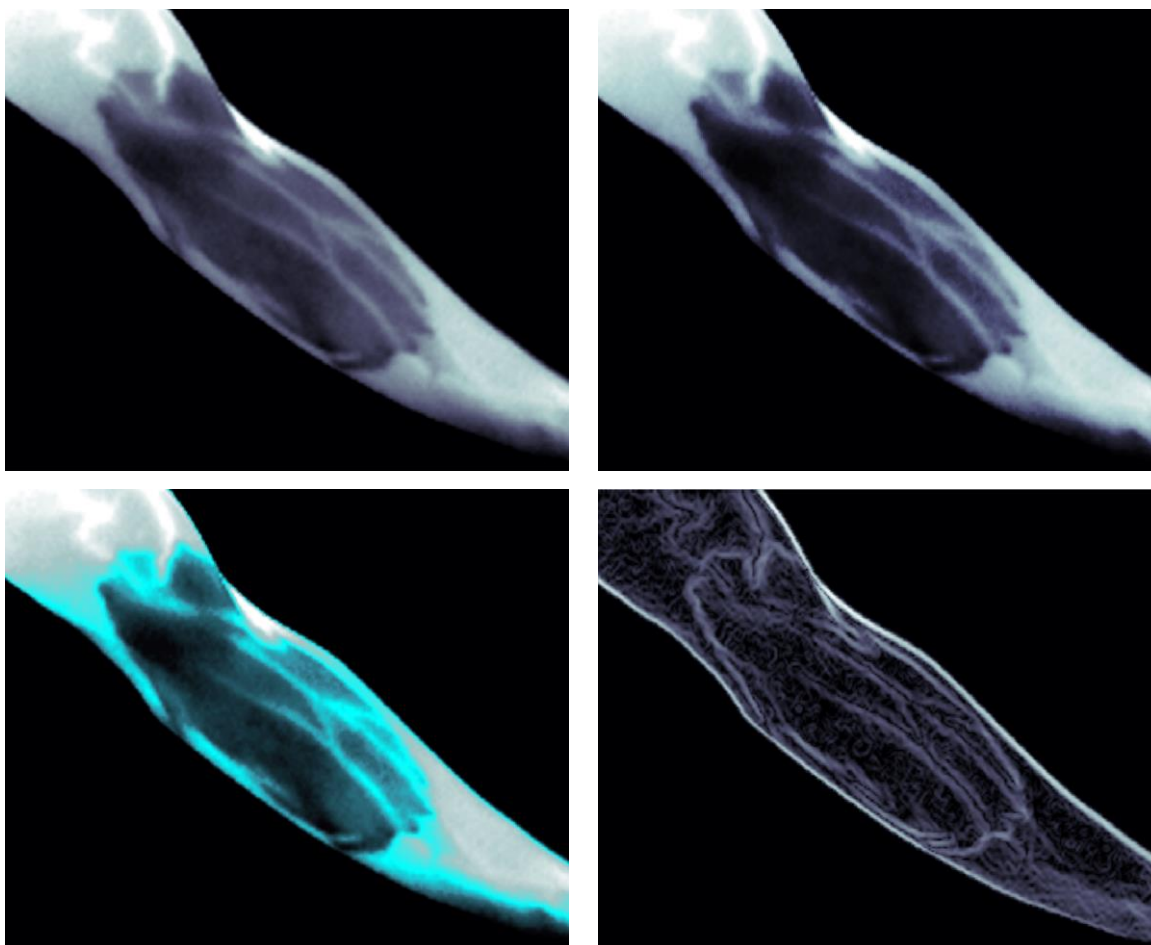


Figura 8.22. Termografías de brazo con aplicación tópica del gel CMC/PVP-009: TSPD (arriba, izquierda), TCPD-1 (arriba, derecha), AC (abajo, izquierda) y TCPD-2 (abajo derecha)

8.7. Análisis por histograma de conteo de intensidades

En esta sección, se muestran las imágenes termográficas con la aplicación de los distintos geles y el blanco de referencia, realizando un estudio comparativo mediante el rango de intensidades de señal infrarroja detectables por la cámara infrarroja. En la figura 8.23 se observan las diferentes termografías junto con al histograma correspondiente a una zona de interés. En la tabla 8.3 se enlistan los rangos de temperaturas correspondientes a cada zona analizada por este método, donde se expresa por un porcentaje el aumento del contraste respecto al blanco y el factor de contraste para cada muestra, el cual se

determinó obteniendo el cociente entre los rangos de temperatura de la imagen de prueba y la imagen de referencia observados en el histograma. Nótese que sólo se consideran las cuentas de intensidades relevantes, y no las que no sólo aparecen como puntos dispersos de ruido.

Todas las termografías de prueba mostraron un contraste por encima del 200 % de mejora en relación a la prueba de referencia, además de la indiscutible mejora en la visualización de la red vascular más prominente. Las termografías obtenidas para el caso de las pruebas realizadas con los geles en los cuales se utilizó el 2-propanol mostraron resultados significativamente mejores en relación a las pruebas donde se aplicaron geles a base de etilenglicol. Esto es posible por las distintas velocidades de evaporación y a la ventana que óptica que permite el paso de radiación térmica de interés, de acuerdo con lo discutido en capítulos anteriores.

Tabla 8.3. Datos comparativos del rango de temperaturas en los histogramas.

Muestra	Rango de temperaturas	Max-min (°C)	Factor de contraste (muestra/blanco)
Blanco	32.7 °C – 33.6 °C	0.9	1.0
CMC_PVP_001	26.7 °C – 30.8 °C	4.1	4.6
CMC_PVP_002	26.0 °C – 29.0 °C	3.0	3.3
CMC_PVP_003	28.5 °C – 31.0 °C	2.5	2.8
CMC_PVP_004	25.6 °C – 28.9 °C	3.3	3.7
CMC_PVP_005	26.5 °C – 29.5 °C	3.0	3.3
CMC_PVP_006	25.1 °C – 29.5 °C	4.4	4.9
CMC_PVP_007	26.2 °C – 29.1 °C	2.9	3.2
CMC_PVP_008	27.0 °C – 29.5 °C	2.5	2.8
CMC_PVP_009	25.5 °C – 28.5 °C	3.0	3.3

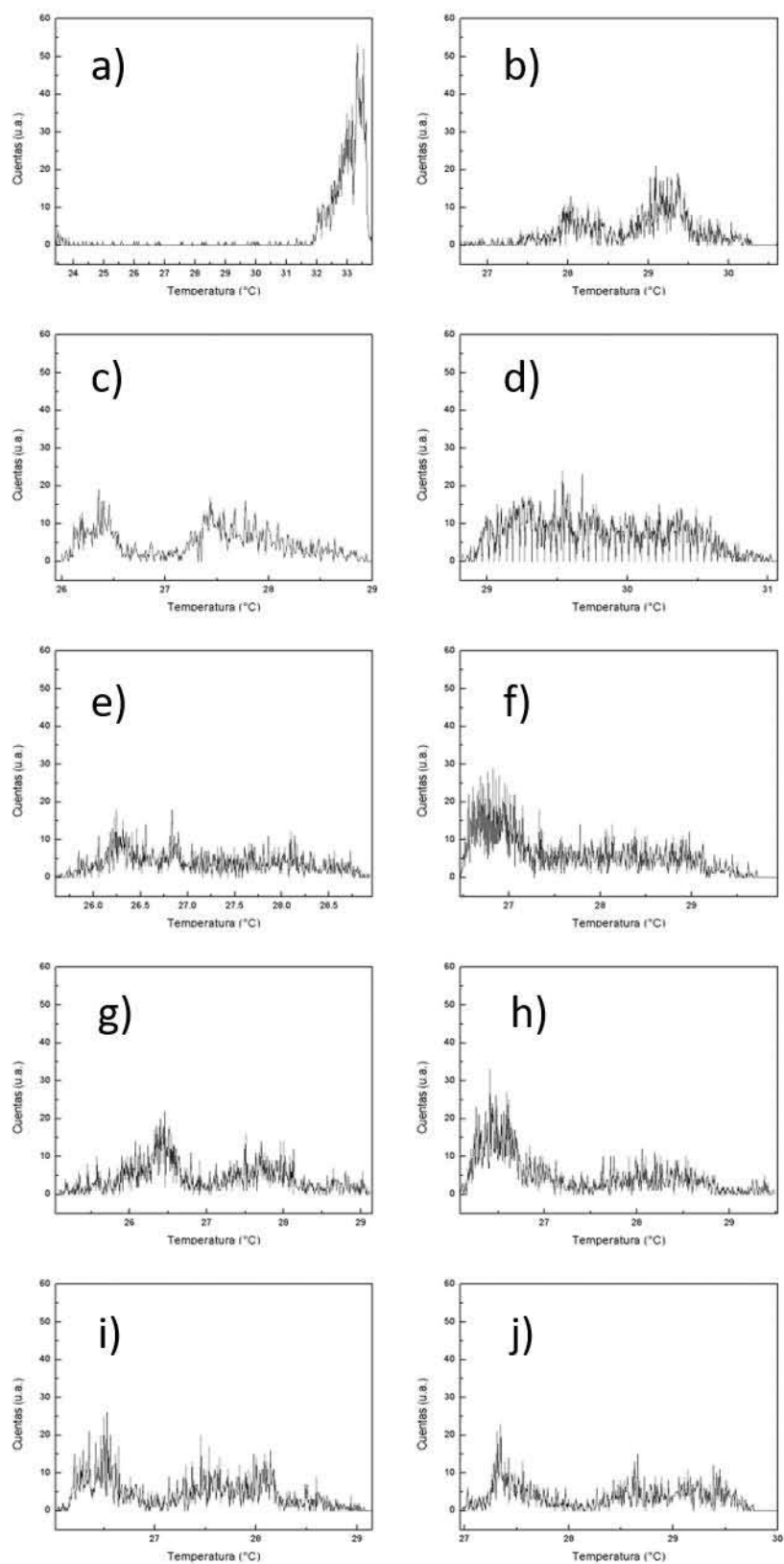


Figura 8.23. Histogramas de a) imagen de referencia y b-j) con aplicación de gel.

9. CONCLUSIONES

Se observó la presencia de una ventana óptica alrededor de los 1000 cm^{-1} en los espectros infrarrojos, con amplitud de entre 80 y 160 cm^{-1} de diferencia. No se observó ningún cambio en los espectros por ATR que indicaran la presencia de una reacción química, y las bandas de absorción permanecieron inalterables.

Las velocidades de evaporación demostraron que los geles con etilenglicol se evaporan más en relación a las demás formulaciones, seguido de las formulaciones con etilenglicol más 2-propanol, y siendo las que contenían 2-propanol las de velocidades superiores. No se observó ningún efecto considerable del PVP sobre las velocidades de evaporación de los solventes.

El análisis calorimétrico permitió identificar las temperaturas de evaporación y degradación de cada uno de los componentes. Además, con la ayuda de este estudio se concluyó que no hay presencia de reacciones secundarias entre los componentes con la variación de la temperatura.

El estudio *in vitro* reveló que los geles mejoran la relación del paso de mayor intensidad de radiación térmica a partir de 38 °C aproximadamente sobre temperaturas más elevadas, respecto a las temperaturas inferiores a este punto, formando un gradiente no lineal que permite identificar con mayor claridad temperaturas más elevadas con mayor claridad, mejorando así el contraste de imágenes térmicas mediante la contribución óptica del gel.

Los geles mostraron mejorar la visibilidad de redes vasculares superficiales considerablemente respecto a la imagen de referencia, superando por mucho el cambio de contraste realizado mediante edición digital. La intensidad de la señal final observable para el caso de las redes vasculares podría estar relacionada con la profundidad de las venas, su diámetro y temperatura de la sangre.

La edición digital permitió mejorar la visualización de redes vasculares de mayor intensidad, logrando que los resultados obtenidos por la aplicación tópica de los geles

mejoraran al resaltar detalles en puntos de mayor intensidad. Sin embargo, la edición digital tendía a dificultar la visualización a simple vista de los detalles de menor intensidad.

Se espera que la aplicación tópica del agente de contraste pueda mejorar la visualización de distintas zonas del cuerpo donde se presenten redes vasculares superficiales, como es en el caso de la mama. Debido a los cambios de temperatura, la vasodilatación, el aumento del flujo sanguíneo y la formación de nuevos vasos sanguíneos, ocasionados por la presencia de diferentes tipos de cáncer en el tejido mamario, se espera que el gel ayude a mostrar resultados favorables que permitan el estudio de las redes vasculares y su distribución en el tejido mamario, así como la presencia de tejido anormal para la identificación de posibles neoplasias malignas, tomando como referencia el presente estudio para futuros trabajos.

Por lo observado en los rangos de temperaturas presentes en los histogramas, los geles preparados a base de 2-propanol son mejores opciones para aumentar el contraste de las termografías. El PVP contribuía a disminuir el contraste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross MH, Pawlina W. *Histology. A text and atlas*. 7.^a ed.; 2016.
2. Sarkar S, Mandal M. Breast Cancer : Classification Based on Molecular Etiology Influencing Prognosis and Prediction. 2011.
3. Granados-García M, Herrera-Gómez Á. *Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos*. 4.^a ed. Mc Graw-Hill; 2010.
4. Schellhorn C, Valdés V. *Lactancia Materna: contenidos técnicos para profesionales de la salud*. 2.^a ed. Ministerio de Salud; 2010.
5. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Cáncer de mama en México : una prioridad apremiante. 2009;51(3):335-344.
6. Bonadonna G, Hortobagyi GN, Valagussa P. *Textbook of Breast Cancer: A clinical guide to therapy*. 3.^a ed. Taylor & Francis Group; 2006.
7. GLOBOCAN. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Published 2012.
8. INEGI. *ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA*. México; 2015.
9. Sanfilippo J, Moreno-Hernández MS. Cáncer de mama. Seminario El ejercicio actual de la medicina. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/abr_01_ponencia.html. Published 2008. Accedido septiembre 3, 2015.
10. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical Implication. *Virchows Arch*. 2002;440:134-138.
11. Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L. *Breast Cancer: Nuclear Medicine in*

Diagnosis and Therapeutic Options. Springer; 2008.

12. Holland R, Peterse JL, Mills RR, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Sem Diagn Pathol*. 1994;3:167-180.
13. Nass SJ, Henderson IC, Lashof JC. *Mammography and Beyond: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer*. Institute of Medicine, National Research Council; 2001.
14. Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am*. 1996;76:383-392.
15. CHEVALLIER B, ASSELAIN B. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1987;60(November 2016):897-902. doi:10.1002/1097-0142(19870815)60.
16. Jiang WG, Mansel RE. *Cancer metastasis, molecular and cellular mechanisms and clinical intervention*. Kluwer Academic Publishers; 2004.
17. Weber GF. *Molecular Mechanisms Of Cancer*. Springer; 2007.
18. Marmé D, Fusening N. *Tumor Angiogenesis: Basic mechanisms and Cancer Therapy*. Springer; 2008.
19. Folkman J. Tumor Angiogenesis : from Bench to Bedside. En: *Tumor Angiogenesis: Basic mechanisms and cancer therapy*. ; 2008:3-28.
20. Miles DW, Thomsen LL, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *J Cancer*. 1995;72:41-44.
21. Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance p. *Am Soc Clin Investig*. 1994;94:2036-2044.
22. Bezerra L a., Oliveira MM, Rolim TL, et al. Estimation of breast tumor thermal properties using infrared images. *Signal Processing*. 2013;93(10):2851-2863. doi:10.1016/j.sigpro.2012.06.002.

23. de Weerd L, Mercer JB, Weum S. Dynamic infrared thermography. *Clin Plast Surg*. 2011;38(2):277-292. doi:10.1016/j.cps.2011.03.013.
24. Costello JT, McInerney CD, Bleakley CM, Selfe J, Donnelly AE. The use of thermal imaging in assessing skin temperature following cryotherapy: A review. *J Therm Biol*. 2012;37(2):103-110. doi:10.1016/j.jtherbio.2011.11.008.
25. Shaw RJ. Glucose metabolism and cancer. *Sci Direct*. 2006;18:598-608. doi:10.1016/j.ceb.2006.10.005.
26. Zu XL, Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. 2004;313:459-465. doi:10.1016/j.bbrc.2003.11.136.
27. Programa IX, Cient C. Figura 1. La inflamación, aunque en principio representa un proceso universal e inespecífico encaminado a restaurar la homeostasis disturbada, puede elegir, según la causa desencadenante, diferentes escenarios de actuación para conseguir resultados determina- dos. 2008;102:91-159.
28. Núñez M. *Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos*. Escuela Universitaria de Tecnología Médica; 2008.
29. IAEA. *Cyclotron Produced Radionuclides : Physical Characteristics and Production Methods*. International Atomic Energy Agency; 2009.
30. Ja R, Mj G, Domínguez I, Quincoces G, Prieto E, M RF. Tomografía por emisión de positrones en el cáncer de mama. *REV MED UNIV NAVARRA*. 2008;52:4-12.
31. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *How Does MRI Work? An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*. second. Springer; 2006.
32. Lusic H, Grinstaff MW. X-Ray Computed Tomography Contrast Agents. *Chem Rev*. 2014;113(3). doi:10.1021/cr200358s.X-Ray.
33. Ct DFPET, Debatin F. To Enhance or Not to Enhance ? 18 F-FDG and CT Contrast Agents in Dual-Modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45(1):56-66.

34. Sahraei Z, Mirabzadeh M, Fouladi DF, Eslami N, Eshraghi A. Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents : A Review of Literature. *J Pharm Care*. 2014;2(4):177-182.
35. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F, Glüer CC. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6(197):1-16. doi:10.3389/fphar.2015.00197.
36. Nave MOR. Los Conos Sensibles al Color. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/vision/colcon.html>.
37. Levy MI. *The Eye. The physiology of human perception*. 1.^a ed. Britannica Educational Publishing; 2011.

GLOSARIO

Adrenohipófisis. Pituitaria anterior.

Células Mioepiteliales (myoepithelium cells). Las células epiteliales localizadas en numerosas partes, especialmente en glándulas sudoríparas, mamarias, salivales, y en el iris de los ojos, pueden adquirir las características de células de músculo liso.

Conductos galactóforos. Conductos ubicados en el pecho que conectan a las glándulas mamarias con el exterior del pezón, por donde pasa la leche.

Corpus luteum. Es una estructura de secreción de hormonas que se desarrolla en un ovario después de que un óvulo ha sido liberado que se degenera después de unos días a no ser que comience la gestación.

Estroma. Tejido de soporte o matriz de un órgano, tumor, célula, etc.

Hipófisis. Término técnico de la glándula pituitaria. Se divide en adrenohipófisis y neurohipófisis.

Mesenquima. Es un tipo de tejido conectivo el cual se encuentra principalmente en los embriones. Contiene pequeñas células con forma de “*spindle*” de apariencia relativamente uniforme.

Microbolómetro. Detector de radiación infrarroja, cuyo principio de operación se basa en la detección de pequeños cambios en la resistividad eléctrica inducidos por el calor absorbido de la radiación recibida.

Neurohipófisis. Pituitaria posterior.

Precesión. En física, se refiere al movimiento de un eje de rotación alrededor de otro eje separado por un ángulo definido.

Radionúclido (radioisótopo). Isótopo con actividad radiactiva de un elemento.

Secreción apocrina. El producto de secreción es liberado en la porción apical de la célula, rodeada por una delgada capa de citoplasma con una envoltura de membrana plasmática.

Este mecanismo de secreción es encontrado en la glándula mamaria lactante, la cual es responsable de la liberación de grandes gotas de lípidos en la leche.

Secreción holocrina. El producto de secreción se acumula en la célula madura, la cual de manera simultánea sufre de una destrucción por medio de una muerte celular programada. De esta manera, el contenido de las células es liberado en el interior del lumen de la glándula.

Secreción merocrina. El producto de secreción es liberado en vesículas rodeadas de membrana a la superficie apical de la célula. Es aquí donde las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y extrude sus componentes por exocitosis.

Trabéculas. Bandas y fascículos musculares irregulares que se proyectan desde la pared muscular.

ANEXO 1. Obtención del histograma

```
clearvars -except cc y ccc cccl aa
a=input('Ingrese el vector de imagen');
b=a;

ss=size(b);
sscol=ss(1,2);
ssfil=ss(1,1);
maximo=max(max(b));
minimo=min(min(b));
dT=0.01;
sshisto=floor((maximo-minimo)/dT);

histo=zeros(1,sshisto);
temperatura=linspace((floor(minimo)), (floor(maximo)), sshisto);

z=0;
i2=0;
while i2<ssfil
    i1=1;
    i2=i2+1;
    while i1<sscol
        i1=i1+1;
        z=z+1;
        pb=(floor((b(i2,i1)).*(1/dT)))-(floor((minimo).*(1/dT)));
        if pb<=0
            pb=pb+1;
        end
        if pb>=sshisto
            pb=pb-1;
        end
        histo(1,pb)=histo(1,pb)+1;
        clear pb
    end
end

plot(temperatura,histo)
```

ANEXO 2. Identificación de puntos de temperatura

```
a=input('ingrese la matriz a evaluar');
aa=a;

sa=size(a);
sa1=sa(1,1);
sa2=sa(1,2);

tempm=min(min(aa));
tempM=max(max(aa));
plot(1,1); axis off
pause

while tempm<=tempM

aa=a;
sa=size(a);
sa1=sa(1,1);
sa2=sa(1,2);

r=tempm;
dr=.01;

saln=1;

while saln<=sa1
    sa2n=1;
    while sa2n<=sa2
        if aa(saln,sa2n)<=(r+dr) && aa(saln,sa2n)>=(r-dr)
            aa(saln,sa2n)=aa(saln,sa2n)*1;
        else
            aa(saln,sa2n)=aa(saln,sa2n)./aa(saln,sa2n).*1;
        end
        sa2n=sa2n+1;
    end
    saln=saln+1;
end
hold off

%=====
t1=linspace(1,sa1,sa1);
t2=linspace(1,sa2,sa2);
[t1,t2]=meshgrid(t2,t1);
surf(t1,t2,aa,'EdgeColor','none'); axis off tight; view(0,90);
colormap((summer/1.1)+.0)
set(gcf,'Color','w')
drawnow
pause
hold off
tempm=tempm+(2*dr);
end
```

ANEXO 3. Identificación de bordes y gradiente

```
function dy = mmDerivative(t,y)
n= length(t);
i=1;
dy(1)= (y(2)-y(1))/(t(2)- t(1));
i=2;
dy(2)=(y(3)-y(1))/(t(3)-t(1));
i=3;
while i<(n-1)
    dy(i)=4*((1/12)*y(i-2)-(2/3)*y(i-1)+(2/3)*y(i+1)-
    (1/12)*y(i+2))/(t(i+2)-t(i-2));
    i=i+1;
end

dy(i)= (y(i+1)-y(i-1))/(t(i+1)-t(i-1));
i=i+1;

dy(i)= (y(i)-y(i-1))/(t(i)-t(i-1));
end

clearvars -except cc y ccc aa
c=input('ingrese la matriz de imagen');
s=size(c);
s1=s(1,1);
s2=s(1,2);
ss=1;
ya=linspace(1,s2,s2);
t1=linspace(1,s2,s2);

while ss<=s1
    c1=c(ss,:);
    t(ss,:)=t1;
    y1=c(ss,:);
    ya(ss,:)=mmDerivative(t1,y1);
    ss=ss+1;
end

tta=linspace(1,s1,s1);
ttb=linspace(1,s2,s2);
[tt1,tt2]=meshgrid(tta,ttb);

%=====
a=1;
if a==0
clearvars -except cc y ccc ya c
ct=transpose(c);
s=size(ct);
s1=s(1,1);
s2=s(1,2);
ss=1;
y=linspace(1,s2,s2);
t1=linspace(1,s2,s2);

while ss<=s1
```

```

        c1=ct(ss,:);
        t(ss,:)=t1;
        y1=ct(ss,:);
        yb(ss,:)=mmDerivative(t1,y1);
        ss=ss+1;
    end

    tta=linspace(1,s1,s1);
    ttb=linspace(1,s2,s2);
    [tt1,tt2]=meshgrid(tta,ttb);
    end

    %=====
    y=transpose(ya);
    y=(y-min(min(y)))/(max(max(y))-(min(min(y))))/2;

    pow=0.5001;
    yp=y.^pow;
    pow=pow+0.01;
    surf(tt1,tt2,yp,'EdgeColor','none'); axis off vis3d normal; view(90,0);
    colormap bone;
    drawnow
    pause(0.05)

    %=====
    clearvars -except cc y ccc yp qq
    a=input('introduzca la matriz');
    s=size(a);
    s1=s(1,1);
    s2=s(1,2);
    A=a;

    m1=0.0;
    m2=33.5;
    ss1=0;
    ss2=0;
    while ss1<s1
        ss1=ss1+1;
        ss2=0;
        while ss2<s2
            ss2=ss2+1;
            if a(ss1,ss2)<=m2 && a(ss1,ss2)>=m1;
                a(ss1,ss2)=a(ss1,ss2);
            else
                a(ss1,ss2)=32.8;
            end
        end
    end
    end
    tta=linspace(1,s1,s1);
    ttb=linspace(1,s2,s2);
    [tt1,tt2]=meshgrid(ttb,tta);
    surf(tt1,tt2,a,'EdgeColor','none'); axis off normal; view(180,90);
    colormap bone;
    drawnow

    aa=a;

```