



---

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Departamento de Ciencias Químico-Biológicas

*La nanotermometría de sistemas biológicos: nuevas perspectivas  
en el tratamiento y el diagnóstico del cáncer usando nanodiamantes*

## TESIS PROFESIONAL TEÓRICA

Que para obtener el título de:

**Licenciado en Químico-Biólogo**

Presentan:

Alejandra Arballo Castillo  
Erika Zulema Rivera Hernández

Hermosillo, Sonora, México

6 de septiembre de 2012

# Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como  
openAccess

## **SINODALES:**

M.C. Juan Enrique Ramírez Hernández  
Universidad de Sonora. Hermosillo, México.

Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega  
Universidad de Sonora. Hermosillo, México.

M.C. Moisés Navarro Navarro  
Universidad de Sonora. Hermosillo, México.

Dr. Rodrigo Meléndrez Amavizca  
Universidad de Sonora. Hermosillo, México.

## I. FORMA DE APROBACIÓN

Hermosillo, Sonora, México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 2012.

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar la Tesis Teórica de las **p.Q.B. Arballo Castillo Alejandra** y **Rivera Hernández Erika Zulema**, hemos revisado detenidamente el trabajo escrito titulado *Nuevas perspectivas en la termoimagenología biomédica usando nanodiamantes*, y encontramos que cumple con los requisitos para la presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos que se acepte dicho trabajo como requisito parcial para la obtención del título de Químico Biólogo Clínico.

Atentamente:

---

M.C. Juan Enrique Ramírez Hernández  
Director de la Tesis Teórica

---

M.C. Moisés Navarro Navarro  
Secretario

---

Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega  
Vocal

---

Dr. Rodrigo Meléndrez Amavizca  
Suplente

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A Dios.***

Por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarte cada día más.

### ***A ti Madre.***

Por haberme educado y soportar mis errores. Gracias a tus consejos, por el amor que siempre me has brindado, por cultivar e inculcar ese sabio don de la responsabilidad. ¡Gracias por darme la vida! ¡Te quiero mucho!

### ***A ti Padre.***

A quien le debo todo en la vida, le agradezco el cariño, la comprensión, la paciencia y el apoyo que me brindó para culminar mi carrera profesional.

### ***A mi esposo e hija.***

Por estar apoyándome en este paso tan importante de mi carrera, a ellos que me han dado las fuerzas para seguir superándome en todos los aspectos personales de mi vida. Gracias por todo su amor y apoyo incondicional. Los AMO mucho.

### ***A mis Hermanos.***

Por que siempre he contado con ellos para todo gracias a la confianza que siempre nos hemos tenido; por el apoyo y amistad. ¡Gracias!

### ***A mis Familiares.***

Gracias a todos que directamente me impulsaron para llegar hasta este lugar, a todos mis familiares que me resulta muy difícil poder nombrarlos en tan poco espacio, sin embargo ustedes saben quiénes son.

### ***A mis maestros.***

Gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, en especial: Juan Ramírez por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo, por su apoyo ofrecido en los momentos difíciles, por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

### ***A mi amiga***

Alejandra Arballo gracias por estar conmigo en este paso tan importante de nuestras vidas.

**Erika Zulema Rivera Hernández**

## **DEDICATORIA**

Dedico el presente trabajo a las personas que representan una parte importante en mi desarrollo personal y profesional, muchas gracias a todos.

A mis padres, que siempre me han demostrado su amor y apoyo durante toda mi carrera, dándome ánimos para salir adelante, y de los cuales tengo un buen ejemplo moral.

A mis hermanos, Andrés y Gerardo, gracias por estar conmigo en los momentos importantes en mi vida.

A mi novio, que siempre me animó a cumplir mis metas, que ha estado conmigo en los buenos y malos momentos dándome su apoyo incondicional, te quiero amor.

A mis amigos, “frikis”, gracias por estar conmigo en mis momentos importantes brindándome su amistad, gracias por esos momentos de risas y “vagancia”, los quiero.

A mi compañera de tesis, Erika Rivera, amiga gracias por estar conmigo en este paso tan importante de nuestras vidas.

Muchas gracias a todos por su apoyo y amor.

**Alejandra Arballo Castillo**

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Universidad de Sonora, nuestra alma mater, por abrirnos las puertas a su institución ayudándonos a crecer profesionalmente y preparándonos para enfrentar los obstáculos que se nos presenten.

Al departamento de Químico-Biólogo, y a todos sus maestros que nos brindaron parte de su conocimiento para engrandecer el nuestro, muy especialmente a los de la especialidad de análisis clínico.

A nuestro director de tesis, Juan Ramírez, que nos tuvo mucha paciencia para la realización de este trabajo, gracias por confiar en nosotras.

**Alejandra Arballo Castillo**

### III. CONTENIDO

	<b>Página</b>
I. FORMA DE APROBACIÓN.....	iii
II. AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	iv
III. CONTENIDO.....	vii
IV. LISTA DE TABLAS.....	x
V. LISTA DE FIGURAS.....	xi
1. OBJETIVOS.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. LA MEDICIÓN DE LA TEMPERATURA EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	4
4.1 La Medición de la Temperatura.....	4
4.2 Definición Termodinámica de la Temperatura.....	6
4.3 Importancia de la Medición de la Temperatura en los Sistemas Biológicos.....	9
4.3.1 Diagnóstico de Padecimientos Relacionados con la Temperatura.....	12
4.4 Daños Térmico a Nivel Celular: Células Sanas versus Células Malignas.....	15
4.4.1 La Respuesta Fisiológica del Tejido al Calor.....	17
4.4.2 Las Respuestas Celulares al Calor.....	18
4.5 Terapias Térmicas Actuales Enfocadas al Tratamiento del Cáncer.....	18
4.5.1 Terapias Hipertérmicas.....	19
4.5.1.1 Ultrasonido.....	20
4.5.1.2 Radiofrecuencia.....	21
4.5.1.3 Microondas.....	23
5. GENERALIDADES SOBRE LA BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER.....	25
5.1 Crecimiento Benigno contra Tumores Malignos.....	25
5.2 Cultivo Celular: Células Normales contra Malignas.....	25
5.2.1 Células Normales.....	26
5.2.2 Células Transformadas.....	27
5.2.3 Cambios en Glicoproteínas Asociadas con Cáncer.....	27



5.3 Desarrollo de Tumoraciones.....	27
5.3.1 Metástasis: La Formación de Tumores Secundarios.....	28
6. ESTADÍSTICAS GENERALES SOBRE EL CÁNCER.....	31
6.1 Prevalencia del Cáncer en el Ámbito Mundial.....	31
6.1.1 Incidencia y Mortalidad.....	31
6.2 Prevalencia del Cáncer en México.....	32
6.2.1 Incidencia y Mortalidad.....	32
7. LA NANOTERMOMETRÍA DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	36
7.1 El Papel de la Nanotecnología en la Imagenología Biomédica.....	36
7.1.1 La Nanotecnología y la Nanotermometría.....	38
7.1.1.1 Exposición del problema de la medición de la temperatura en la nanoescala.....	40
7.1.1.2 Métodos invasivos y no invasivos para la medición de la temperatura en la nanoescala.....	41
7.1.1.3 Relevancia de las nanopartículas inorgánicas en la medición de la temperatura en la nanoescala.....	41
7.1.1.4 Nanotermómetros actuales.....	43
7.1.1.5 La nanotermometría, la temperatura celular y el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.....	43
8. LOS NANODIAMANTES COMO NANOTERMÓMETROS EN APLICACIONES BIOLÓGICAS.....	45
8.1 Los Nanodiamantes como Sondas Clave en la imagenología Biomédica.....	45
8.2 Ventajas a priori de los Nanodiamantes para su Aplicación en Bioimagenología.....	46
8.2.1 Los Nanodiamantes como Sondas Magnéticas.....	46
8.2.2 Los Nanodiamantes como Sensores de Radiación.....	46
8.2.3 Estabilidad del Espectro de Emisión de los Nanodiamantes en la Ventana Biológica.....	47
8.2.4 Posibilidad de Excitación de los Nanodiamantes a Dos Fotones en la Región Infrarroja.....	48
8.3 Síntesis y Características Ópticas de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación.....	49
8.3.1 Síntesis de los Nanodiamantes por Detonación.....	49

8.3.2 Diversas Propiedades Ópticas de los Nanodiamantes por Detonación.....	51
8.4 Espectros de Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación.....	53
8.5 Dependencia a la Temperatura de los Espectros de Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación.....	53
8.6 Obtención de una Escala Nanotérmica a partir de la Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación.....	55
9. CONCLUSIONES.....	58
10. RECOMENDACIONES.....	59
11. BIBLIOGRAFÍA.....	60

#### IV. LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Página</b>
1.	Efectos de la temperatura sobre el tejido biológico.....	16
2.	Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo en 2008.....	35
3.	Información adicional de la forma seca de nanodiamantes de detonación utilizados en el desarrollo de esta investigación.....	50

## V. LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1.	Termoscopio de Galileo Galilei.....	5
2.	Ley cero de la termodinámica.....	6
3.	El condensado de Bose-Einstein.....	8
4.	La primera ley de la termodinámica en la célula.....	10
5.	La segunda ley de la termodinámica en la célula.....	11
6.	Equipo de termografía usado para el diagnóstico de manos.....	13
7.	Termograma diferencial para la detección de cáncer de mama.....	13
8.	El modelo de mosaico fluido y la estructura de capas de la membrana plasmática de células eucariotas.....	14
9.	Intervalos de temperaturas utilizados típicamente en las distintas terapias térmicas para modificar y/o destruir tejido maligno.....	19
10.	Diagrama general del sistema de ultrasonido de barrido mecánico para hipertermia superficial.....	21
11.	Diagrama de un sistema de hipertermia por radiofrecuencia.....	22
12.	Ablación por radiofrecuencia de un tumor en el hígado.....	23
13.	Esquema de un sistema de termoterapia por microondas para el tratamiento de tumores de mama.....	24
14.	Comparación de la morfología general de las células benignas y las malignas.....	26
15.	Cultivo tisular de células normales y células malignas.....	26
16.	Micrografía de la forma de adhesión de las células normales (izquierda) y las células cancerosas (derecha).....	27
17.	El origen clonal de un tumor.....	28
18.	Metástasis: la formación de tumores secundarios.....	29
19.	Penetración de la lámina basal por células cancerosas.....	30
20.	Los 20 tipos de cáncer más diagnosticados en el mundo.....	33
21.	Las 20 causas más comunes de muerte por cáncer en el mundo...	33
22.	Tasa de defunciones por tumores malignos por sexo de 1998 a 2008.....	34
23.	Porcentaje de defunciones por tipo de cáncer para cada sexo en 2008.....	35

24.	Diferentes tipos de nanopartículas de oro.....	38
25.	Las propiedades versátiles de nanopartículas de oro que se emplean en aplicaciones biomédicas.....	39
26.	Algunas nanopartículas que se han estudiado en la lucha contra el cáncer.....	39
27.	Proceso general involucrado en la aplicación de nanopartículas funcionales.....	42
28.	Estructura del centro nitrógeno-vacante (N-V) en los NDs. ....	47
29.	Esquema tentativo de los componentes estructurales mayoritarios del hollín de detonación y los nanodiamantes comerciales.....	51
30.	Espectro Raman de los nanodiamantes por detonación.....	52
31.	Espectroscopía de correlación de fotones de nanodiamantes por detonación.....	52
32.	Difracción de rayos X de NDs por detonación.....	53
33.	Espectro de emisión de NDs por detonación a temperatura ambiente, excitados con un láser de argón a 488 nm.....	54
34.	Respuesta de los espectros de emisión de los NDs por detonación a la temperatura.....	55
35.	Diagrama de coordenadas configuracionales generales del centro N-V de los NDs por detonación.....	56
36.	Cuatro espectros de luminiscencia normalizados de nanodiamantes de detonación a 30, 40, 50 y 60 ° C.....	57
37.	Escala nanotérmica de nanodiamantes por detonación.....	57

# **1. OBJETIVOS**

## **1.1 Objetivo General**

Realizar una revisión bibliográfica en relación a la importancia que tiene la medición de la temperatura en los sistemas biológicos y su aplicación en la biomedicina.

## **1.2 Objetivos Particulares**

Discutir el concepto de nanotermometría y cómo puede ser aplicado para medir la temperatura de sistemas celulares en la nanoescala.

Revisar las principales limitaciones que ofrecen los nanotermómetros actuales cuando se utilizan en aplicaciones biológicas.

Describir las características de una sonda ideal para ser usada en aplicaciones biomédicas.

Discutir por qué los nanodiamantes obtenidos por detonación son candidatos ideales para aplicaciones biomédicas.

Discutir la posibilidad de utilizar estos nanodiamantes como nanotermómetros en sistemas biológicos.

Discutir cómo la medición de la temperatura podría ayudar a diagnosticar la presencia de células malignas.

## 2. RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue el de llevar a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica para describir la importancia de la medición de la temperatura de órganos y tejidos de sistemas biológicos usando nanodiamantes y discutir sus posibles aplicaciones en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades como el cáncer. De acuerdo con la información revisada, el éxito de la exploración y los estudios en el campo de la biomedicina han demostrado que estos nanomateriales son totalmente biocompatibles. Estas partículas en la nanoescala tienen dimensiones similares a las de la mayoría de los sistemas biológicos y poseen propiedades físicas, químicas y ópticas excepcionales. Los avances recientes en la síntesis y diseño de este tipo de materiales sugieren su uso potencial como sondas en la detección y tratamiento de enfermedades tales como cáncer. Se encontró que los nanodiamantes que posee una excelente capacidad de modificación de superficie y una elevada biocompatibilidad. Además de ser compatibles con el cuerpo humano, los nanodiamantes se pueden utilizar como sensores de radiación. En este informe se revisó la capacidad de los nanodiamantes para ser utilizados como nanotermómetros para medir en sistemas biológicos.

### 3. INTRODUCCIÓN

La temperatura es una variable termodinámica fundamental cuya medición es de vital importancia tanto para la investigación científica como en las distintas aplicaciones tecnológicas relacionadas con ella. Alrededor del 75-80% del mercado de sensores en el ámbito mundial se encarga de desarrollar dispositivos que permitan medir dicha magnitud física. La medición de la temperatura en la nanoescala representa un problema científico y de ingeniería enorme. Se deben tomar en cuenta tanto la presencia de transferencias de calor inesperadas como la dinámica de confinamiento en las áreas de medición en estas dimensiones. La resolución espacial de los perfiles de temperatura en dispositivos electrónicos y biológicos se exige que sea cada vez mayor. La medición de la temperatura localizada dentro de una célula y en volúmenes menores a  $10^{-18}$  m<sup>3</sup> ha llegado a ser la verdadera frontera tecnológica.

El desarrollo de termómetros capaces de operar dentro de las constricciones espaciales del mencionado medio nanométrico debe promoverse haciendo uso de módulos de medición precisos dentro de la escala nanométrica que puedan a su vez ser utilizados en aplicaciones biológicas. Esta empresa requiere de materiales con propiedades físicas, químicas y ópticas novedosas, debido al hecho de que todos los parámetros fisicoquímicos y termodinámicos se ven alterados dramáticamente en la nanoescala.

Se hace evidente, al menos en principio, que la temperatura celular interna de una célula maligna se verá incrementada debido a la alta actividad metabólica comparada con aquélla de una célula sana. Por lo tanto, la temperatura celular interna podría utilizarse como una forma de diferenciar entre una célula cancerosa y una sana a través de una imagen térmica.

El objetivo primordial de este trabajo es el de investigar en el acervo bibliográfico existente la posibilidad de utilizar los nanodiamantes obtenidos por detonación como nanotermómetros para ser utilizados en aplicaciones biomédicas especialmente en aquéllas que puedan utilizarse en el diagnóstico oportuno y tratamiento de enfermedades relacionadas con el cáncer.



## 4. LA MEDICIÓN DE LA TEMPERATURA EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Los problemas en la interfase entre la biología y la física ofrecen oportunidades únicas para los científicos de hacer contribuciones cuantitativas a las ciencias biológicas. Hasta ahora, los principales objetivos de las ciencias que estudian a los sistemas biológicos se basan en establecer aspectos de la transformación de la energía en organismos vivos, las macromoléculas de las que están hechos y el ambiente en el que estos seres vivos florecen<sup>1</sup>.

De alguna manera, los científicos que trabajan en la frontera biológica de la física solo están obteniendo indicios de la inmensa bastedad de interacciones existentes entre los fenómenos biológicos y los principios físicos que los alientan<sup>2</sup>. El estudio de la materia viva representa un universo lleno de sorpresas aún por descubrir, que lejos de desilusionarnos, nos anima a encontrar nuevas formas de alcanzar su entendimiento a través del uso de un alcance cada vez más inclusivo de diversas disciplinas científicas.

### 4.1 La Medición de la Temperatura

Existen diversos fenómenos que son influidos por la temperatura y que son utilizados para medirla:

- Variaciones en volumen o estado de los cuerpos (sólidos, líquidos o gases).
- Variación de resistencia de un conductor (sondas de resistencia).
- Variación de resistencia de un semiconductor (termistores).
- Fuerza electromotriz creada en la unión de dos metales distintos (termopares).
- Intensidad de radiación total emitida por el cuerpo (pirómetros de radiación).
- Otros fenómenos utilizados en laboratorio (velocidad de sonido en un gas, frecuencia de resonancia de un cristal etc.).

De este modo se emplean los instrumentos siguientes:

Termómetros de vidrio, termómetros bimetálicos, elementos primarios de bulbo y capilar rellenos de líquido, gas o vapor, termómetros de resistencia, termopares, pirómetros de radiación, termómetros ultrasónicos, termómetros de cristal de cuarzo<sup>3</sup>.

En 1593, Galileo Galilei inventó el primer termómetro, el cual consistía en un bulbo situado en el extremo superior de un tubo de vidrio; el extremo inferior iba dentro de un depósito con agua<sup>4</sup> (ver figura 1).

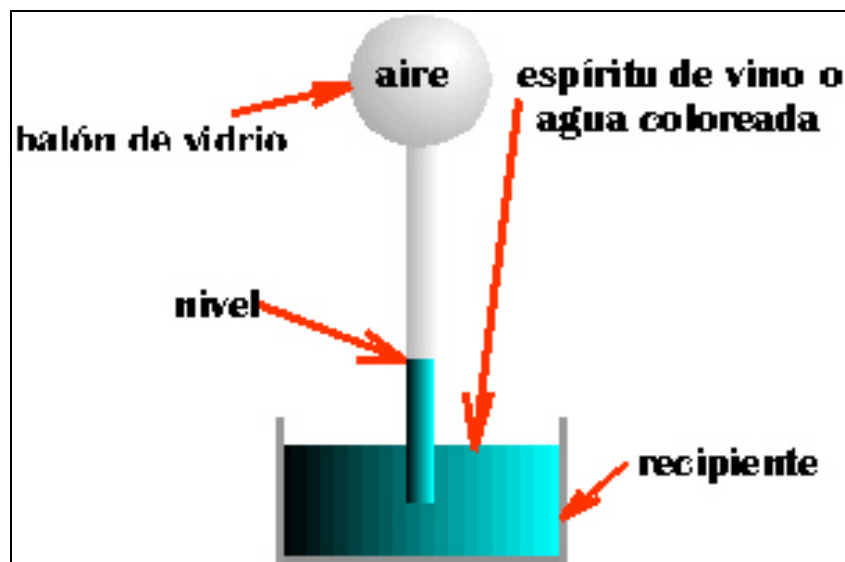


Figura 1. Termoscopio de Galileo Galilei. El termoscopio estaba formado por un balón de vidrio hueco y un tubo soldado a éste. Se calentaba la bola de vidrio con las manos y el extremo del tubo se sumergía en agua contenida en una especie de vaso. Una vez enfriada la bola al retirarle las manos. El agua ascendía y marcaba la temperatura.

Fuente: <http://blogs.ua.es/galileogalileo>, 2011.

Con el tiempo los médicos diseñaron varios dispositivos para medir la temperatura, todos ellos basándose en el hecho experimental de los líquidos y los gases se expanden con el aumento de la temperatura. Pero estos primeros termómetros carecían de uniformidad, de modo que era difícil comparar las temperaturas.

En diferentes casos podemos escoger cantidades observables adecuadas para describir el comportamiento del sistema. A estas cantidades que son propiedades globales del sistema a medidas por operaciones de laboratorio, las clasificaremos como macroscópicas en aquellos procesos en los cuales interviene el calor, las leyes que relacionan las cantidades macroscópicas adecuadas (que son, entre otras, la presión, el volumen, la temperatura, la energía interna y la entropía) forma la base de la ciencia de la termodinámica. Mucha de las cantidades macroscópicas (por ejemplo, la presión, el volumen y la temperatura) están asociadas directamente con las presiones sensoriales por otra parte podríamos adoptar un punto de vista microscópico en ese caso tendríamos que considerar a las

cantidades que describen a los átomos y a las moléculas que constituyen el sistema, como sus velocidades, sus energía, sus masas, momentos cinéticos, su comportamiento durante las colisiones, etc.

Una manera más formal, y tal vez más fundamental, de expresar la ley cero de la termodinámica es: existe una cantidad escalar, llamada temperatura, que es una propiedad de todos los sistemas termodinámicos (en estado de equilibrio), tal que la igualdad de las temperaturas es una condición necesaria y suficiente para que exista el equilibrio térmico (ver figura 2). Este enunciado justifica el uso de la temperatura como variable termodinámica; la formulación anterior es el corolario de este nuevo enunciado. Hablando con poco rigor, la parte esencial de la ley cero es: existe una cantidad útil llamada temperatura<sup>5</sup>.

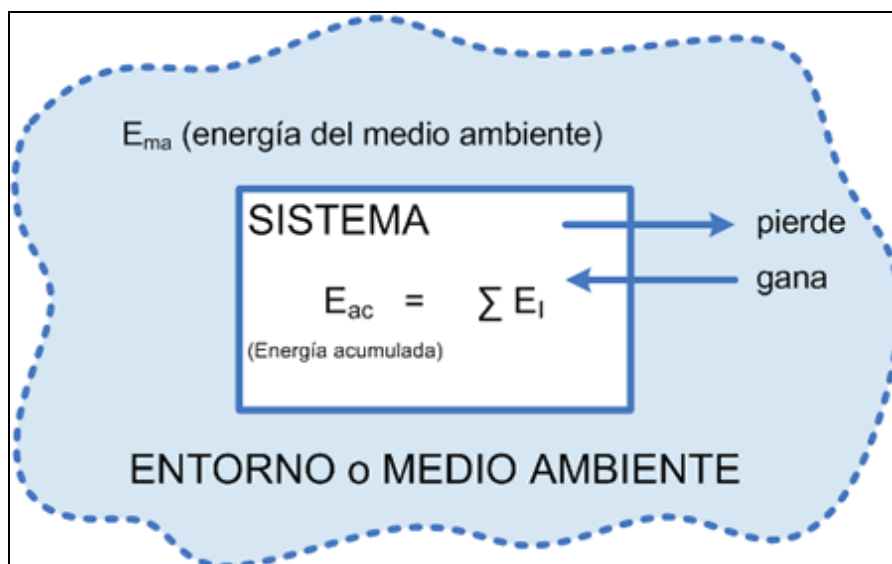


Figura 2. Ley cero de la termodinámica. Esta ley enuncia que cuando dos cuerpos están en equilibrio térmico con un tercero, se encuentran en equilibrio térmico entre sí. De este principio se puede inferir el concepto de temperatura.

Fuente: <http://cienciaparatodosrd.blogspot.mx/>, 2011.

## 4.2 Definición Termodinámica de la Temperatura

La temperatura termodinámica es una medida absoluta de la temperatura y es uno de los principales parámetros de la termodinámica. La temperatura termodinámica es una escala absoluta porque representa la medida de la característica fundamental subyacente de la temperatura: su nulidad o punto cero, el cero absoluto, temperatura a la cual las partículas constituyentes de la materia poseen un

movimiento mínimo y no pueden enfriarse más<sup>7,8</sup>.

La temperatura surge de las vibraciones submicroscópicas aleatorias de las partículas constituyentes de la materia. Estos movimientos constituyen la energía cinética de una sustancia. Más específicamente, la temperatura termodinámica de cualquier cantidad en bulto de materia es la medida de la energía cinética media de una cierta cantidad de movimiento vibracional de sus partículas constituyentes llamada movimientos translacionales. Los movimientos translacionales son movimientos ordinarios, de cuerpo completo y en el espacio tridimensional por el cual las partículas se mueven e intercambian energía en colisiones. En el punto nulo de la temperatura termodinámica, los constituyentes de la materia poseen un movimiento mínimo, permaneciendo solamente su movimiento cuántico-mecánico<sup>9</sup> (ver figura 3).

Hablando estrictamente, la temperatura de un sistema está bien definida solo si sus partículas (átomos, moléculas, electrones, fotones, etc.) están en equilibrio, de tal forma que sus energías obedezcan una distribución de Boltzmann (o su contraparte mecánico-cuántica). Existen muchas escalas de temperatura posibles, derivadas de una gran cantidad de observaciones y fenómenos físicos. La temperatura termodinámica puede decirse que posee propiedades especiales y en particular puede ser definida de manera peculiar al considerar la eficiencia de máquinas térmicas ideales. Así pues, la relación de temperaturas  $T_2/T_1$  de dos temperaturas  $T_1$  y  $T_2$  es el mismo en todas las escalas absolutas.

La extensión a la cual la energía cinética del movimiento translacional de un átomo individual o molécula en un gas contribuye a la presión y al volumen de dicho gas es una función proporcional de la temperatura termodinámica como lo establece la constante de Boltzmann ( $k_B$ ). La constante de Boltzmann también relaciona la temperatura termodinámica de un gas con la energía cinética media del movimiento translacional de una partícula individual como sigue:

$$\bar{E} = \frac{3}{2} k_B T$$

donde  $\bar{E}$  es la energía cinética media expresada en joules,

$$k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K},$$

T es la temperatura termodinámica en K.

Una vez definida la eficiencia de una máquina de calor de Carnot, el teorema de Carnot, el teorema de Clausius y un poco de álgebra tenemos:

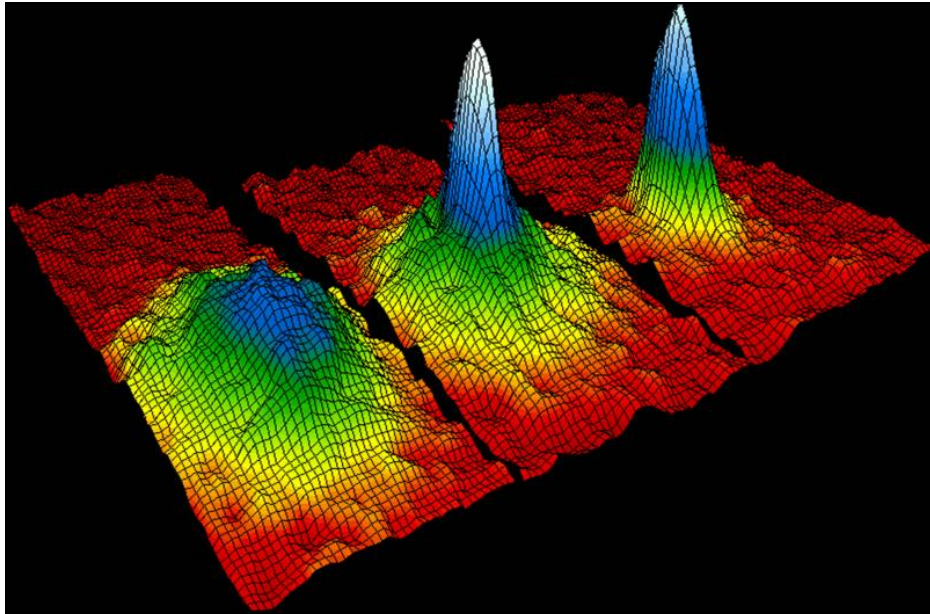


Figura 3. El condensado de Bose-Einstein.

El condensado de Bose-Einstein es el estado de agregación de la materia que se da en ciertos materiales a muy bajas temperaturas. La propiedad que lo caracteriza es que una cantidad [macroscópica](#) de las partículas del material pasan al nivel de mínima energía. Enfriando átomos de rubidio a menos de 170 milmillonésimas de grado sobre el cero absoluto hizo que los átomos individuales de condensar en un "superátomo" comportarse como una sola entidad.

Fuente: National Institute of Standards and Technology, 1995.

$$\frac{1}{T} = \frac{dS}{dE}$$

con S, una función de la energía S(E) denominada entropía,  
y E la energía del sistema,

Esta expresión indica claramente que el inverso de la temperatura termodinámica es la razón del incremento de la entropía con la energía.

La temperatura es una variable termodinámica fundamental cuya medida es crucial en un sinnúmero de investigaciones científicas y de avances tecnológicos. El desarrollo de sensores de temperatura representa en la actualidad el 75%-80% del mercado de sensores en todo el mundo. Los termómetros tradicionales llenos de líquido y bimetálicos, termopares, pirómetros, y termistores generalmente no son adecuados para medir la temperatura en las escalas por debajo de 10 mm. Esta limitación intrínseca ha alentado el desarrollo de nuevos termómetros sin contacto, exactos, con precisión micrométrica y nanométrica: un tema de investigación cada vez más exigente<sup>6</sup>.

### 4.3 Importancia de la Medición de la Temperatura en los Sistemas Biológicos

Los mecanismos que se encuentran en los seres vivos son, en general, sumamente complejos y no pueden definirse exclusivamente por los parámetros que caracterizan a un sistema físico termodinámico. Éste resulta sumamente sencillo en comparación a los sistemas biológicos.

Los fenómenos que se producen en un organismo vivo, destinados a un fin específico, constan de una serie de reacciones que se suceden una tras otra, a una cierta temperatura, y a esta serie de reacciones se denomina cadena. No siempre se conocen bien todos los eslabones de esta cadena y la forma de interacción entre unas y otras, además, la velocidad total queda definida por la constante de velocidad de la reacción más lenta.

En los organismos vivos, las reacciones más frecuentes son irreversibles y además no son hechas en condiciones adiabáticas (sin intercambio térmico con el medio que rodea al sistema), de tal modo que la aplicación de las leyes de la termodinámica se limita bastante, y su aplicación sobre la base de analogías con sistemas simples no es válida, ya que el número de observables a considerar es muy grande y deben tenerse en cuenta todas y cada una de ellas. En un sistema simple, como un gas puro, debemos considerar  $P$ ,  $V$ ,  $T$  y definimos termodinámica al sistema, pero esto no es aplicable estrictamente a un sistema biológico<sup>10</sup>.

De todos modos, si podemos aplicar lo visto al estudio de la reacción entre una o más etapas de una cadena de reacciones, siempre y cuando se conozcan las observables, lo que no es posible en todos los casos.<sup>[1]</sup> Pero debemos tener presente, que tanto el primero como el segundo principio de la termodinámica se cumplen estrictamente en los seres vivos (ver figuras 4 y 5)<sup>11</sup>.

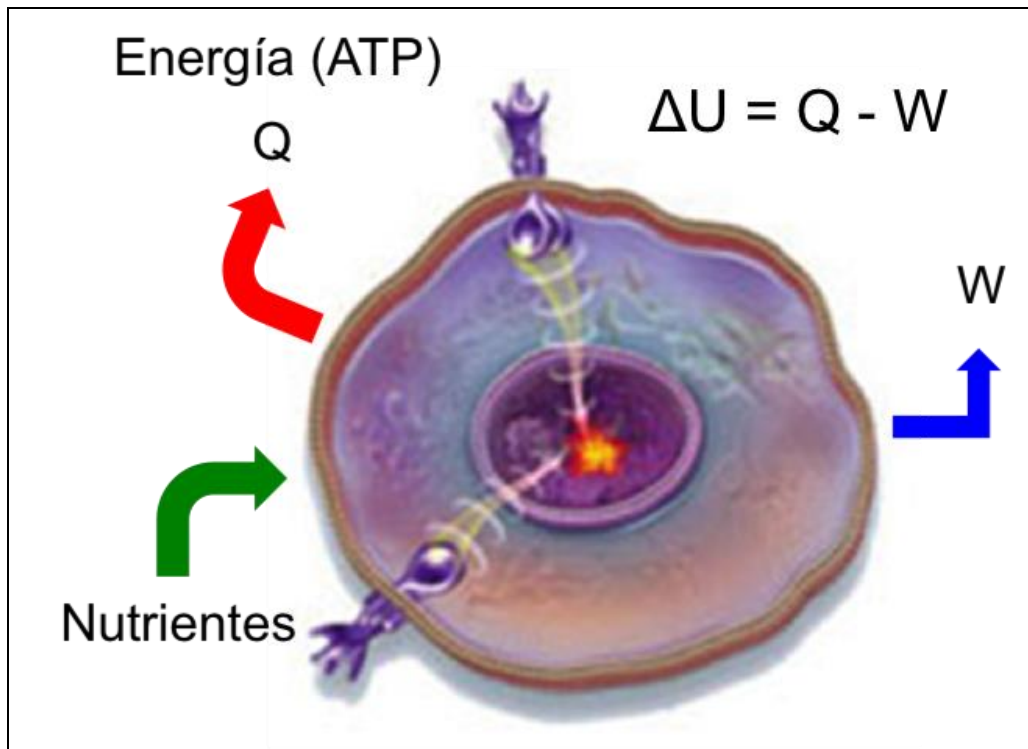


Figura 4. La primera ley de la termodinámica en la célula. Según la primera ley de la termodinámica, la energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma. Esto se verifica en cada transferencia de energía en los seres vivos. Los productores captan la energía solar transformándola en energía química, parte de la cual será transferida a los consumidores y de estos a los descomponedores que la utilizarán para realizar sus funciones vitales. Fuente: cancer-atoz.com, 2012.

Todas las transformaciones en los sistemas biológicos tienen lugar a presión y volumen prácticamente constante y, además, dado que la temperatura en los animales de sangre caliente es significativamente constante es prácticamente todos sus puntos, no pueden existir transformaciones de calor en trabajo, o sea, los organismos vivos no se comportan como máquinas térmicas sino como máquinas químicas<sup>10</sup>.

En general, la medición de la temperatura en sistemas vivos representa una serie de obstáculos en la interfase entre la física y la biología. Podemos mencionar tres grandes inconvenientes en la obtención de datos térmicos en sondas biológicas: primero, la energía y las escalas de longitud a las cuáles operan las máquinas biológicas son intrigantes ya que se

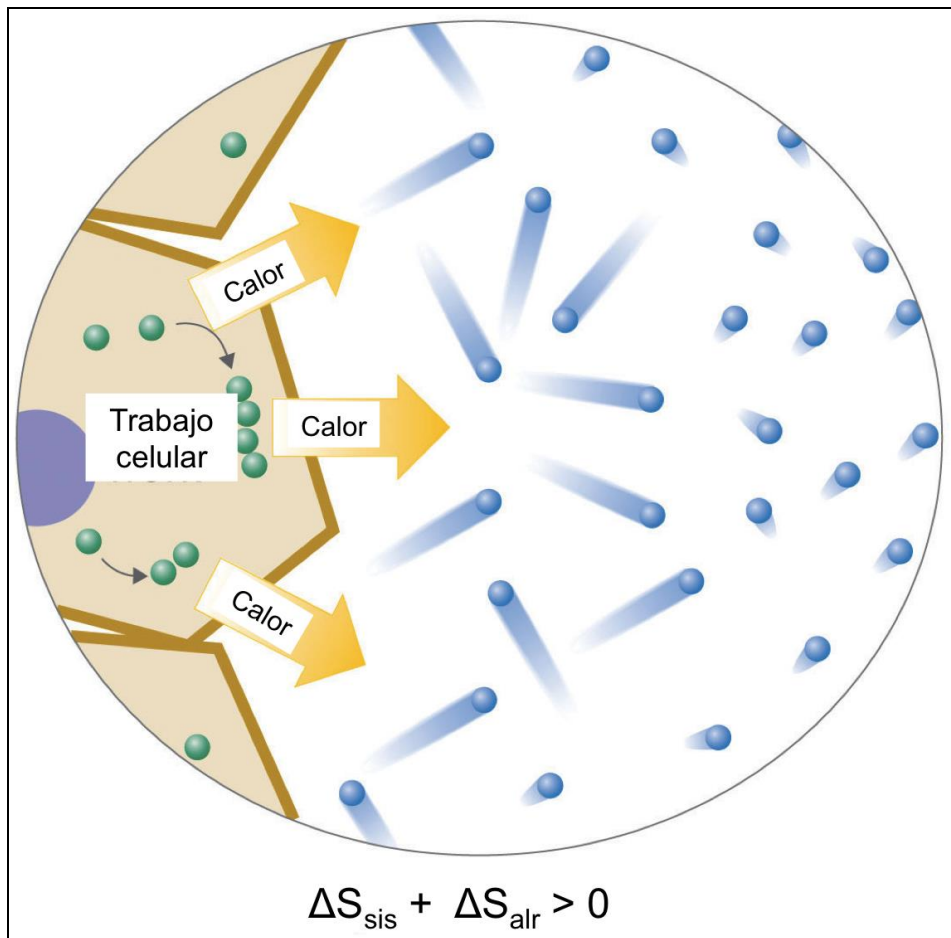


Figura 5. La segunda ley de la termodinámica en la célula. La segunda ley postula que durante los procesos de transformación de energía se produce un paso de un estado de baja entropía (poco desorden) a otro de mayor entropía (mayor desorden). Así, la energía utilizada por los seres vivos se transforma en calor, que se disipa y sale del ecosistema sin poder volver a ser utilizado como fuente energética.

Fuente: <http://catalog.flatworldknowledge.com/>, 2012.

encuentran dentro de un régimen donde las curvas de energía vs. longitud para una serie de fenómenos convergen. Segundo, los problemas en la biología son problemas de muchos cuerpos, en particular los orquestados para el ensamble macromolecular dentro de la célula. Por último, se hace patente la necesidad de una teoría de dinámica biológica que respete no solo el carácter de muchos cuerpos de los sistemas biológicos, sino también su operación ajena a sistemas en equilibrio<sup>1</sup>.

#### 4.3.1. Diagnóstico de Padecimientos Relacionados con la Temperatura



La termografía médica es un proceso preciso de toma de fotografías que produce imágenes térmicas infrarrojas digitales del cuerpo humano. Es un procedimiento no invasivo que mide el calor en la superficie de la piel. Esta herramienta tecnológica utiliza una cámara de alta definición especialmente diseñada y un programa computacional para el procesamiento de las imágenes térmicas infrarrojas (ver figura 6). Por medio del uso de un escáner, la emisión de radiación infrarroja es convertida en imágenes policromas que pueden observarse en un monitor y cada grupo de imágenes reflejadas se conoce como termograma.

El mapa de color usado para visualizar el patrón de emisión cubre 16 colores distintos sobre 8 grados Celsius (siendo éste el rango de temperaturas típico en el cuerpo humano). Los colores en la imagen producida por los termogramas no son tan importantes como los patrones térmicos y los diferenciales de temperatura en la detección de cambios fisiológicos que puedan presentarse durante el proceso de diagnóstico de alguna enfermedad (ver figura 7).

La imagenología térmica infrarroja digital (DITI por sus siglas en inglés), posee numerosas aplicaciones clínicas entre las que se pueden mencionar: la detección temprana de cáncer de mama<sup>11</sup>, vigilancia de los cambios de la salud general, vigilancia del proceso de sanación de una lesión, vigilancia de la fiebre en padecimientos relacionados con H1N1 y SARS<sup>12</sup>, hipervascularidad del glande del pene<sup>13</sup>, entre otros.

El mantenimiento de la estructura celular y el crecimiento de las células requieren un gran número de reacciones metabólicas y de síntesis: un grupo complejo de mecanismos se necesita, de hecho, para regular las distribuciones altamente heterogéneas y los flujos de materia y energía dentro de la célula. En general, las macromoléculas biológicas promueven las reacciones bioquímicas del metabolismo, síntesis y transporte activo de proteínas dependiente de energía. Esta clase de biomoléculas tipo nano-máquinas es tremendamente diversa, no solo en términos de su composición monomérica sino también con respecto a su actividad bioquímica. No es una exageración decir que las proteínas son lo que realmente importa en cuanto a las propiedades físico-químicas y la existencia de una célula ya que las proteínas hacen todo el trabajo. Además, para la catálisis de una gran cantidad de reacciones bioquímicas, las proteínas también le confieren a la célula su forma y determinan sus propiedades mecánicas (ver figura 8).

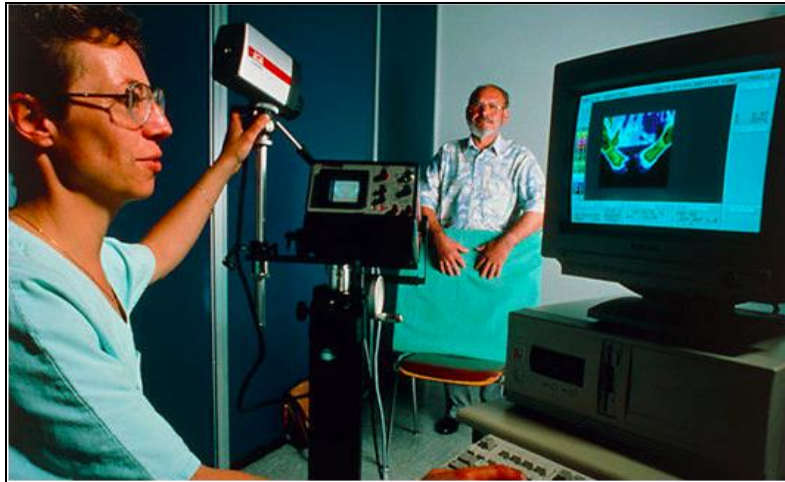


Figura 6. Equipo de termografía usado en el diagnóstico de manos. El técnico apunta la cámara de termovisión a las manos de un paciente del sexo masculino para diagnosticar algún trastorno o lesión. El termograma a la derecha se muestra en la pantalla de una computadora para su análisis ulterior.

Fuente: Science Photo Library, 2012.

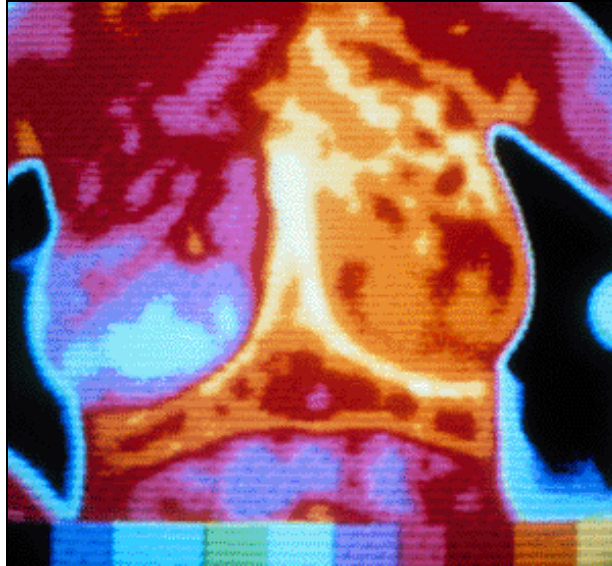


Figura 7. Termograma diferencial para la detección de cáncer de mama.

Fuente: ANIS, 2012.

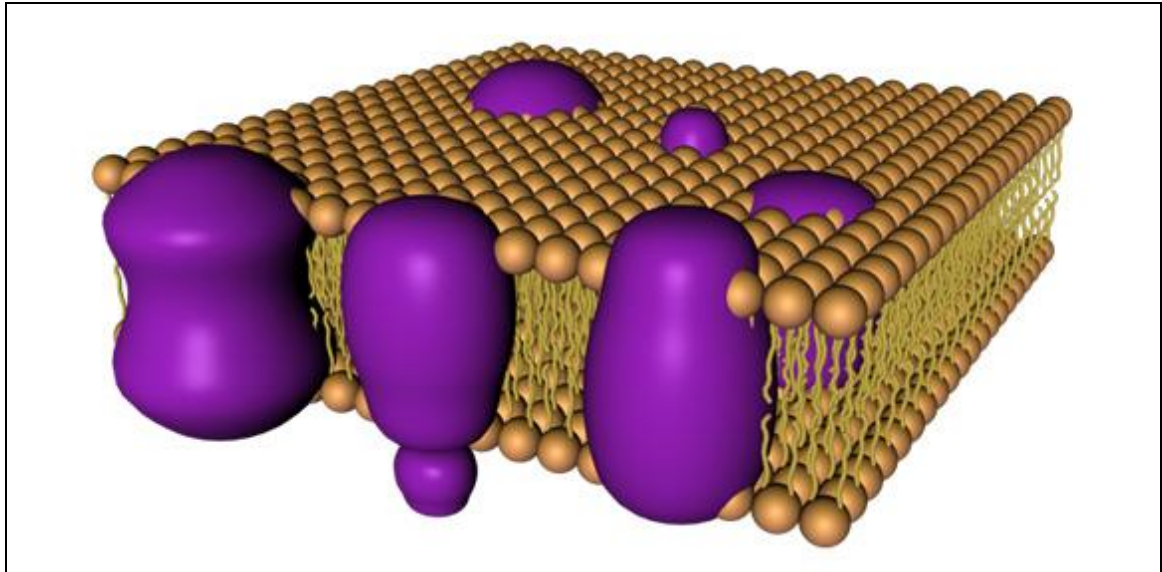


Figura 8. El modelo de mosaico fluido y la estructura de capas de la membrana plasmática de células eucariotas. La membrana plasmática es un mosaico de diferentes tipos de proteínas (generalmente glicoproteínas) embebidas en una bicapa de fosfolípidos. El conjunto se mueve en el plano de la membrana como si fuera un fluido.

Fuente: [www.educared.com](http://www.educared.com), 2012.

Los cambios de temperatura son uno de los muchos estreses que experimenta un organismo, desde bacterias hasta plantas y animales, esto hace que la temperatura sea una de las señales ambientales bajo una constante vigilancia en las células vivas. Son varios los problemas que surgen al exponer una célula a un cambio brusco de temperatura<sup>14</sup>, primeramente, la fluidez de la membrana cambia, esto afecta muchas funciones vitales relacionadas con la membrana. Segundo, la topología de los ácidos nucleicos será afectada causando cambios en procesos tales como la transcripción y la traducción. Finalmente, la función proteica se ve afectada tanto estructural como catalíticamente.

Las células vivas requieren de dispositivos para medir los cambios en la temperatura ambiente para poder adaptarse a sus procesos bioquímicos de una manera apropiada. Una respuesta adaptativa exitosa a cambios de temperatura no puede llevarse a cabo por medio de cambios correspondientes en la velocidad y el equilibrio de reacciones enzimáticas solamente. Para tratar apropiadamente con la variación térmica, los organismos vivos necesitan una detección de alteraciones de temperatura y trasladar esta detección a una respuesta genética<sup>15</sup>.

#### 4.4 Daño Térmico a Nivel Celular: Células Sanas versus Células Malignas

Una de las principales propiedades de las células que se ven modificadas por la temperatura es la velocidad de su crecimiento. La velocidad de crecimiento se incrementa al aumentar la temperatura hasta un valor máximo después del cual se inhibe agudamente. En la región hipertérmica por arriba de la temperatura de crecimiento máximo, existen tres respuestas celulares significativas cuando se usa terapia térmica, éstas son: citotoxicidad, radiosensibilización y termotolerancia. Estos cambios a nivel celular deben ser debido a alteraciones en los caminos moleculares inducidos por la temperatura<sup>16</sup>.

El mecanismo preciso mediante el cuál el calor mata a las células no se conoce con certeza a pesar de décadas de investigación científica y médica<sup>17</sup>. A pesar de esto, existe una opinión generalizada de que la muerte celular se presenta por la presencia de una desnaturalización térmica de estructuras críticas en la célula<sup>18</sup>. La muerte celular por debajo de temperaturas de 8°C aumenta a medida que la temperatura baja, este proceso es denominado hipotermia<sup>19</sup>. La hipertermia clásica utiliza temperaturas que van desde los 42 hasta los 45°C por periodos de 30 a 60 minutos para causar daño celular irreversible<sup>20</sup>. A medida que la temperatura tisular se eleva a los 50°C, el tiempo necesario para alcanzar daño celular irreversible decrece exponencialmente. La desnaturalización de las proteínas ocurre y conduce a irremediablemente a la muerte celular. El agua del tejido se vaporiza entre los 100 y los 300°C. Además, la carbonización, la calcinación, y la generación de humo ocurren entre los 300 y los 1000°C<sup>19,21,22,23</sup> (véase tabla 1 para más detalles).

El daño tisular provocado por el calor ocurre en dos fases distintas. La fase inicial es un daño directo por calor que es predominantemente determinado por el total de la energía aplicada al tumor, a la propia biología del tumor y al microambiente donde se desarrolla dicha tumoración<sup>24</sup>. El mecanismo de daño térmico directo involucra interacciones complejas dentro del tejido tumoral a niveles celulares y sub-celulares. La membrana celular parece ser el componente más vulnerable al daño por calor. Estudios *in vivo*<sup>25</sup> e *in vitro*<sup>26</sup> demuestran que las células tumorales son destruidas a menor temperatura que las células normales.

La segunda fase se refiere a un daño térmico indirecto después de la aplicación de hipertermia focalizada. Este procedimiento produce una progresión en el daño al tejido en contacto con el calor. Este deterioro podría involucrar un balance

entre diferentes factores que incluyen daño microvascular, daño por isquemia-reperfusión, inducción de la apoptosis, activación de las células Kupffer, expresión alterada de la citoquina, y modulación de la

Tabla 1. Efectos de la temperatura sobre el tejido biológico.

<b>Intervalo de temperatura (°C)</b>	<b>Tiempo requerido</b>	<b>Efectos físicos</b>	<b>Efectos biológicos</b>
<-50	> 10 min	Congelamiento. Menos permeabilidad.	Destrucción celular completa.
30-39	Sin límite	Sin cambios.	Menor perfusión sanguínea, menor metabolismo celular, muerte hipotérmica.
40-46	30-60 min	Cambios en las propiedades ópticas del tejido.	Mayor perfusión, inducción de termotolerancia, muerte hipertérmica.
47-50	> 10 min	Necrosis, coagulación.	Desnaturalización proteica.
>50	Después de 2 min	Necrosis, coagulación.	Muerte celular.
60-140	Segundos	Coagulación, ablación.	Desnaturalización proteica, ruptura de la membrana, encogimiento celular.
100-300	Segundos	Vaporización.	Encogimiento celular y vaporización extracelular.
>300	Fracciones de segundo	Carbonización, generación de humo	Carbonización

Fuente: Habash *et al.*, 2006.

respuesta inmune. Los efectos del calor dependen de la temperatura tisular que se alcance, que a su vez se determina por la cantidad de energía aplicada, la tasa de remoción del calor y la sensibilidad térmica específica del tejido tratado<sup>27</sup>.

Los principios fundamentales y los aspectos de ingeniería relacionados con los mecanismos de calentamiento se pueden encontrar en una serie de excelentes artículos<sup>28,29,30,31</sup> y libros<sup>32,33,34,35</sup>.

#### **4.4.1 La Respuesta Fisiológica del Tejido al Calor**

El calor causa numerosos cambios sutiles en la fisiología tisular tales como mayores perfusión sanguínea, permeabilidad vascular y actividad metabólica. El parámetro fisiológico de mayor importancia en este contexto es el flujo sanguíneo. Cuando cualquier tejido se calienta, la sangre es uno de los principales vehículos que disipan el calor, por lo tanto, el suministro de sangre hacia el tejido tendrá una influencia significativa en la habilidad para poder calentar sistemas tisulares<sup>36</sup>. Entre menor sea la tasa de flujo sanguíneo, más fácil será calentar el tejido. A pesar de que los tumores sólidos pueden tener valores de flujo sanguíneo mayores que ciertos tejidos sanos, los suministros de sangre de los tumores suelen ser primitivos y caóticos, lo que resulta en regiones carentes de nutrientes, bajas en oxígeno y altamente acidificadas, y las células que se encuentran bajo estas condiciones adversas generalmente son más sensibles a los efectos citotóxicos del calor<sup>37</sup>.

La toxicidad generada por calor durante la terapia térmica por lo general es muy baja. Burns relaciona la toxicidad típica asociada con la terapia térmica con una baja incidencia que puede ser corregida por diversas técnicas de calentamiento<sup>38</sup>. Los daños principales relacionados con la terapia térmica son debido al incremento en la temperatura del cuerpo o de cierta región orgánica específica. La regulación de la temperatura del cuerpo es crítica en los humanos ya que numerosas estructuras celulares y caminos metabólicos se ven afectados por cambios repentinos de la temperatura. La temperatura del cuerpo varía entre los 36 y los 38°C, pero podría incrementarse durante, por ejemplo, la actividad física vigorosa o la humedad ambiental. Normalmente, en una persona sana, esta temperatura suele subir hasta los 39°C. Los humanos disipamos el calor a través del incremento en el flujo sanguíneo y en la sudoración sobre la mayoría de la superficie del cuerpo<sup>39</sup>. La mayoría de las personas sanas pueden tolerar una temperatura corporal de hasta 40°C cuando se encuentran adecuadamente hidratadas. A temperaturas mayores (42-43°C) comienza la muerte celular.

Los mecanismos biomoleculares de los efectos sobre la salud que tiene el calor se encuentran aún bajo escrutinio. Un aumento de la temperatura resulta en un mayor movimiento de las moléculas en las células, los tejidos y el organismo en general. Este incremento en la movilidad a su vez incrementa la velocidad de las reacciones químicas. Si las velocidades de las reacciones en los pasos de un camino metabólico se salen del equilibrio, el metabolismo podría alterarse. Las energías de activación de las reacciones metabólicas son bajas, del orden de 3-20 Kcal/mol. Para una exposición corta al calor, el desbalance metabólico podría ser transitorio y por lo tanto sería improbable que se presentara un daño permanente. Sin embargo, periodos largos de desbalance metabólico podrían causar daños permanente irreversibles, aunque no existe ninguna evidencia científica que valide esta hipótesis<sup>39</sup>.

#### **4.4.2 Las Respuestas Celulares al Calor**

Se han encontrado numerosas marcas celulares que se ven afectadas cuando se incrementa la temperatura, como la actividad celular en general, la velocidad de crecimiento, las membranas, el citoesqueleto, la síntesis de macromoléculas, los ciclos celulares, la regulación de funciones moleculares como la apoptosis y la reparación del ADN<sup>40,41,42,43</sup>. Otro daño potencial debido a la hipertermia es la activación de la muerte celular programada tanto en células normales como tumorales<sup>42</sup>.

La velocidad de crecimiento celular se incrementa al subir la temperatura hasta un valor máximo después del cual el crecimiento celular se inhibe<sup>43</sup>. En la región hipertérmica por encima de la temperatura de crecimiento máximo, existen tres respuestas celulares significativas: citotoxicidad, radiosensibilidad y termotolerancia<sup>44,45</sup>. Estos cambios por lo general involucran inhibición en las síntesis de ADN, ARN y proteínas<sup>44</sup>. Mientras que la inhibición en la síntesis proteica se promueva a altas temperaturas, a temperaturas moderadas y después de regresa a una tasa de crecimiento normal, se activan las proteínas del choque térmico (HSP, del inglés *Heat-Shock Protein*)<sup>46</sup>. Este último evento está estrechamente relacionado con la inducción de termotolerancia. El papel de estas proteínas en enfermedades neurodegenerativas y la supresión de apoptosis neuronal ha sido documentado<sup>47,48</sup>.

## 4.5 Terapias Térmicas Actuales Enfocadas al Tratamiento del Cáncer

La terapia térmica es implementada en la actualidad como una alternativa, con invasión mínima, a la cirugía tradicionales el tratamiento de enfermedades benignas y cáncer, así como para reparar heridas deportivas y reformación o modificación de tejido<sup>49</sup>. La ablación térmica, la coagulación térmica, la hipertermia y la termoterapia son términos que a menudo se usan para describir el uso de calor para modificar directamente o destruir tejido maligno<sup>21</sup> (ver figura 9).

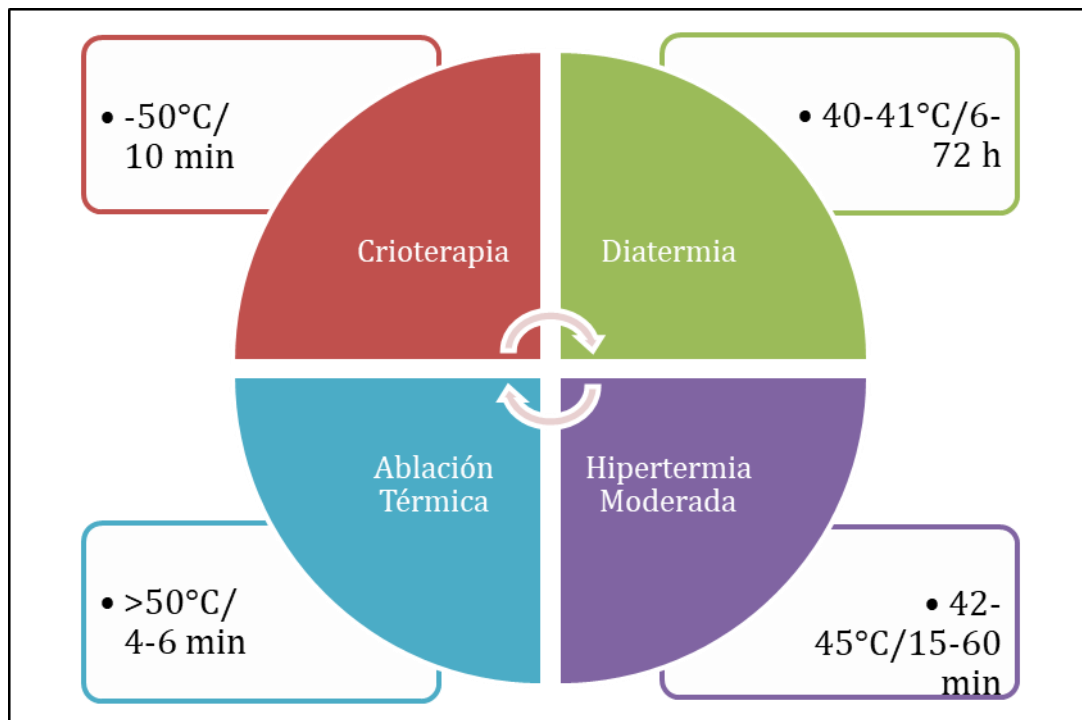


Figura 9. Intervalos de temperaturas utilizados típicamente en las distintas terapias térmicas para modificar y/o destruir tejido maligno.

Fuente: Habash *et. al.*, 2006.

### 4.5.1 Técnicas Hipertérmicas



La hipertermia es un método para el tratamiento del cáncer que se ha utilizado históricamente<sup>50</sup>. Muchos médicos griegos y romanos pensaban que si ellos pudieran controlar la temperatura corporal podrían curar todas las enfermedades. Esto incluía al mismo cáncer, con la patología del desarrollo tumoral habiendo sido descrita en la literatura griega<sup>51</sup>.

El primer artículo sobre hipertermia fue publicado en 1886<sup>52</sup>. De acuerdo con el autor, el sarcoma presente en el rostro de una paciente de 43 años se curó por la presencia de fiebre por una erisipela. Westermarck utilizó una circulación de agua caliente para el tratamiento de un cáncer inoperable de cérvix uterino con resultados benéficos<sup>53</sup>. A principios del siglo XX, la investigación aplicada sobre la hipertermia aún no estaban desarrolladas como para suplir las cirugías, la radioterapia y la quimioterapia en la lucha contra el cáncer<sup>54</sup>. En los últimos años, se han promovido estudios extensos sobre el campo de la hipertermia, desde los mecanismos de la muerte térmica celular hasta pruebas clínicas y tratamientos<sup>55,56,57,58</sup>.

El tratamiento por hipertermia se aplica en el departamento de radiación oncológica bajo la autoridad de un radiólogo oncólogo y el escrutinio de un médico especialista. La hipertermia siempre es implementada como parte de una estrategia terapéutica oncológica multimodal en combinación con radioterapia y/o quimioterapia<sup>59</sup>.

**4.5.1.1 Ultrasonido.** El sonido es un movimiento vibratorio. Las ondas de ultrasonido involucran la propagación de ondas de sonido a una frecuencia de 2-20 MHz a través de los tejidos blandos. La absorción de ondas de ultrasonido provoca el calentamiento del medio absorbente. En términos físicos básicos, el ultrasonido tiene la mejor combinación entre longitudes de onda pequeñas y coeficientes de atenuación que permite que penetren a sitios profundos con la habilidad de focalizar la intensidad sobre espacios de tamaño pequeño. La principal desventaja de este tipo de dispositivos es su incapacidad para atravesar el aire y la dificultad que ofrece el tejido óseo a su paso.

Los primeros sistemas de ultrasonido usaban aplicadores de un solo transductor y ofrecían una temperatura mayor en el tumor a tratar cuando se comparaban con sistemas por microondas. Se puede utilizar una gran cantidad de elementos y de frecuencias distintas para mejorar la focalización de la energía sin

comprometer la eficiencia en la profundidad de la penetración<sup>60</sup>.

A través de los años se han diseñado una serie de dispositivos capaces de mejorar la uniformidad del calentamiento y el control de la profundidad de penetración a través del uso de múltiples aplicadores con eliminación gradual y direccionamiento de la intensidad<sup>61</sup>.

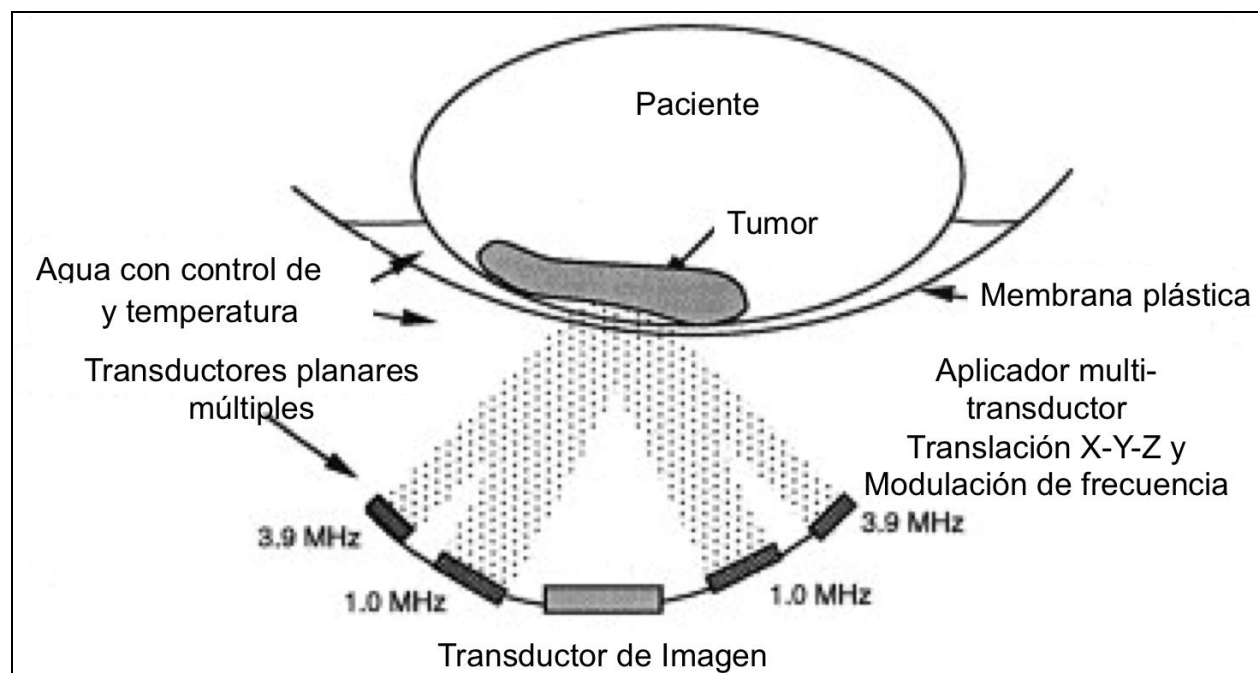


Figura 10. Diagrama general del sistema de ultrasonido de barrido mecánico para hipertermia superficial.

Fuente: Hynynen *et al.*, 1992.

**4.5.1.2 Radiofrecuencia.** La primera investigación sobre el uso de la radiofrecuencia en el cuerpo humano se le atribuye a d'Arsonval en 1891, quién mostro que las ondas de radiofrecuencia que pasan a través del tejido vivo provocan el aumento de la temperatura del mismo sin causar excitación neuromuscular. Estas observaciones condujeron, eventualmente, al desarrollo de la electrocauterización y a diatermia médica a mediados del siglo XX<sup>62,63,64,65</sup>. Para poder calentar tumores grandes a profundidad, se utilizan campos de radiofrecuencia con longitudes de onda de 10-20 MHz<sup>66</sup>. Esquemáticamente, un circuito cerrado es creado con el generador, un gran electrodo dispersivo, el paciente, y un electrodo (ver figura 10). Ambos electodos se encuentran activos mientras el paciente actúa como

resistencia. Se crea entonces un campo eléctrico alterno dentro del tejido del paciente. Dada la marcada diferencia en los valores de resistencia del tejido en comparación con la de los electrodos metálicos, existe una agitación de los iones presentes en el tumor que inmediatamente rodea a los mismos electrodos. Esta agitación iónica genera fricción dentro del cuerpo que se traduce en un incremento en la temperatura que puede ser fácilmente controlada a través de la modulación de las ondas de radiofrecuencia depositadas en el tejido tumoral<sup>67,68,69</sup>. La resistencia que ofrece el tejido al paso de la corriente eléctrica resulta en una lesión térmica localizada. El tejido desecado y coagulado aumenta aún más la resistencia al paso de la corriente, impidiendo el calentamiento tisular efectivo y limitando el tamaño de las lesiones provocadas por la radiofrecuencia<sup>70,71</sup>(ver figura 11).

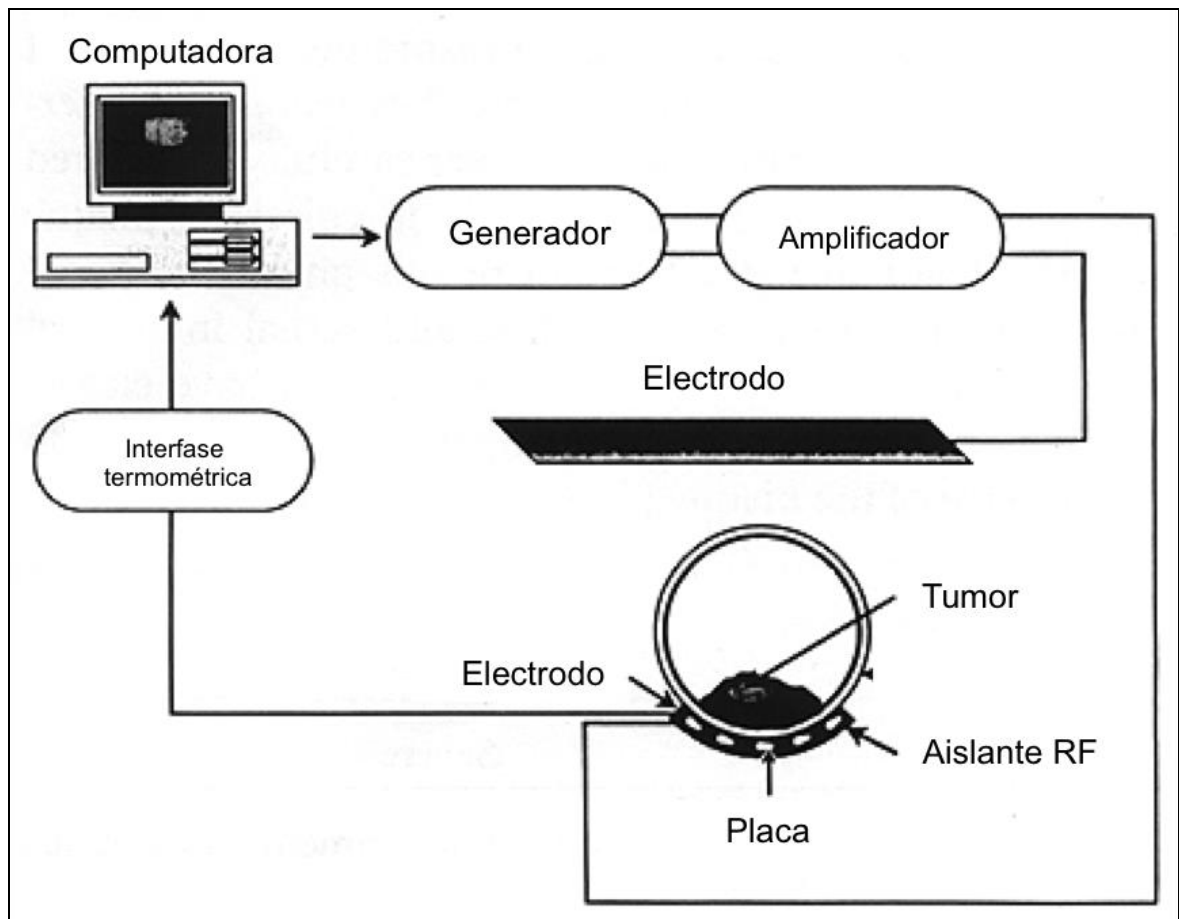


Figura 11. Diagrama de un sistema de hipertermia por radiofrecuencia. Cuando el aparato se activa, hay un flujo de corriente entre la placa de oro y el segundo electrodo. Debido a la diferencia de tamaño entre los dos electrodos, se espera que exista una mayor deposición de calor en la placa metálica, donde se calienta el

tumor. La temperatura se regula por medio de la computadora a través de la retroalimentación de los microtermopares sobre la superficie de la placa

Fuente: <http://www.eyephysics.com/>, 2012.

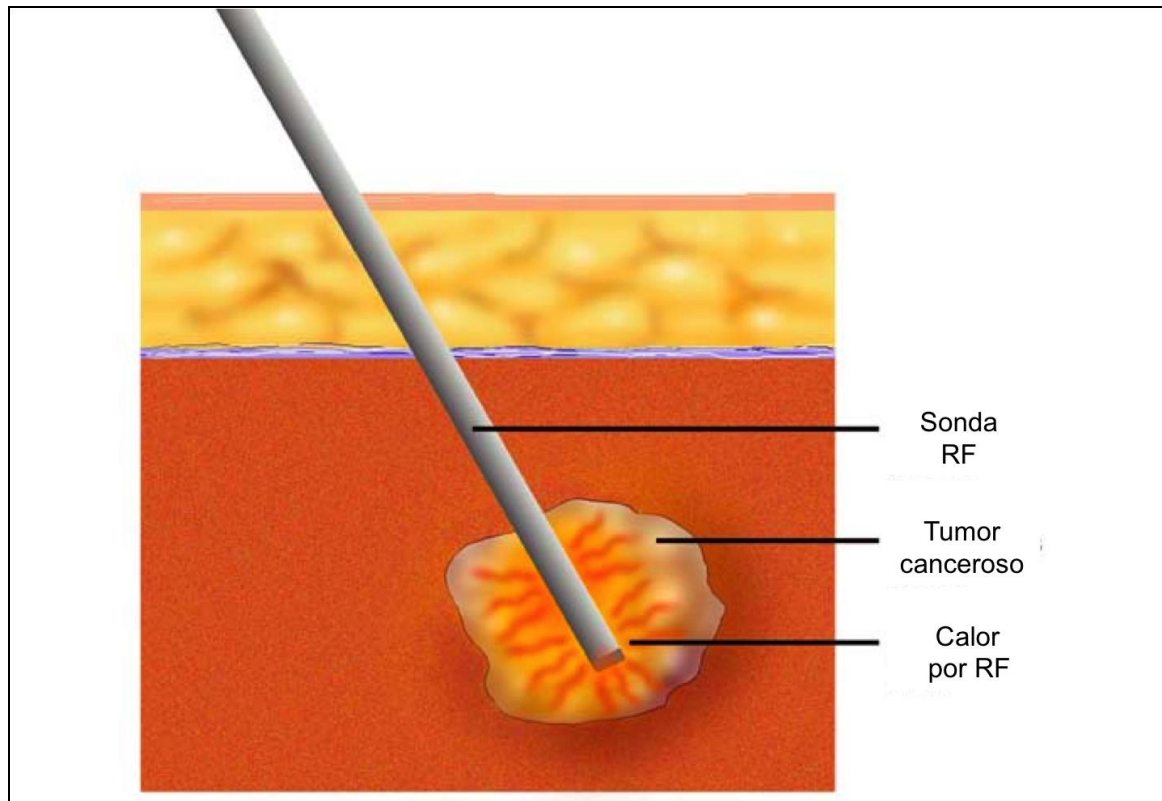


Figura 12. Ablación por radiofrecuencia de un tumor en el hígado. Para los tumores inoperables, la ablación por radiofrecuencia ofrece un tratamiento no quirúrgico y localizado que mata las células tumorales con calor sin dañar el tejido sano. La energía de radiofrecuencia se puede dar sin afectar la salud general del paciente y la mayoría de las personas pueden retomar sus actividades habituales en pocos días.

Fuente: [www.SIRweb.com](http://www.SIRweb.com), 2012.

**4.5.1.3 Microondas.** Una de las técnicas de hipertermia más prometedoras es la que involucra el uso de microondas. La hipertermia por microondas se ha usado en miles de pacientes con cáncer de próstata y de mama. El calor generado por microondas es usado para encoger y destruir tejidos cancerosos. El sistema de hipertermia por microondas generalmente utiliza antenas de una sola guía de onda y un sensor de temperatura sin contacto que escanea una superficie predeterminada

del tejido a ser tratado. El sensor de temperatura mide la temperatura del tejido y un controlador cierra el circuito de retroalimentación que ajusta la intensidad de las microondas aplicadas a la antena de tal manera que la temperatura del tejido se incremente de manera uniforme. Esta técnica puede promover el flujo sanguíneo hacia el tumor ayudando a su vez a la oxigenación de las células malignas<sup>60</sup> (ver figura 13).

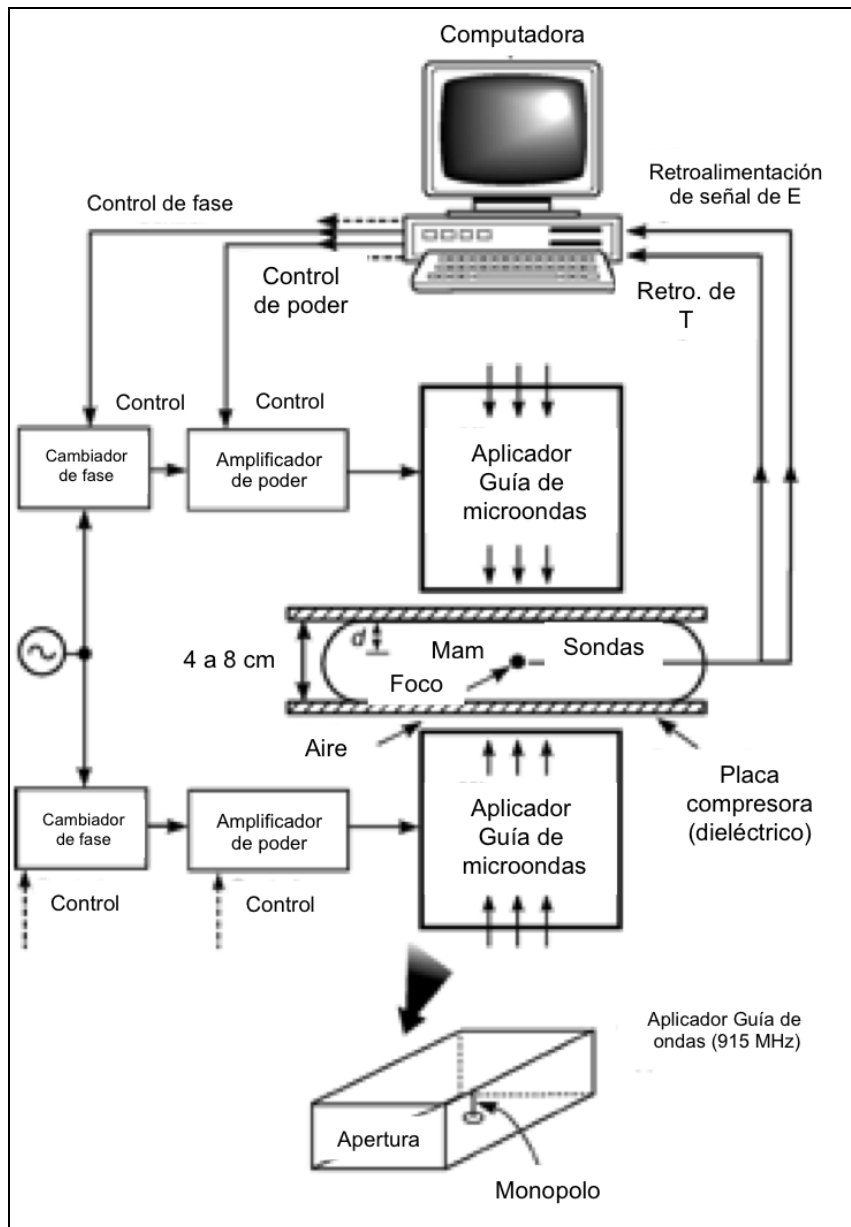


Figura 13. Esquema de un sistema de termoterapia por microondas para el tratamiento de tumores de mama.

Fuente: [www.cancer-therapy.org](http://www.cancer-therapy.org), 2012.

## **5. GENERALIDADES SOBRE LA BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER**

Los oncogenes son genes que codifican proteínas que transforman células normales en malignas. Las células que presentan proto-oncogenes codifican las proteínas requeridas para el funcionamiento normal de las células. Dichos proto-oncogenes presentan funciones principalmente relacionadas con el crecimiento y la regulación del ciclo celulares. La conversión de proto-oncogenes en oncogenes puede ocurrir de diversas maneras y típicamente es un proceso de varios pasos conducido por carcinógenos, agentes químicos o físicos que causan cáncer.

El RNA de los virus de tumoraciones contiene oncogenes como parte de su genoma. El oncogén es transmitido a las células humanas cuando son infectadas. Las proteínas codificadas por oncogenes incluyen factores de crecimiento y sus receptores y sus efectores intercelulares como la Src, Ras y Raf. De hecho Ras mutada es el producto oncogénico más comúnmente encontrado en tumores humanos. Muchos factores de transcripción son codificados en oncogenes como lo son las proteínas, como el caso de algunas ciclinas, que regulan el ciclo celular. Las proteínas que afectan la apoptosis (por ejemplo Bcl-2 de la mitocondria) son también codificadas por los oncogenes.

### **5.1 Crecimiento Benigno contra Tumores Malignos**

Los crecimientos benignos y el cáncer (tumor maligno) no son lo mismo. Como se indica más adelante, los tumores benignos por lo general no atentan contra la vida mientras que los malignos sí lo hacen.

Los crecimientos benignos son encapsulados, no invasivos, poseen un crecimiento limitado, no metastatizan y raramente son letales.

Los tumores malignos no son encapsulado, son invasivos, se caracterizan por su crecimiento descontrolado, puede matastatizar y con frecuencia son letales (ver figura 14).

## 5.2 Cultivo Celular: Células Normales contra Malignas

El crecimiento de células normales y transformadas en cultivos refleja las diferencias entre ellas.

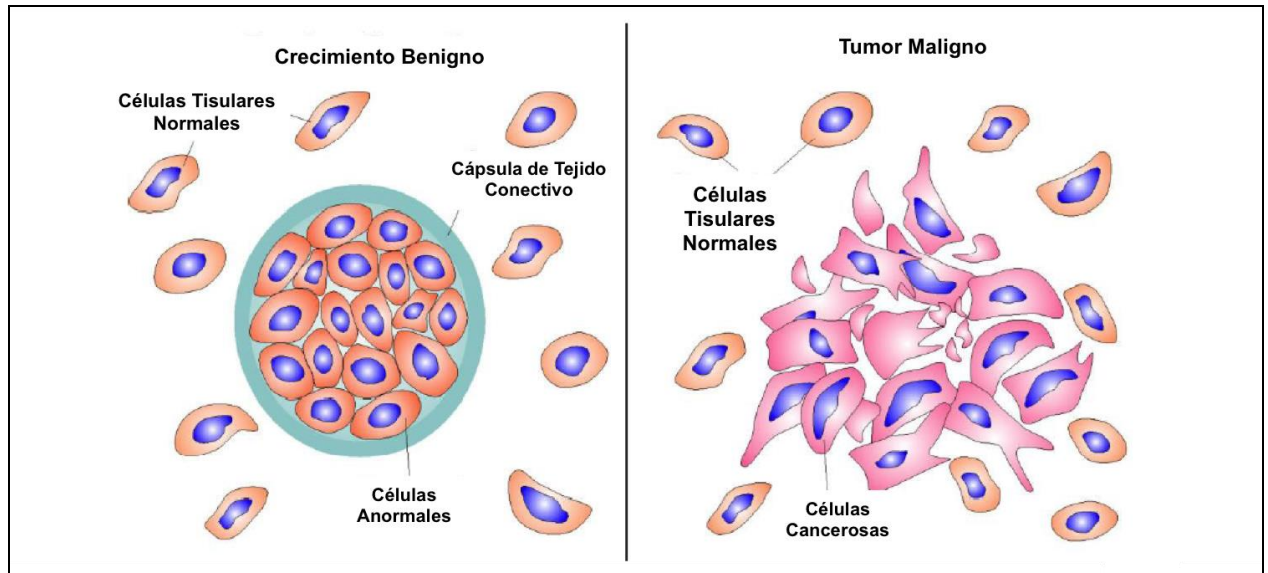


Figura 14. Comparación de la morfología general de las células benignas y las malignas.

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

### 5.2.1 Células Normales

Las células normales muestran “inhibición por contacto” de crecimiento y de división celular.

Cuando hacen contacto, dejan de moverse y luego lo hacen en dirección opuesta hasta que contactan con otra célula; una vez rodeados por todos los lados, dejan de moverse del todo.

El contacto también inhibe la división celular, por lo que una vez que una célula es rodeada por otras, deja de dividirse. Este comportamiento resulta en la formación de una monocapa de células (ver figura 15).

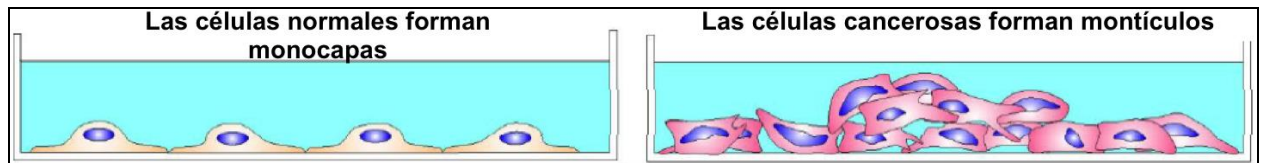


Figura 15. Cultivo tisular de células normales y células malignas.

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

### 5.2.2 Células Transformadas

Las células transformadas son células normales que han sido cambiadas a células cancerosas (por ejemplo por oncogenes, radiación o algunas o otras causas).

Las células transformadas no muestran “inhibición por contacto”. Cuando son contactadas, se arrastran unas sobre otras. Sin importar la cantidad de células en un cultivo, éstas siguen dividiéndose. Estos comportamientos resultan en la formación de montículos de células (ver figura 16).

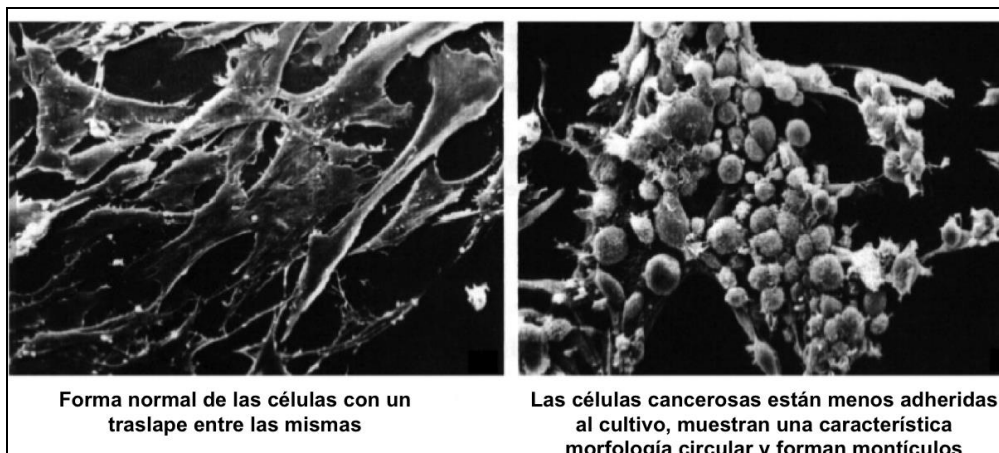


Figura 16. Micrografía de la forma de adhesión de las células normales (izquierda) y las células cancerosas (derecha).

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

### 5.2.3 Cambios en Glicoproteínas Asociadas con Cáncer

Como era de esperarse, la inhibición por contacto es regulada en parte por moléculas de la superficie celular. Las células cancerosas muestran glicoproteínas alteradas en su superficie. Muchos cánceres muestran niveles extracelulares elevados de beta-glucosidasa y proteasa. Las células cancerosas presentan comúnmente niveles bajos de fibronectina (ver Figura 17).



### 5.3. Desarrollo de Tumoraciones

Un tumor es una masa heterogénea de células, derivada de una célula primitiva. La exposición a cancerígenos lleva a la transformación de una célula normal en una con fenotipo canceroso. Debido a que esta célula transformada se divide sucesivamente, algunas de las células son cambiadas posteriormente debido a varios factores, generando sub-clones que difieren de la célula originalmente transformada.

A medida que el tumor crece se vuelve un complejo de clones de células, cada uno con distintos comportamientos. Debido a esto, se vuelve muy difícil el matar a las células con medicamentos (por ejemplo tamoxifen para el cáncer de mama) debido a que cada grupo puede responder de manera diferente al tratamiento.

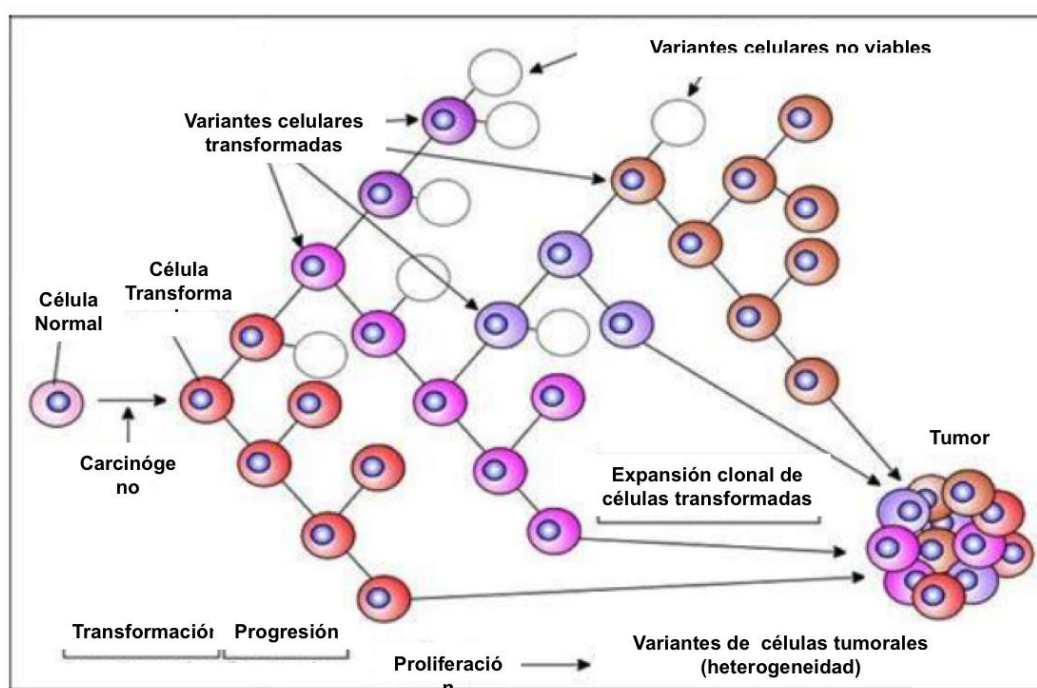


Figura 17. El origen clonal de un tumor.

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

#### 5.3.1 Metástasis: La Formación de Tumores Secundarios

Las células en un tumor invasivo pueden desprenderse, encontrar su camino a través de la matriz extracelular y entrar en el torrente sanguíneo. Cuando llegan a un sitio idóneo, pueden salir (extravasación) del flujo sanguíneo y generar un tumor secundario (metástasis).

La secuencia de eventos consiste en (ver figura 18) :

1. Desprendimiento del sitio primario

Mutaciones en la adhesión célula a célula (unión homotípica). Por ejemplo la pérdida de la expresión de Cadherina-E.

Las células del tumor individuales se desprenden de la masa primaria.

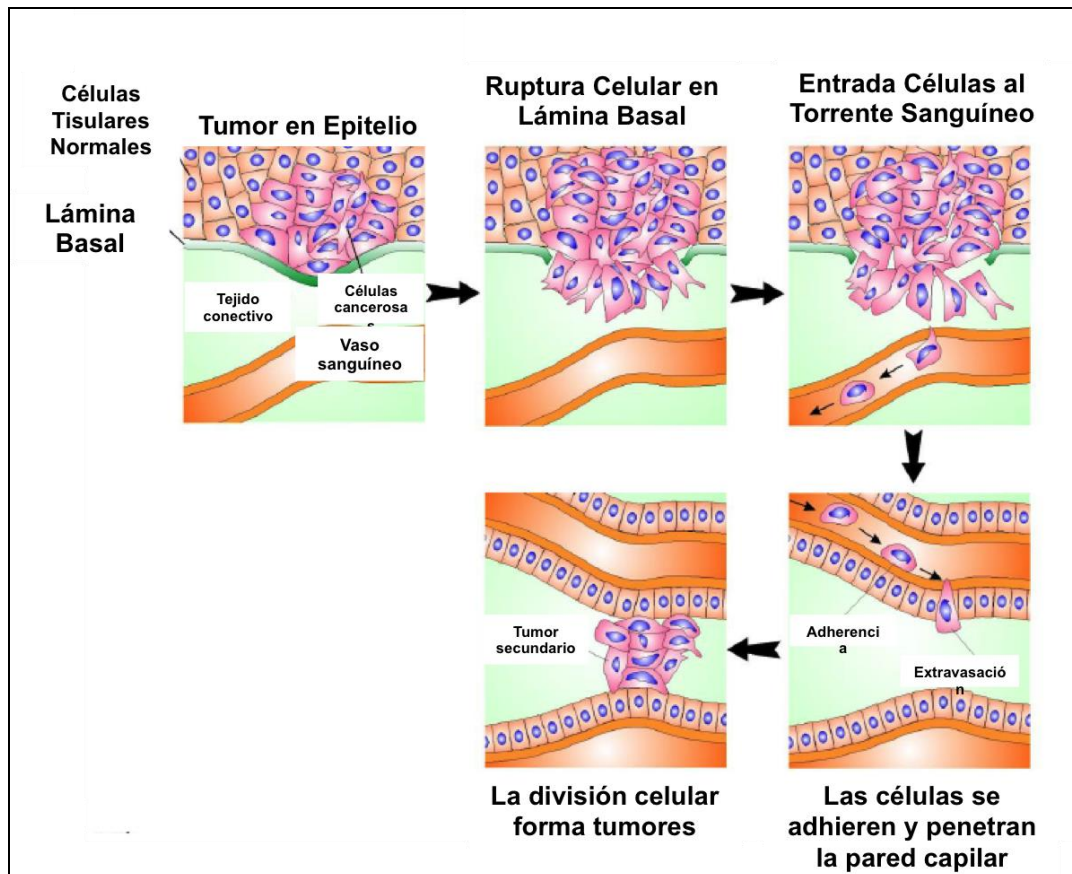


Figura 18 . Metástasis: la formación de tumores secundarios.

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

2. Invasión a los vasos sanguíneos.

Las membranas penetran la base de la membrana (unión heterotípica) y degradan la matriz extracelular.

Secreción de niveles altos de proteasas extracelulares incluyendo metaloproteinasas matriz.

Las células penetran la base de la membrana de los vasos circulatorios.

Involucra una unión heterotípica a través de recetores de integrina y laminina.

3. Movilidad a través del sistema circulatorio

Las células móviles en el torrente sanguíneo son vulnerables: 1 en 10,000 sobreviven.

4. Establecimiento de una nueva colonia.

Los lugares más comunes de metástasis distante son los pulmones o el hígado.

Algunos cánceres muestran preferencia por órganos en particular.

Recientemente, se ha realizando mucha investigación sobre la metalproteínasa matriz con la finalidad de desarrollar medicamentos anticancerosos. Para que la metástasis ocurra, las células cancerosas deben abandonar el tumor original. La lámina basal es una estructura de matriz extracelular altamente densa y organizada. Algunas células cancerosas secretan metalproteínasa matriz pero de manera normal, las células cancerosas inducen a las normales a que produzcan metalproteínasa matriz. De cualquier manera, éstas digieren la proteína y los componentes proteoglicanos de la lámina basal produciendo un orificio a través del cual las células cancerosas pueden moverse. Los medicamentos que inhiben a las metalproteínasas matriz, evitan esta digestión y la habilidad de las células cancerosas de migrar fuera del tumor. Los metalproteínasas matriz han sido también implicados en artritis, esclerosis múltiple, arteroesclerosis y caída de dientes (ver figura 19).

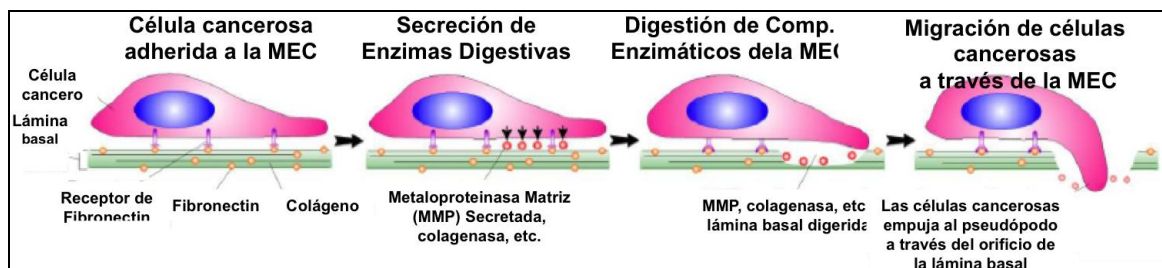


Figura 19. Penetración de la lámina basal por células cancerosas.

Fuente: <http://anakin.utm.utoronto.ca/>, 2010.

## 6. ESTADÍSTICAS GENERALES SOBRE EL CÁNCER

### 6.1 Prevalencia del Cáncer en el Ámbito Mundial

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a septiembre de 2011, en el año 2008 12.66 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer en todo el mundo. 7.56 millones de personas murieron en el mismo año a causa de esta enfermedad. Los cánceres de pulmón, mama, colorrectal y de estómago representaron alrededor del 40% de todos los cánceres diagnosticados. El cáncer de pulmón fue el más diagnosticado en los varones (16.5% de todos los casos nuevos) y el cáncer de mama lo fue en el caso de las mujeres (23% de todos los casos nuevos). A medida que la población mundial continúe creciendo y envejeciendo, el peligro del cáncer en el mundo aumentará inevitablemente, aún si las tasas de incidencia permanecen como hasta hoy.

#### 6.1.1 Incidencia y Mortalidad

El número de personas diagnosticadas con cáncer incluye solo aquéllas con tumores malignos, excluyendo a los pacientes con cáncer de piel no melanocítico. Esto representa un total de 188 casos por cada 100,00 personas. El número de casos nuevos de cáncer varió desde 67,000 en África central hasta 3.72 millones en el este de Asia. Como es de esperarse, la mayoría de los casos de cáncer se presentaron en el continente asiático debido a su población<sup>72,73</sup>. El 41% de todos los casos diagnosticados de cáncer se debieron a tan solo 4 tipos (ver figura 20).

La incidencia mundial de cáncer en varones es mayor al 20% con respecto a las mujeres, con una tasa estandarizada de 204 y 165 casos por 100,000 habitantes respectivamente<sup>73,74</sup>. Los países con mayores tasas de incidencia masculina fueron Francia y Australia (ambos con 361 por cada 100,000 habitantes) mientras que la femenina fue Dinamarca (325 casos por cada 100,000 habitantes). El 14% de todas las muertes en el mundo se relacionaron con el cáncer<sup>74,75</sup>. La mortalidad varió significativamente entre las diferentes regiones del mundo, desde el 5% en África hasta el 21% en el Pacífico occidental (ver figura 21).

Más de la mitad de todos los cánceres en el mundo está diagnosticados en los países en vías de desarrollo, y si no existe ninguna intervención por parte de las autoridades de salud, este valor se prevé crecerá en las siguientes décadas<sup>76</sup>. La OMS ha identificado al cáncer como una de las cuatro amenazas a la salud y al desarrollo del ser humano (junto a las enfermedades cardiovasculares, respiratorias

crónicas y diabetes)<sup>77</sup>. Esta misma organización establece que la amenaza global que representa el cáncer puede disminuirse y controlarse a través de la implementación de tres estrategias clave: la prevención de la ocurrencia del cáncer en primera instancia, su detección temprana y el correcto manejo de los pacientes<sup>78</sup>.

## **6.2 Prevalencia del Cáncer en México**

Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad. Este flagelo es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que produce la degeneración de las células, con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. Dichos tumores suelen estar localizados, pero eventualmente pueden diseminarse a otros órganos (metástasis)<sup>79</sup>. La incidencia del cáncer se relaciona directamente con la edad, ya que las personas están más tiempo expuestas a factores causales relacionados con esta enfermedad. Los datos aquí presentados corresponden al reporte del Instituto Nacional de Estadística, Geografía (INEGI) a propósito de la Cumbre Mundial contra el cáncer para el nuevo milenio celebrada en el año 2000.

Algunos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer son el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, las infecciones de transmisión sexual como el virus de papiloma humano y la inactividad física, entre muchos otros. De acuerdo con la OMS, el cáncer podría disminuir casi en una tercera parte del total de casos, si la detección y el tratamiento fueran oportunos.

De acuerdo al estudio realizado por la OMS en 2005, es posible prevenir el 30% de los casos de cáncer a través de la disminución de factores de riesgo<sup>80</sup>. Por ello, como resultado de las recomendaciones internacionales, en México se llevan a cabo programas encaminados a prevenir los principales tipos de cáncer, a través de estrategias de prevención y detección oportuna, dos ejes fundamentales para disminuir la morbilidad y mortalidad por dicho padecimiento.

### **6.2.1 Incidencia y mortalidad.**

La Secretaría de Salud (SSA) reporta que del egreso hospitalario por cáncer en 2008, la leucemia tuvo mayor presencia (8.7%), seguida del cáncer de mama (5.8%), de cuello de útero (3.3%) y ovario (2.1%). La leucemia afecta principalmente a los hombres (15.1%), mientras que el cáncer de mama a las mujeres (8.4%) (ver Tabla 2).

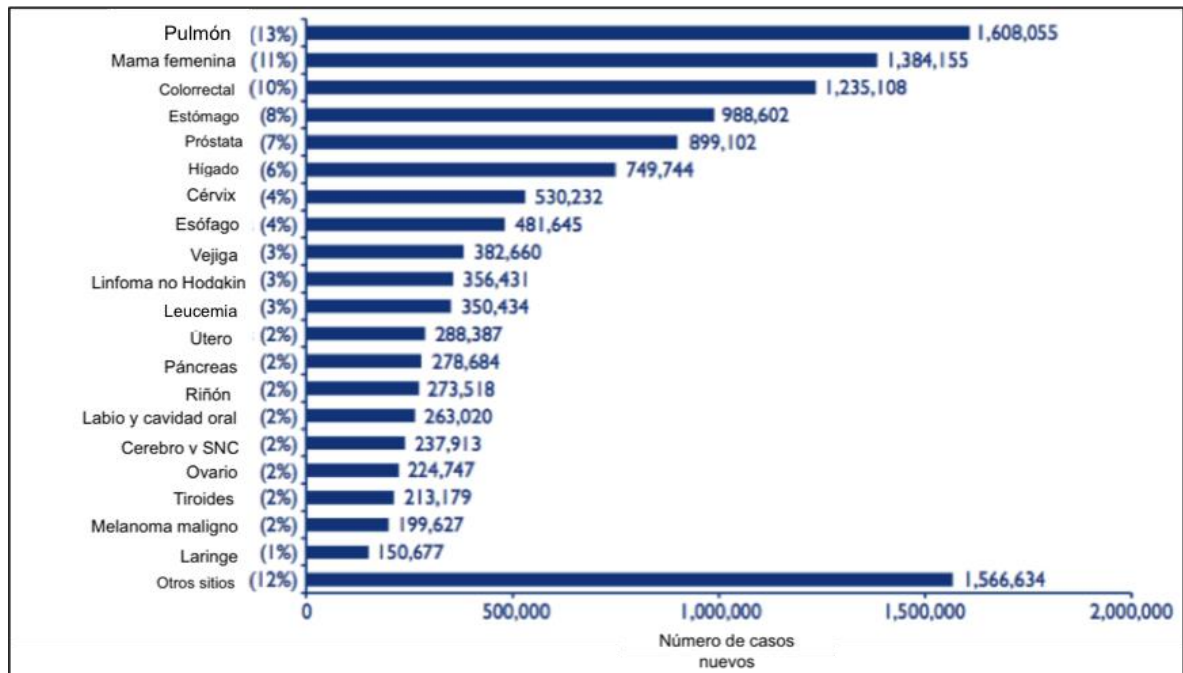


Figura 20. Los 20 tipos de cáncer más diagnosticados en el mundo.

Fuente: OMS, 2011.

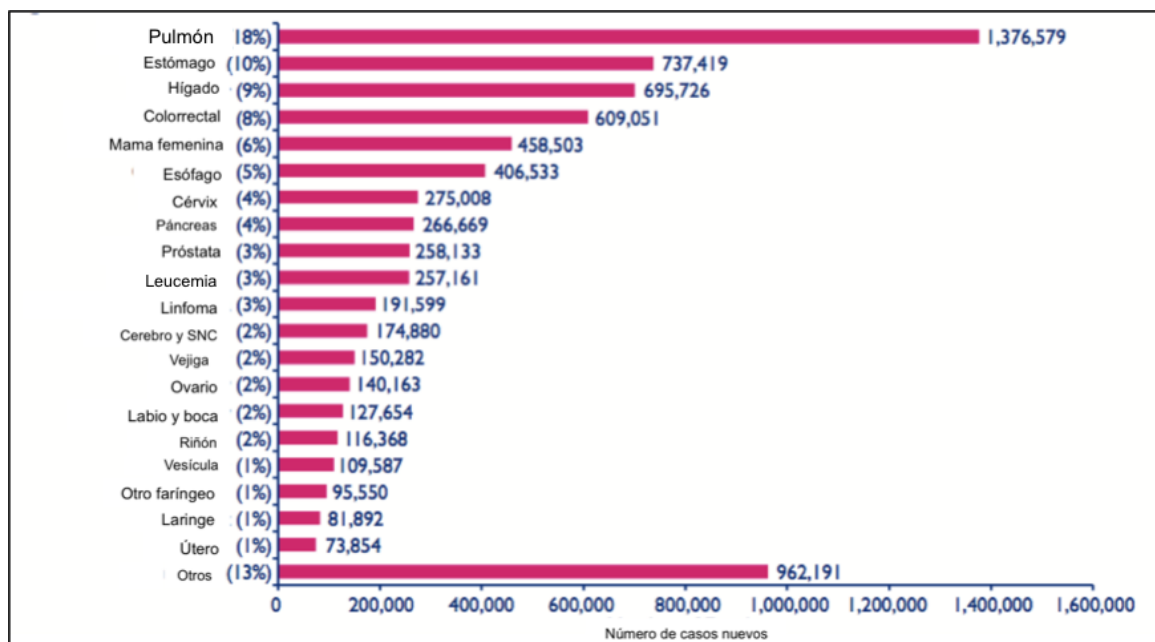


Figura 21. Los 20 tipos de cáncer con mayor mortalidad en el mundo.

Fuente: OMS, 2011.

La OMS estima que el cáncer podría cobrar la vida de 10.3 millones de personas en el mundo para 2020, afectando a 6.7 millones de personas cada año<sup>9</sup>. En nuestro país, la tasa de defunción por tumores tiende a aumentar. De 1998 a 2008, la tasa

de mortalidad por cáncer se incrementó, pasando de 57.7 a 66.6 por cada 100 mil habitantes; entre las mujeres, el crecimiento fue de 59.6 a 66.7 por cada 100 mil habitantes, mientras que entre los hombres, de 55.6 a 66.5 cada 100 mil habitantes.

El incremento en dicha tasa es aproximadamente de diez puntos; sin embargo, esta tendencia resulta preocupante por sus implicaciones sobre los años de vida perdidos en el proceso de la enfermedad, así como por la capacidad de las instituciones para dar atención adecuada y oportuna, y por el impacto que tiene dicha enfermedad en la familia. En 2008, según la tasa de mortalidad observada de tumores malignos para la población de 60 años y más, los tumores en tráquea, bronquios y pulmón presentan la tasa más alta (60.19 por cada 100 mil habitantes), seguidos por los tumores de hígado y de las vías biliares intrahepáticas, y los de estómago (44.11 y 42.30 por cada 100 mil habitantes, respectivamente).

Resulta preocupante que la población masculina presente la tasa de defunciones por tumores más alta, por la elevada mortalidad por tumor de próstata (121.57 por cada 100 mil hombres).

Mientras que en las mujeres, el cáncer del cuello del útero tiene una tasa de 41.82 por cada 100 mil mujeres, siendo también la tasa más alta en la población femenina de 30 a 59 años (10.24 por cada 100 mil mujeres) (ver figura 22).

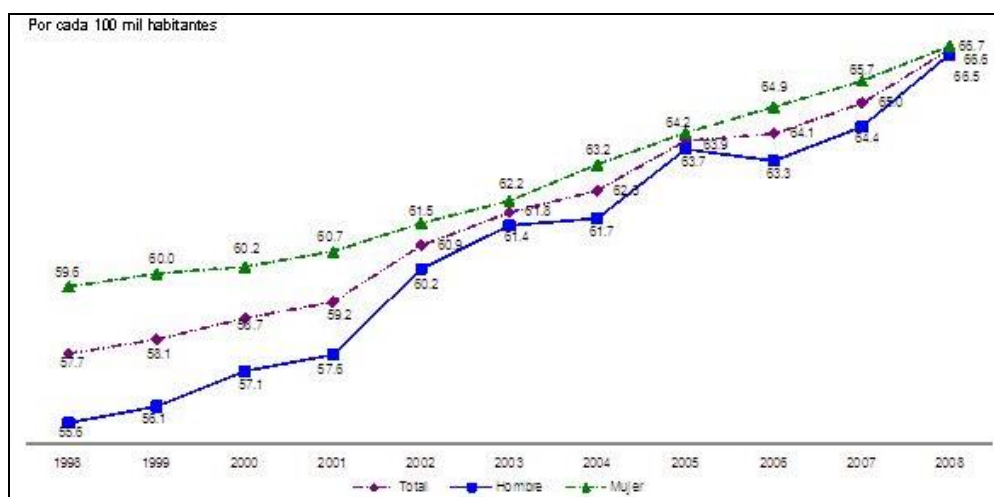


Figura 22. Tasa de defunciones por tumores malignos para cada sexo en México en los años de 1998 a 2008.

Fuente: INEGI, 2008.

Tabla 2. Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo en 2008.

Tipo de tumor maligno	Total	Hombres	Mujeres
Leucemia	8.7	15.2	5.6

Mama	5.8	0.4	8.3
Cuello de útero	3.3	0.0	4.8
Ovario	2.1	0.0	3.1
Tráquea, bronquios y pulmón	2.0	4.1	1.0
Próstata	1.9	6.0	0.0
Estómago	1.8	3.1	1.1
Colon	1.8	3.2	1.2
Hígado	1.2	1.9	0.8
Rectosigmoides, recto y ano	1.1	2.0	0.7
Vejiga	1.0	2.2	0.4
Labio, cavidad bucal y faringe	0.9	1.9	0.5
Páncreas	0.9	1.5	0.7
Cuerpo de útero	0.8	0.0	1.1
Melanoma y otros tumores de la piel	0.5	0.6	0.3
Esófago	0.4	1.1	0.1
Otros	65.8	56.8	70.3

Fuente: SSA, DGIS, 2008.

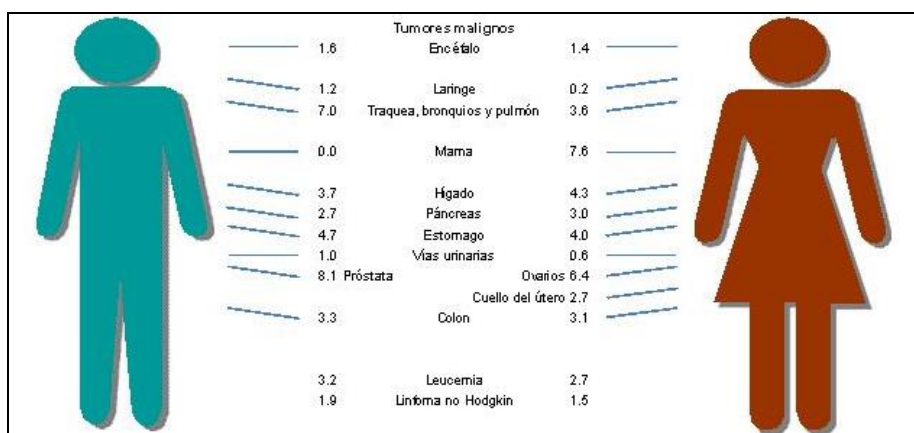


Figura 23. Porcentaje de defunciones por tipo de cáncer para cada sexo en México en el año 2008.

Fuente: INEGI, 2008.

## 7. LA NANOTERMOMETRÍA DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Los valores medios de las cantidades termodinámicas de los sistemas pequeños deben ser los mismos que los de los sistemas de mayores dimensiones. Pero, a medida que la incertidumbre de los valores medidos están relacionados inversamente al número de mediciones hechas, las desviaciones del valor medio son grandes cuando la concentración es baja o el número de partículas es pequeño



ya que cada molécula juega un papel importante en la determinación de las propiedades del sistema. La distribución de Boltzmann no es necesariamente la más probable en los sistemas pequeños, en otras palabras, entre menor sea la concentración de moléculas o partículas de un sistema la distribución de Boltzmann funcionará ineficientemente al intentar describir la distribución de energías de dicho sistema.

Una sola molécula no puede jugar un rol determinante en la termodinámica de un sistema más allá del efecto que provoca cuando es la única partícula de dicho sistema. Esto es pertinente ya que aún queda mucho por conocer acerca de los procesos biológicos a un nivel mecánico y existe un interés cada vez mayor en las técnicas que puedan investigar máquinas biomoleculares complejas y los roles que éstas juegan en los organismos vivos<sup>15</sup>.

Los experimentos que involucran moléculas simples plantean cuestiones de importancia relativamente básica. ¿Cómo hacer frente a fluctuaciones térmicas al nivel de una molécula simple?, ¿qué tan significativos son los resultados de los experimentos que involucran sistemas moleculares simples en la descripción de las propiedades moleculares? Una de las condiciones básicas en la credibilidad de los experimentos científicos es la repetitividad. Esto se alcanza con mayor facilidad cuando se estudian las propiedades de un gran número de moléculas. ¿El análisis de las fluctuaciones presentes en las moléculas simples proveerán información sobre las propiedades macroscópicas que se desarrollan en ellos?, ¿cómo se aplican las relaciones termodinámicas a macromoléculas cuando su número es una limitante?, ¿el comportamiento de las moléculas simples podría dar información sobre los mecanismos de la vida en general?

## **7.1 El Papel de la Nanotecnología en la Imagenología Biomédica**

Han pasado casi cuatro décadas desde que se declaró la guerra contra el cáncer. Ahora se cree que la medicina personalizada es el futuro para el manejo de pacientes con cáncer. Las nanopartículas han sido ampliamente estudiadas en la última década ya que poseen un potencial sin precedentes para la detección temprana, el diagnóstico preciso y el tratamiento personalizado de este tipo de padecimientos.

La nanotecnología, un campo de investigación interdisciplinario en el que interviene: la química, la ingeniería, la biología y la medicina, tiene un gran potencial para la detección temprana, el diagnóstico preciso y un tratamiento personalizado del cáncer. Las nanopartículas son más pequeñas que varios cientos de nanómetros de tamaño, comparable a las grandes moléculas biológicas tales como enzimas, receptores y anticuerpos<sup>81</sup>.

En la última década, ha habido muchos centros de nanotecnología establecidos en todo el mundo<sup>82,83</sup>. Sólo en los Estados Unidos, más de seis mil millones de dólares han sido invertidos en investigación en nanotecnología y más de sesenta centros, redes y servicios, financiados por diversos organismos, se encuentran en operación o por abrir<sup>84</sup>. Después de establecer una nanotecnología interdisciplinaria, ésta se convertirá en un campo de utilidad clínica en un futuro cercano. Una de las principales aplicaciones de la nanotecnología en biomedicina. Las nanopartículas pueden ser diseñadas como nanoplataformas para la distribución eficaz y selectiva de medicamentos y etiquetas de imágenes, mediante la superación de las muchas barreras biológicas, biofísicas y biomédicas.

Las aplicaciones de la nanotecnología y nanopartículas han sido un tema muy caliente en la última década. Una simple búsqueda de "nano" en PubMed ha devuelto más de 6,000 publicaciones. Dos áreas principales de las aplicaciones de las nanopartículas son la ciencia de materiales y la biomedicina. Grandes avances se han hecho en el campo de la ciencia de materiales. El hecho de que la electrónica es cada vez más rápida, mejor y más pequeña cada mes es una prueba clara y fuerte para tal logro. Sin embargo, las aplicaciones de las nanopartículas en biomedicina no han cumplido las expectativas. Agentes de nanopartículas basados en pruebas clínicas están muy poco comercializados para el diagnóstico o tratamiento del cáncer, y la mayoría de ellos están basados en liposomas que fueron desarrollados hace varias décadas. Todavía hay un largo camino por recorrer antes de que la nanotecnología pueda revolucionar realmente la atención al paciente, como muchos han esperado que fuera.

La nanotecnología para el cáncer es un área interdisciplinaria con una amplia gama de aplicaciones potenciales en la lucha contra el cáncer, incluyendo: proyección de imagen molecular, diagnóstico molecular, la terapia dirigida, y la bioinformática. Las estrategias convencionales para la intervención del cáncer son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Aprovechando sus propiedades únicas, en la mayoría de los estudios de la terapia para cáncer, con nanopartículas de oro que

están basadas en haber utilizado la terapia fototérmica para la destrucción de las células cancerosas o tejido del tumor, pueden ser potencialmente útiles en el ámbito clínico. Cuando se irradia con pulsos láser enfocado en longitud de onda adecuada, dirigida a nanoesferas de oro, nanobarras, nanocápsulas, y nanocajas (ver figuras 24, 25 y 26) puede matar las bacterias y las células cancerosas. Se ha estimado que en 70-80 °C se logró a través de la absorción de luz por las nanopartículas de oro y hasta 150 anticuerpos pueden ser conjugados con nanocapas a través de un conector PEG bifuncional. Una observación interesante es que la mayoría de estos estudios específicos o EGFR o receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), obviamente debido a la disponibilidad de anticuerpos monoclonales (ya aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] para el tratamiento del cáncer), que reconocen estas dos proteínas.

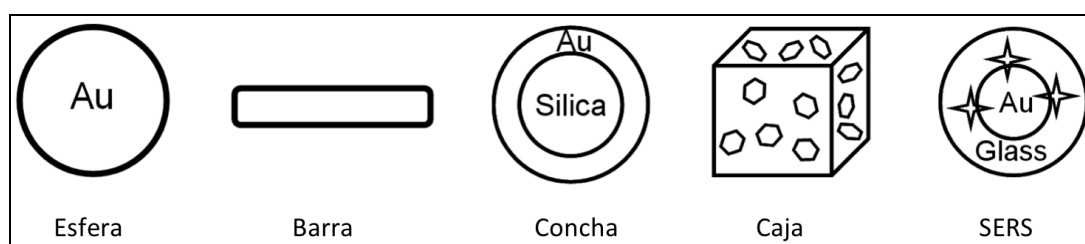


Figura 24. Diferentes tipos de nanopartículas de oro.

Fuente: Gao *et. al*, 2008.

### 7.1.1 La Nanotecnología y la Nanotermometría

La nanotecnología no ha surgido de la nada, más bien representa el resultado natural de la cognición científica dirigida a la profundidad de la materia. Los materiales con micro- y nano- dimensiones muestran propiedades fisicoquímicas distintas de las de sus análogos macroscópicos. La investigación y la producción de este tipo de materiales en la escala nanométrica ha permitido el desarrollo de métodos y medios de medición de la temperatura.

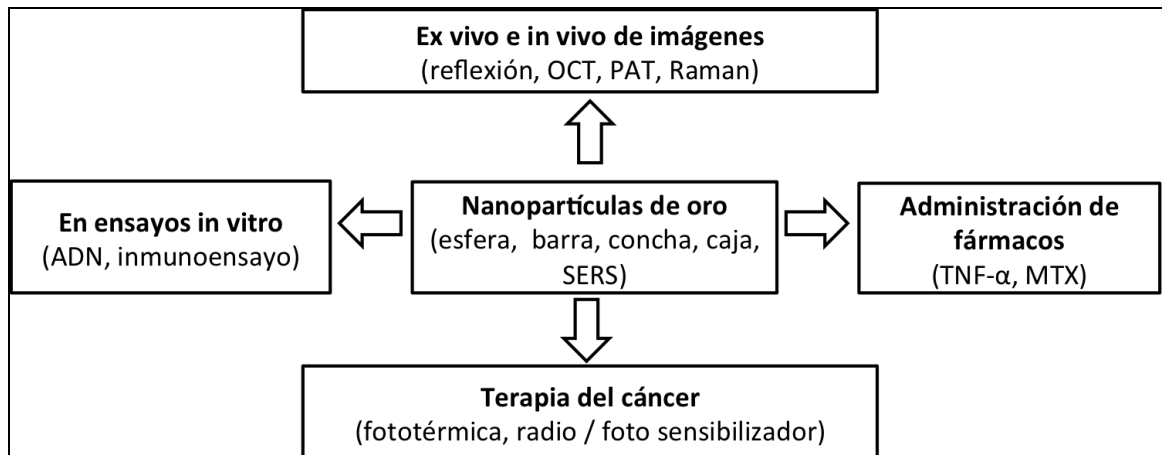


Figura 25. Las propiedades versátiles de nanopartículas de oro que se emplean en aplicaciones biomédicas.

Fuente: Gao *et. al*, 2008.

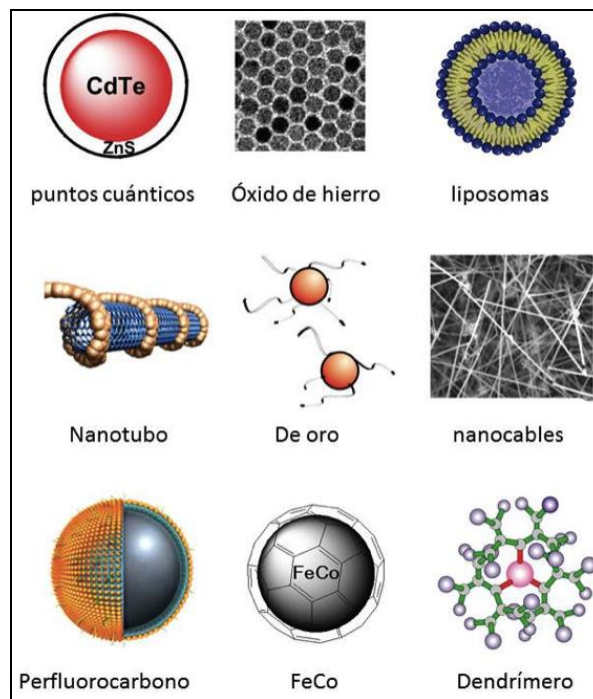


Figura 26. Algunas nanopartículas que se han estudiado en la lucha contra el cáncer.

Fuente: Gao *et. al*, 2008.

Una gran cantidad de mediciones involucran a la temperatura (alrededor del 50% de todas las mediciones que se hacen en los laboratorios). El número de métodos

directos para la obtención de la temperatura incluye a 5 grandes grupos termométricos que utilizan gas, medios acústicos, medios ópticos, medios magnéticos o ruido. Estos métodos se basan en leyes físicas fundamentales cuyas descripciones matemáticas involucran a la temperatura termodinámica<sup>85</sup>.

Los sensores térmicos en micro y nanoescala son necesarios para una alta resolución espacial de los gradientes de temperatura y es una herramienta indispensable para los estudios dinámicos de los diversos sistemas pequeños, incluyendo las eléctricas, fotónicas, y biológicas. La nanotecnología está ofreciendo enfoques fascinantes para resolver este requisito mediante la utilización de sondas nanotérmicas cuyas propiedades muestran una fuerte dependencia de la temperatura local. En estos nanotermómetros, el método de detección térmica se basa en el parámetro particular que muestra una dependencia de la temperatura, lo que da lugar a técnicas de alta resolución de imágenes térmicas, tales como microscopías de fluorescencias térmicas y moleculares de polarización<sup>86</sup>.

**7.1.1.1 Exposición del problema de la medición de la temperatura en la nanoescala.** La miniaturización de los dispositivos electrónicos y optoelectrónicos continúa a un ritmo acelerado. Estos continuos avances sustentan la computación moderna y las tecnologías de comunicación, pero plantean una variedad de materiales y los desafíos de ingeniería. Un problema particular que se derivan tanto de la continua miniaturización de las tecnologías existentes y la aparición de la nanotecnología es que los dispositivos convencionales de medición de temperatura, tales como termómetros y termopares, no son capaces de medir las temperaturas de estos sistemas importantes a la escala en que operan. Por lo tanto, un problema científico apremiante es la necesidad de una técnica viable para medir la temperatura en la nanoescala. Hasta el momento, se han presentado varios nano-dispositivos que pueden, o al menos tienen el potencial de medir las temperaturas en la nanoescala, cada uno tiene sus propias ventajas y limitaciones.

Aunque estos dispositivos son inmensamente útiles para mediciones de temperatura muy bajas, no pueden proporcionar ningún dato igual o superior a la temperatura ambiente, que es el campo de numerosas aplicaciones prácticas en que a pequeña escala las mediciones de temperatura podrían resultar útiles.

Como las dimensiones críticas de los dispositivos se vuelven más pequeñas, es necesario especificar con precisión las estructuras de cristal, la morfología de la interfaz, las formas y tamaños de las características individuales, también, el control

en escala atómica es esencial. Lograr este nivel de control requiere un conocimiento detallado de los procesos fundamentales que ocurren durante el proceso. El estado de la técnica de resolución atómica de instrumentos y técnicas, tales como UHV-TEM, temperatura variable microscopio de efecto túnel (STM-VT) y TEM resolución atómica<sup>87</sup>. Por tanto, es imperativo el desarrollo de herramientas para caracterizar los efectos térmicos locales y globales en dispositivos nanoestructurados. Recientemente ha habido interés en el desarrollo de nanotermómetros basados en nanotubos de carbono, sin embargo, estos dispositivos son aún demasiado grandes para efectos de imagen térmica a escala molecular<sup>88</sup>.

**7.1.1.2 Métodos invasivos y no invasivos para la medición de la temperatura en la nanoescala.** Los métodos tradicionales de medición de temperatura se pueden dividir en dos categorías: los métodos de contacto, incluyendo termopares, termistores, y detectores de resistencia a la temperatura (RTD), y los métodos de no contacto, como la medición de la luz infrarroja emitida.

Invasiva. El dispositivo de medición está en contacto directo con el medio de interés, por ejemplo, un termopar en una corriente de gas.

Semi-invasiva. El medio de interés se trata de alguna manera a permitir la observación a distancia, por ejemplo, revestimientos de superficie cuyo color cambia con la temperatura.

No invasiva. El medio de interés que se observa de forma remota, por ejemplo, la termografía infrarroja.

La termometría de fluorescencia, utilizando la fluorescencia de materiales luminiscentes para determinar la temperatura, es un termómetro de sin contacto que pueden superar muchos de los problemas y las limitaciones de los métodos descritos anteriormente<sup>89</sup>.

**7.1.1.3 Relevancia de las nanopartículas inorgánicas en la medición de la temperatura en la nanoescala.** Los avances en la utilización de nanopartículas inorgánicas para aplicaciones biomédicas ha avanzado rápidamente, debido a la extensa investigación en la síntesis y modificación de materiales<sup>90</sup>. Estas nanopartículas inorgánicas proporcionan un marco sólido, en el cual dos o más componentes pueden ser incorporados para proporcionar múltiples capacidades funcionales. Biomacromoléculas, como proteínas, lípidos, y polisacáridos, moléculas fluorescentes y medicamentos anti-cáncer, pueden conjugarse con la superficie de las nanopartículas inorgánicas (véase la figura 27). Las nanopartículas resultantes no sólo pueden dirigirse a los cánceres humanos, sino también visualizar el interior

del cuerpo mediante imágenes por resonancia magnética y las imágenes de fluorescencia<sup>91,92</sup>.

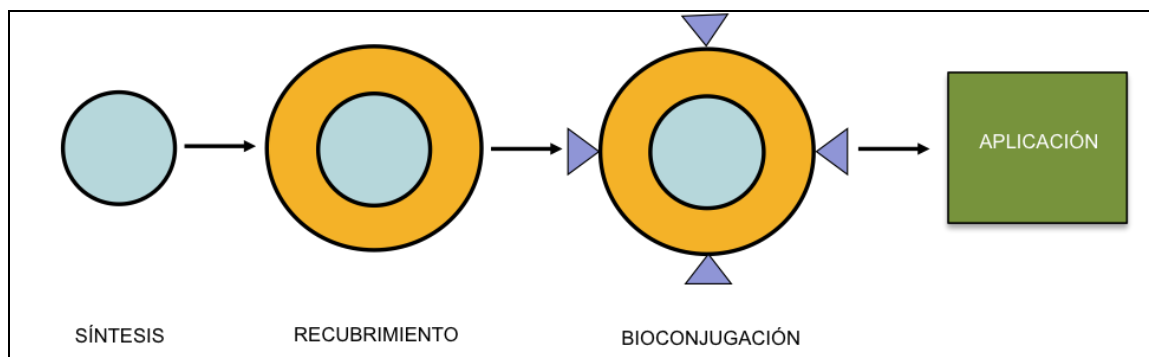


Figura 27 . Proceso general involucrado en la aplicación de nanopartículas funcionales.

Fuente: Xing *et al.*, 2010.

Las nanopartículas inorgánicas que poseen unas propiedades mecánico-cuánticas únicas tienen el potencial para revolucionar la industria y la ciencia actuales basados en la mecánica clásica. Mediante la utilización de nanopartículas inorgánicas, es posible tener la capacidad de controlar las propiedades físicas y químicas de los materiales como deseamos, cuestión que hasta hace unos años no estaba permitido con la tecnología actual. Cuando estos materiales diminutos entran en los sistemas biológicos, sus propiedades excepcionales pueden ser utilizadas como sondas clave y vectores para la próxima generación de sistemas de detección ultra-sensibles y sistemas terapéuticos altamente eficientes.

Las nanopartículas inorgánicas, incluyendo puntos cuánticos semiconductores, las nanopartículas de óxido de hierro, y las nanopartículas de oro se han desarrollado como agentes de contraste para el diagnóstico por imagen molecular. En comparación con los agentes de contraste tradicionales, las nanopartículas inorgánicas ofrecen varias ventajas: sus propiedades ópticas y magnéticas pueden ser adaptadas al modificar su composición, estructura, tamaño y forma; sus superficies pueden ser modificadas por ligandos para dirigirse a biomarcadores específicos de alguna enfermedad; la mejora del contraste proporcionado puede ser equivalente a millones de pares moleculares<sup>93</sup>.

A pesar de las características convenientes mencionadas anteriormente, las nanopartículas inorgánicas ofrecen a menudo problemas durante su uso en aplicaciones biológicas debido a su posible toxicidad<sup>94</sup>. De hecho dos

problemas potenciales de toxicidad puede ser detectados. El primero se relaciona con la toxicidad inherente de algunos compuestos químicos que conforman a las nanopartículas o liberados de las nanopartículas que interactúan con el entorno biológico. Por ejemplo, ciertos puntos cuánticos hechos a base de Cd han demostrado la liberación de iones  $\text{Cd}^{2+}$  (un ion tóxico) en el compartimiento celular *in vitro* por medio de imágenes con microscopía láser confocal de fluorescencia<sup>95</sup>.

Desgraciadamente, este tipo de toxicidad es difícil de superar. El segundo problema de toxicidad se relaciona con el uso de compuestos tóxicos o que no son compatibles con los sistemas biológicos en los procedimientos de síntesis química<sup>96</sup>. En particular, los métodos convencionales para la fabricación de nanoestructuras metálicas coloidales (por ejemplo nanorods) se basan en un proceso de reducción química<sup>97</sup> que generalmente provoca la contaminación superficial por aniones residuales y agentes de reducción.

**7.1.1.4 Nanotermómetros actuales.** El esfuerzo por desarrollar un nanotermómetro adecuado requiere de materiales con nuevas propiedades físicas, ya que todos los parámetros físico-químicos se ven modificados a esta escala. Muchos tipos de nanotermómetros han sido diseñados por la duplicación de los termómetros convencionales a nanoescala a través de la disminución de su tamaño geométrico original<sup>98</sup>.

Los avances actuales en el diseño y uso de los termómetros que operan en la nanoescala son: termómetros a partir de nanotubos sobre la base de la expansión térmica de un líquido<sup>99</sup>, los termómetros de infrarrojos de nanopartículas metálicas basados en la radiación del cuerpo negro<sup>100</sup>, termopares hechos de nano-uniones basada en el efecto Seebeck<sup>101</sup>, los termómetros de fluorescencia de las nanopartículas basados en la dependencia de la fotoluminiscencia con la temperatura <sup>102,88,103,86</sup>, termómetros de estructura compleja de sistemas micro-electro-mecánicos basados en una función de la temperatura y el factor de calidad del resonador<sup>104</sup> o el cambio de nivel de Fermi<sup>105</sup>, y los termómetros de bloqueo de Coulomb<sup>106</sup>.

**7.1.1.5 La nanotermometría, la temperatura celular y el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.** La medición de la temperatura a la nanoescala sigue representando un gran problema científico y de ingeniería. La distorsión de los resultados causados por la transferencia de calor entre el termómetro y la temperatura del cuerpo estudiado todavía conlleva inconvenientes metodológicos<sup>107</sup>. En regiones espaciales localizadas de fluido y materia sólida, el desarrollo de



dispositivos térmicos de medición en la nano escala podría satisfacer las necesidades de precisión y resolución requeridas<sup>108</sup>. La medición precisa de temperatura en regiones localizadas se necesita en una gran variedad de campos médicos: el diagnóstico y tratamiento de vasos sanguíneos dañados<sup>109</sup> y cordones espinales<sup>110</sup> utiliza imagenología térmica de alta resolución.

La resolución espacial de los perfiles de temperatura en los dispositivos que estudian sondas biológicas es cada vez más exigente. Las mediciones térmicas del orden unicelular involucra volúmenes tan pequeños como  $10^{-18} \text{ m}^3$ <sup>108</sup>.

Aunque se realizan esfuerzos constantes para desarrollar mejores pruebas de detección de cáncer, ha habido poco progreso en los métodos de cuantificación de la eficacia de la quimioterapia en tumores sólidos. Los métodos tradicionales implican la medición de cualquiera de los cambios en los patrones de crecimiento del tumor o la prolongación de la supervivencia del huésped inducidas por el tratamiento. Hay, además, una amplia variedad de técnicas que han sido desarrollados para permitir la cuantificación de la viabilidad de las células malignas en suspensión preparadas a partir de tumores animales, tales como los ensayos de dilución de punto final y ensayos basados en la formación de colonias *in vivo* o *in vitro*. Sin embargo, todo esto requiere los procesos tediosos de eliminación de las células tumorales del paciente original, la dispersión en suspensiones de una sola célula, la enumeración de las células, y finalmente, una prueba del potencial de crecimiento de las células, ya sea en nuevos huéspedes o en cultivo celular.

La actividad metabólica de una célula integrada representa el punto final de muchas señales modificantes del crecimiento en el contexto de la composición genética de la célula<sup>111</sup>. Es bien sabido que la actividad metabólica de una célula maligna se incrementa dramáticamente cuando se compara con su propio tejido sano. El exceso de acumulación del trazador <sup>18</sup>F unido a desoxiglucosa es un indicador fiable de mayor actividad metabólica en las células tumorales, lo que también se correlaciona con la tasa de crecimiento de tumores malignos, y la respuesta a la terapia<sup>112,113</sup>.

Mack y Cheng<sup>114</sup> estudiaron la utilidad de las mediciones de calor metabólico en la cuantificación de la respuesta de un tumor sólido de tratamiento contra el cáncer. Karnebogen *et al*<sup>115</sup> realizaron medidas calorimétricas en 44 tejidos tumorales y no tumorales de muestras de órganos del tracto uro-genital, así como

de las mamas y del colon. Se encontró que, sin excepción, todos los valores medidos de la actividad metabólica de las muestras de tejidos tumorales eran claramente superiores a las de las muestras de tejido no tumorales del mismo órgano. Llegaron a la conclusión de que a través de un análisis microcalorimétrico, es posible diferenciar entre muestras de tejidos sanos y tumorales sobre la base de una mayor actividad metabólica en las muestras malignas.

## **8. LOS NANODIAMANTES COMO NANOTERMÓMETROS EN APLICACIONES BIOLÓGICAS**

### **8.1 Los Nanodiamantes como Sondas Clave en la Imagenología Biomédica**

Los nanodiamantes (NDs) son miembros de la gran familia estructural de los nanocarbonos, que incluye a los carbonos amorfos de tamaño nanométrico, a los fullerenos, a los diamantoides, tubos, cebollas, cuernos, varillas, conos, vainas, campanas, plaquetas y espumas de carbono. Los NDs han adquirido una atención mundial debido a su síntesis económica a gran escala basada en la detonación de explosivos que contienen carbono, pequeño tamaño de partícula primaria (aproximadamente 4 a 5 nm) con estrecha distribución de tamaños, incluyendo una fácil funcionalización de su superficie y bioconjugación, así como alta biocompatibilidad.

Aunque solo existen unos pocos nanomateriales basados en carbono que se utilizan como medicamentos, como el caso de derivados de adamantano (es decir, la amantadina, la memantina, y rimantadina) o los fullerenos derivatizados, los estudios preliminares con suspensiones NDs administrados a los animales y pacientes humanos con cáncer han mostrado resultados prometedores<sup>115</sup>. Este nanomaterial es altamente biocompatible con bajas citotoxicidad<sup>116</sup> y toxicidad animal<sup>117</sup>. Además, la superficie de NDs pueden ser fácilmente funcionalizada con una gran variedad de grupos funcionales<sup>118,119</sup>. Se ha sugerido que los NDs se pueden emplear como etiquetas de dispersión de luz debido a su alto índice de refracción ( $n = 2,42$ ) y sus bandas Raman características del material de diamante (único pico agudo aislado en  $1332 \text{ cm}^{-1}$ ), y también que los NDs contienen centros multicolor (azul, verde y rojo) y se puede aplicar como marcadores de bioimagen óptica<sup>120</sup>. Existen un centenar de centros de color catalogados en el diamante<sup>115</sup>,

pero el centro nitrógeno-vacante cargado negativamente (N-V<sup>-</sup>) es el de mayor importancia ya que su emisión está en la ventana para bioimagen conveniente<sup>121</sup>. Este centro absorbe fuertemente a 560 nm y emite fluorescencia de manera eficiente alrededor de 700 nm, bien separado de la autofluorescencia celular. Además, es perfectamente fotoestable, sin ningún signo de fotoblanqueo incluso bajo alta potencia de excitación<sup>122</sup>.

## **8.2 Ventajas *a priori* de los Nanodiamantes para su Aplicación en Bioimagenología**

Los NDs poseen una serie de características que los hacen adecuados para aplicaciones biomédicas, en particular para los procesos que implican el diagnóstico y la detección de enfermedades que suelen utilizar técnicas ópticas para su ejecución. Estas propiedades indican que los NDs se pueden utilizar no sólo como agentes de contraste para mejorar los dispositivos de imagen, sino también como sensores de radiación y sensores magnéticos durante las terapias de radiación. Esto convertiría a los NDs en sondas multifuncionales y en candidatos ideales para aplicaciones relacionadas con el cáncer.

### **8.2.1 Los Nanodiamantes como Sondas Magnéticas**

Un centro NV (ver figura 28) en el diamante es un sistema de espín único que puede ser integrado en un dispositivo de exploración, que sería capaz de detectar sensiblemente un campo magnético con una alta resolución<sup>123</sup>. Varias propiedades del centro NV lo hacen deseable para su uso como una sonda de barrido magnético. En primer lugar, los dos giros de electrones no apareados en un centro NV de diamante hacen de este centro sensible a los campos magnéticos de manera que la población de los niveles de energía divididos pueden ser manipulados con radiación óptica y microondas, permitiendo la medición directa y rápida del estado de espín NV<sup>122</sup>. En segundo lugar, los tiempos de coherencia de giro de los defectos NV son del orden de cientos de microsegundos, con relajaciones de espín en una muestra pura se producen debido a las interacciones débiles, con impurezas de espín nuclear vecinos debido a los núcleos de carbono-13. Por último, hay beneficios prácticos derivados de la química, térmica y fotoestabilidad del defecto, haciendo

mediciones posible a temperatura ambiente y en condiciones ambientales, así como con los sistemas biológicos<sup>124</sup>.

### 8.2.2 Los Nanodiamantes como Sensores de Radiación

Los NDs tienen un espacio de banda grande (5.5 eV), una alta resistencia a la radiación, poseen transparencia óptica, grandes velocidades de transporte saturados (220 m/ns) y un bajo número atómico (6); todo esto hace que sean un candidato viable para aplicaciones en la detección de la radiación. Cualquier radiación que genere portadores libres en la estructura de

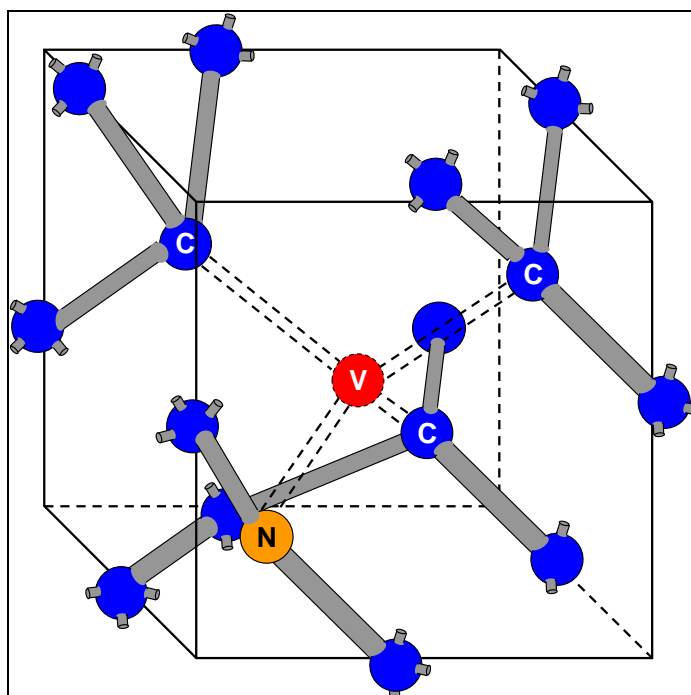


Figura 28. Estructura del centro nitrógeno-vacante (N-V) en los NDs. Éste es un defecto en la red del ND. Se compone de par de átomos vecinos: un átomo de nitrógeno (N), que sustituye a un átomo de carbono (C), y un espacio vacante (V). Un átomo de nitrógeno tiene cinco electrones de valencia. Tres de ellos covalentemente unidos a los átomos de carbono y dos de ellos permanecen sin unión (par solitario). La vacante tiene tres electrones no apareados.

Fuente: <http://atomchip.org/>, 2012.

los NDs pueden ser detectada. Estas radiaciones son radiación electromagnéticas con energía superior a 5.5 eV. Este valor incorpora rayos ultravioleta, rayos X y rayos gamma. La radiación de alta energía de partículas tales como partículas alfa, electrones, neutrones, piones y otras partículas exóticas también puede ser detectada. El mecanismo fundamental de la detección es independiente de la

radiación excitante, y se basa en el movimiento de cargas libres en un campo eléctrico aplicado a través de un dispositivo. Estas cargas libres, electrones y agujeros, son creados por la interacción de la radiación con el diamante<sup>125</sup>.

### **8.2.3 Estabilidad del Espectro de Emisión de los Nanodiamantes en la Ventana Biológica**

Los NDs pueden emitir fluorescencia visible a partir de defectos intrínsecos e impurezas. La longitud de onda de la emisión depende de la fuente de excitación, así como del método de obtención, ya sea por HPHT (temperatura alta y presión alta), CVD (deposición química de vapor), detonación o irradiación láser. Para NDs producidos por HPHT, existen dos tipos de centros NV que son responsables de la emisión observada en el rojo: el defecto NV neutro  $(NV)^0$  y el centro de carga negativa  $(NV)^-$ . Estos dos centros se caracterizan por sus líneas distintas de fonón cero (ZPLs) a 576 nm y 638 nm, respectivamente<sup>126</sup>. El centro  $(N-V)^-$  es fotoestable, ya que es un defecto profundo alrededor de 2 eV por debajo de la banda de conducción de los NDs. Además, este centro es prácticamente inalterado por la estructura de la superficie (defectos superficiales), y así es inmune a cambios ambientales<sup>120</sup>. Se ha informado de la existencia de NDs tan pequeños como 5 nm y con un solo centro  $(NV)^-$  con una fotoestabilidad excelente y sin signos de atenuación de la fluorescencia<sup>127</sup> dentro de la ventana biológica (700-900 nm). La estabilidad de los centros  $(NV)^-$  en los NDs se ha confirmado teóricamente. El átomo de nitrógeno es estable, a menos que se encuentre a menos de tres capas atómicas de la superficie<sup>128</sup>. Esto convierte a los NDs en la herramienta ideal para la obtención de imágenes tridimensionales en células vivas.

### **8.2.4 Posibilidad de Excitación de los Nanodiamantes a Dos Fotones en la Región Infrarroja**

El estudio de la espectroscopia de fluorescencia de excitación a dos fotones del centro  $(NV)^-$  comienza con el uso de diamante en con un tiempo del orden picosegundos con funcionamiento de modo láser bloqueado a 1064 nm como la fuente de excitación<sup>129</sup>. El espectro de fluorescencia obtenido por dos fotones de excitación es muy similar a la obtenida por la excitación de un fotón a 532 nm, excepto que las relaciones de intensidad de fluorescencia de  $(NV)^0$  a  $(NV)^-$  difieren.

La sección cruzada de absorción a dos fotones del centro (NV)<sup>-</sup> es menor que el de rodamina B por un factor de 30. Este déficit puede ser fácilmente compensada si cada ND contiene más de 30 centros (NV)<sup>-</sup>, tales como partículas mayores a 40 nm. Así, se podría aplicar la excitación a dos fotones con microscopía confocal de fluorescencia para observar estos NDs dentro de una solución o en las células<sup>130</sup>. La excitación a dos fotones proporciona un mejor contraste de la imagen de los NDs en la celda que la de un fotón porque puede disminuir la autofluorescencia celular. Además, el volumen excitado es pequeño debido a la dependencia cuadrática de la intensidad de fluorescencia en la intensidad de la luz y, por lo tanto, el fotoenvejecimiento general de las células se reduce significativamente. La microscopía de fluorescencia excitada a dos fotones puede ser aplicada para la imagen celular en animales vivos hasta una profundidad de varios cientos de micras<sup>131</sup>.

### **8.3 Síntesis y Características Ópticas de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación**

#### **8.3.1 Síntesis de los Nanodiamantes por Detonación**

Este tipo de nanomaterial se obtiene a partir de la explosión de carbono explosivos que contienen carbono (por ejemplo, trinitrotolueno, ciclotrimetilenotrinitramina). Son tres los pasos importantes en la conversión de los explosivos a NDs: la síntesis, el procesamiento post-síntesis y la modificación.

La etapa de tratamiento incluye la purificación de la síntesis de detonación en el hollín. El resultado de la transformación son NDs por detonación con una pureza > 87% y un tamaño medio de 5 nm. Información adicional de estas nanopartículas se incluye en la tabla . La explosión tiene lugar en un medio de enfriamiento no oxidante de gas CO<sub>2</sub> o agua (hielo), las llamadas síntesis "seca" o "húmeda", respectivamente. El choque inicial de un detonador comprime el material explosivo, calentándolo y provocando la descomposición química, que libera cantidades enormes de energía en una fracción de un microsegundo. A medida que la onda de detonación se propaga a través del material se generan altas temperaturas (3500 a 4000 K) y altas presiones (de 20 a 30 GPa) que corresponden a la región de la fase del diamante termodinámicamente estable<sup>132</sup>. Durante la detonación, el carbono libre se coagula en pequeños grupos, que pueden crecer más por la difusión<sup>133</sup>. El producto de la síntesis de detonación, llamado "hollín de detonación" o "mezcla de diamante" contiene 40 a 80% en peso de la fase de diamante dependiendo de las

condiciones de detonación <sup>134,135</sup>. El rendimiento de carbono es de 4 a 10% del peso del explosivo.

ay dos requis itos princi pales	Nombre del producto	Nanodiamantes en polvo
	Número de catálogo	PL-D-G
	Tamaño medio de partícula	4-6 nm
	Estabilizador	Ninguno
	Pureza	>87%
	Contenido de cenizas	<6%

en las

técnic

as

para

la síntesis por detonación: la composición de los explosivos debe proporcionar las condiciones termodinámicas para la formación de diamante, y la composición de la atmósfera de gas debe proporcionar la velocidad de enfriamiento necesario para evitar la transformación de diamante a grafito. El rendimiento del diamante depende en gran medida de la mezcla explosiva y los medios de refrigeración<sup>134</sup>. La forma del explosivo también influye en el rendimiento; la forma ideal es esférica pero por conveniencia una carga cilíndrica se utiliza regularmente. La relación entre la masa de los explosivos y la masa de los medios circundantes también influye en el rendimiento.

Tabla 3. Información adicional de la forma seca de nanodiamantes de detonación utilizados en el desarrollo de esta investigación.

Impurezas (%)	Fe<1.2; Ca+Zn+Cr+Ni+Cu+Mn<2
Contenido de carbono no diamante (%)	<6
Área superficial específica	290 m <sup>2</sup> /g
Potencial zeta	-50±5 eV

Fuente: PlasmaChem, 2011.

Las aplicaciones biomédicas establecen altos estándares de pureza de los nanomateriales, así que el desarrollo de productos de detonación de NDs de ultra alta pureza sigue siendo un objetivo importante. Además de la fase de diamante, el hollín de detonación contiene tanto grafito en estructuras similares (25 a 45% en peso) como impurezas incombustibles (metales y sus óxidos, 1 a 8% en peso). Las impurezas metálicas se originan a partir de un detonador y de las paredes de la cámara de detonación. El contenido de impurezas de los NDs producidos por síntesis de detonación es mayor cuando se compara con otros diamantes artificiales (por ejemplo, los diamantes HPHT deben contener no menos de 96% de carbono). Después de las etapas de purificación típicas, los polvos de NDs por detonación pueden ser considerados un compuesto que consta de diferentes formas de carbono (80% a 89%), nitrógeno (2% a 3%), hidrógeno (0.5% a 1.5%), oxígeno (hasta 10%) y un residuo incombustible (0.5% a 0.8%). La fase de carbono consiste en una mezcla de carbono de diamante (90% a 99%) y de no diamante (1% a 10%) <sup>71</sup> (véase la figura 29).

Para la purificación del hollín de detonación, se utilizan métodos mecánicos y químicos. Después de eliminar mecánicamente aditivos del proceso, el polvo de diamante de carbono se somete, por ejemplo, a la oxidación térmica con ácido nítrico bajo presión para separar la fase diamante<sup>134</sup>. En este método, los metales se disuelven y el carbono no diamante se oxida de forma simultánea. Otro de los métodos clásicos de purificación, se basa en el uso de oxidantes líquidos para la eliminación de impurezas.



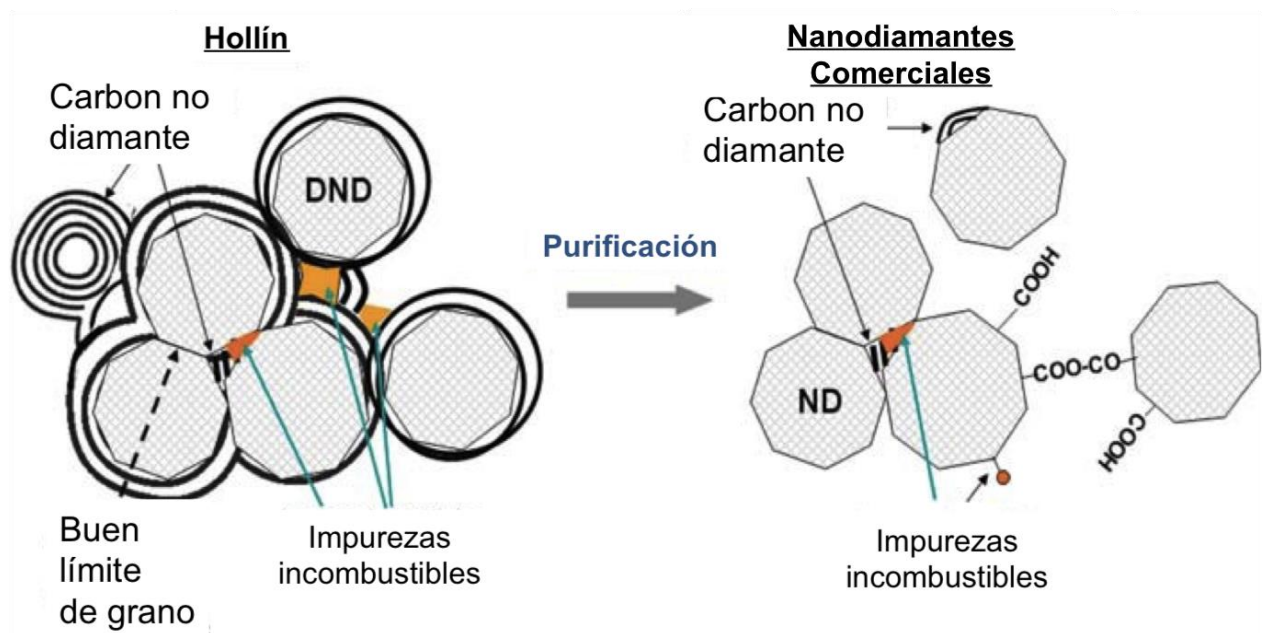


Figura 29. Esquema tentativo de los componentes estructurales mayoritarios del hollín de detonación y los nanodiamantes comerciales.

Fuente: Kruger y Boedeker, 2008.

### 8.3.2 Diversas Propiedades Ópticas de los Nanodiamantes por Detonación

El espectro Raman para nanodiamantes de detonación utilizados en este análisis muestra una impresión típica de carbono amorfo (pico a aproximadamente  $1400\text{ cm}^{-1}$ ). El hombro característico de los NDs en  $1332\text{ cm}^{-1}$  es también visible en el espectro Raman (ver Figura 30).

La espectroscopia de correlación de fotones se basa en la dispersión dinámica de la luz de la muestra. El tiempo de decaimiento es del orden cerca de los NDs causado por su movimiento browniano se utiliza para evaluar el tamaño de las nanopartículas a través de la relación de Stokes-Einstein (ver figura 31).

Un análisis más detallado del espectro de difracción de rayos X sugiere que los agregados formados por los NDs por detonación tienen una estructura espacial extendida compuesta por nueve o diez grupos, cada uno afecta a cuatro o cinco cristalitas con un enrejado de diamante como el cristal (ver figura 32)<sup>137</sup>.

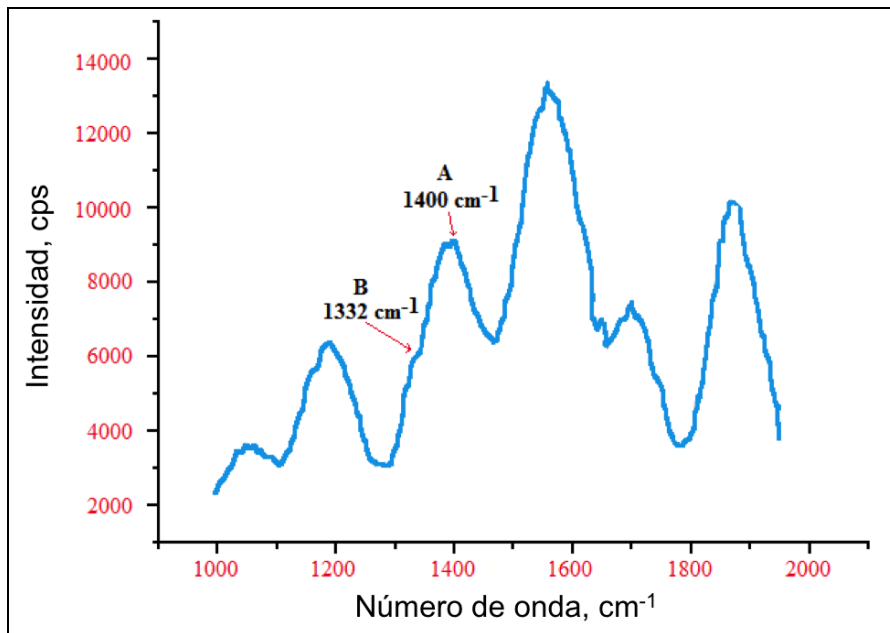


Figura 30. Espectro Raman de los nanodiamantes por detonación.

Fuente: PlasmaChem, 2011.

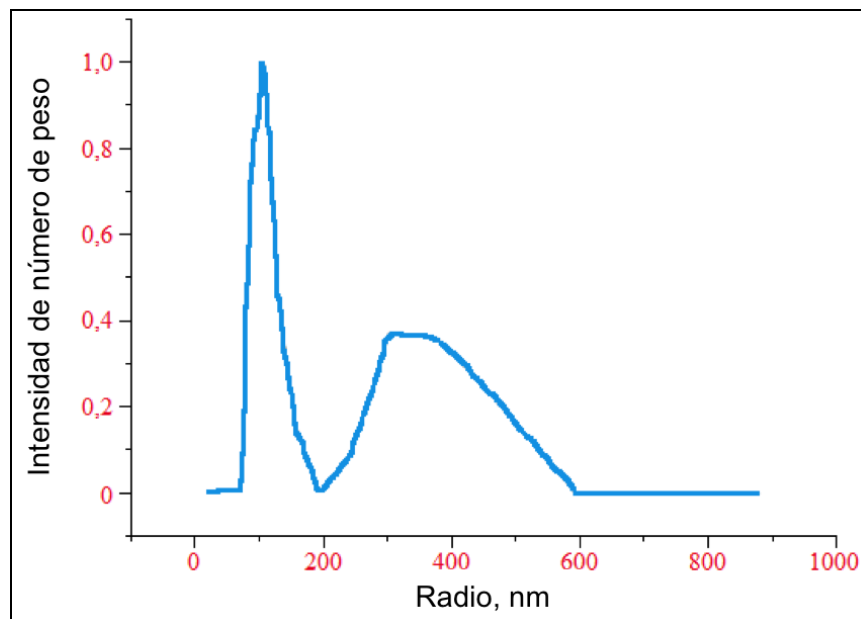


Figura 31. Espectroscopía de correlación de fotones de nanodiamantes por detonación. La figura muestra la mayoría de las partículas en la muestra con un radio promedio de alrededor de 100 nm, indicando cierto grado de agregación.

Fuente: PlasmaChem, 2011.

#### 8.4 Espectros de Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación

El espectro de luminiscencia de los NDs por detonación (ver figura 33) a temperatura ambiente consiste en una banda estructurada amplia que abarca desde los 500 nm hasta aproximadamente los 900 nm. Los dos picos a 588 nm y 633 nm corresponden a la posición de los centros  $(NV)^0$  y  $(NV)^-$  en la red de los NDs.

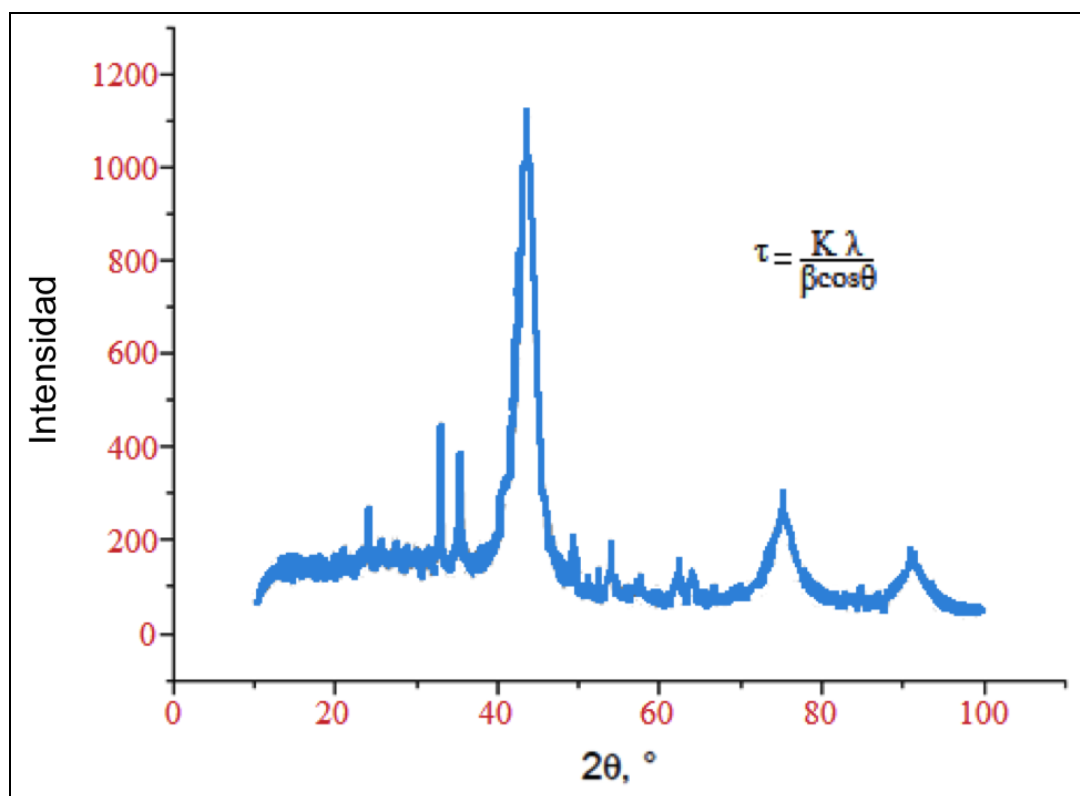


Figura 32. Difracción de rayos X de NDs por detonación. La ecuación escrita sobre la gráfica es la ecuación de Scherrer usada para obtener el tamaño de los cristalitas de NDs.

Fuente: PlasmaChem, 2011.

### 8.5 Dependencia a la Temperatura de los Espectros de Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación

La dependencia del espectro de emisión de los NDs por detonación a la temperatura dentro del rango biológicos (30-60°C) ha sido estudiado<sup>137</sup>. Los resultados se muestran en la figura 34. En general, la intensidad global parece disminuir cuando la temperatura se eleva.

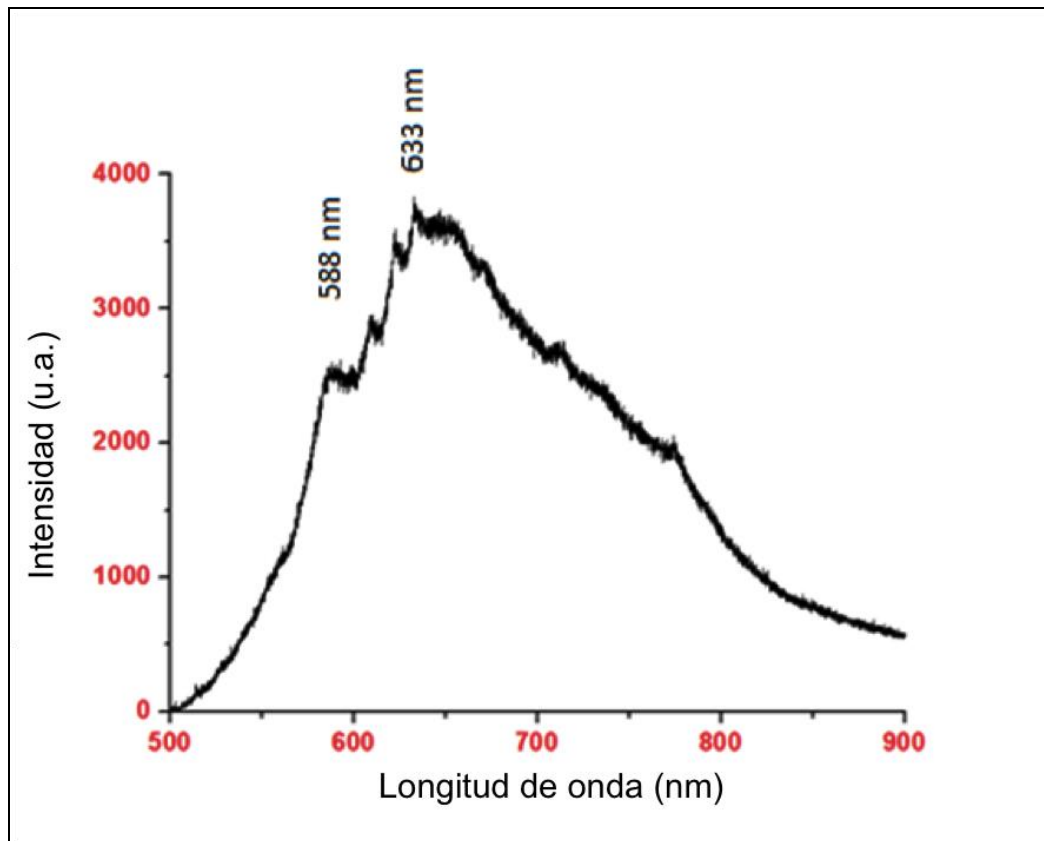


Figura 33. Espectro de emisión de NDs por detonación a temperatura ambiente, excitados con un láser de argón a 488 nm.

Fuente: Ramírez-Hernández, 2011.

El comportamiento de esta gráfica no muestran una tendencia simple debido a la complejidad de sus variables, con muchos altibajos y hombros. Estas conductas complejas implican que la estructura de vibración en los espectros de emisión de los centros de vacantes de nitrógeno está muy alterado por la temperatura, por lo que no obtenemos las tendencias individuales de calibración de temperatura. De hecho, para dar cuenta de las características espectrales en el espectro de la figura tenemos que considerar que cada espectro de emisión es la convolución de las relacionadas con las N-V0 y NV-centros. Además, debido a la fuerte acoplamiento a la red huésped, cada espectro muestra un número de líneas de vibración de acuerdo con las transiciones posibles diversas predichas por el diagrama de coordenadas de configuración (ver figura 35).

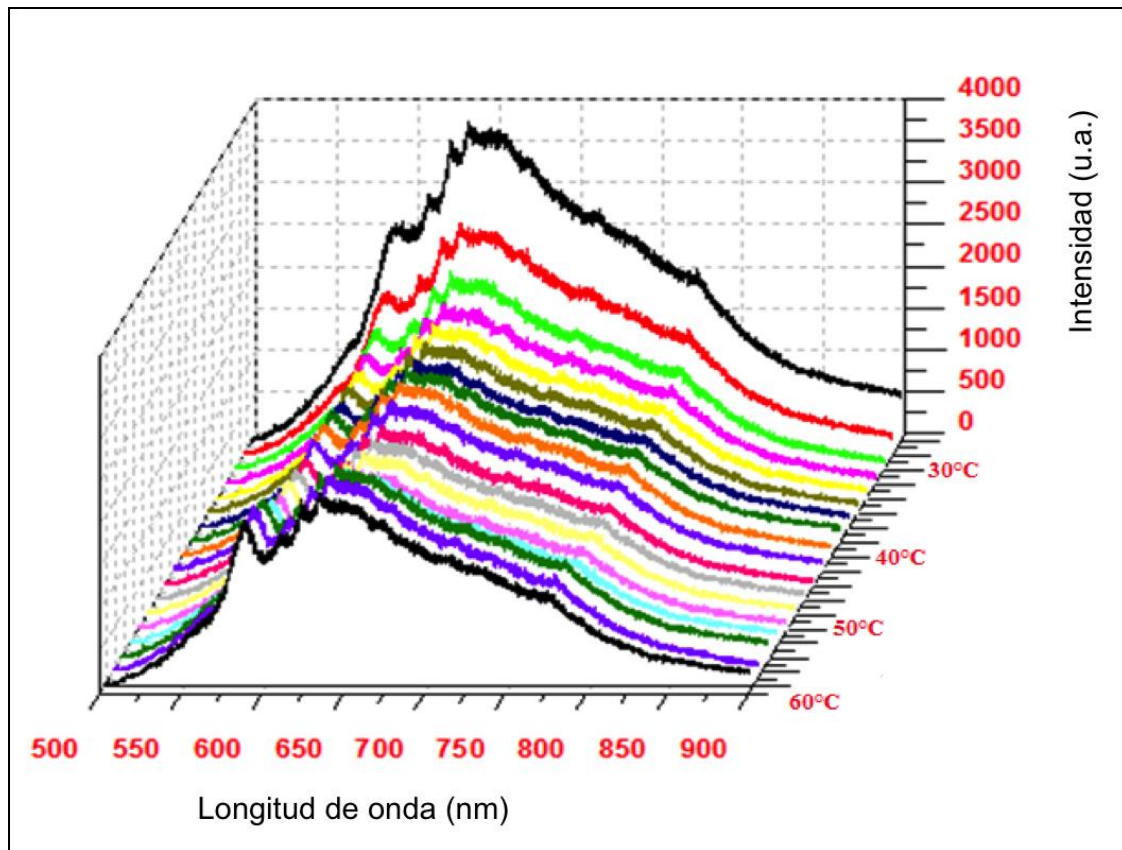


Figura 34. Respuesta de los espectros de emisión de los NDs por detonación a la temperatura.

Fuente: Ramírez-Hernández, 2011.

### 8.6 Obtención de una Escala Nanotérmica a partir de la Luminiscencia de los Nanodiamantes Obtenidos por Detonación

De acuerdo con Ramírez-Hernández y con el fin de obtener una forma apropiada para la detección de temperatura, cuatro espectros de luminiscencia diferentes obtenidos en 30, 40, 50 y 60° C se normalizaron a 1. La observación de las líneas de fonones cero a 588 nm ( $N-V^0$ ) mostraron que la intensidad de este pico se redujo con la temperatura<sup>137</sup> (ver figura 36).



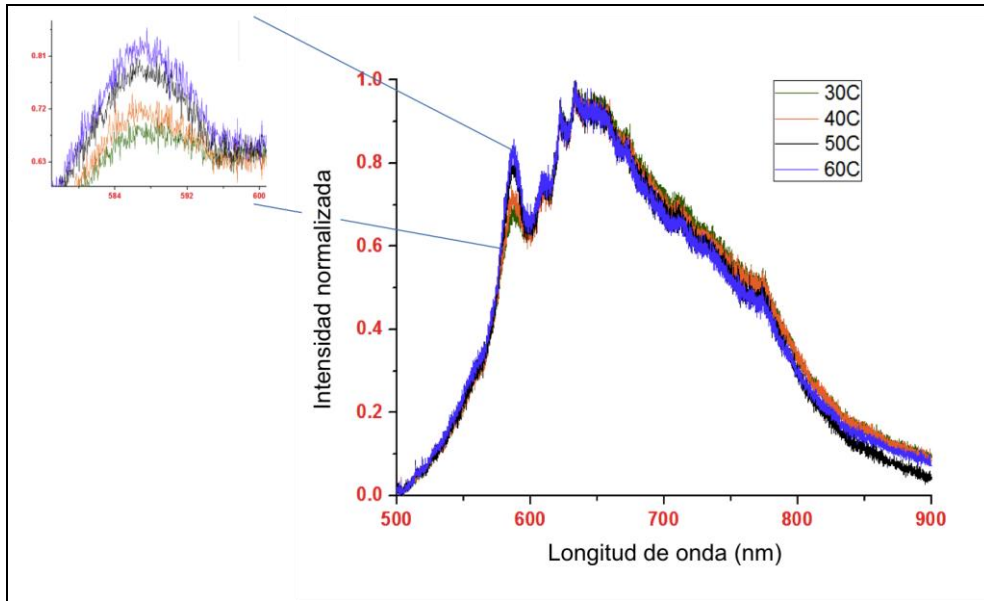


Figura 36. Cuatro espectros de luminiscencia normalizados de nanodiamantes de detonación a 30, 40, 50 y 60 ° C.

Fuente: Ramírez-Hernández, 2011.

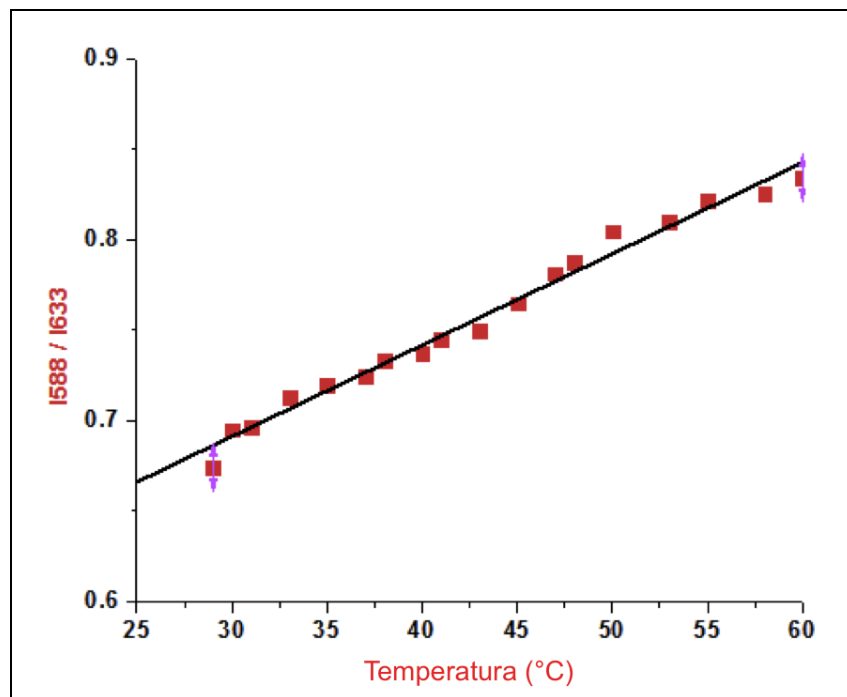


Figura 37. Escala nanotérmica de nanodiamantes por detonación.

Fuente: Ramírez-Hernández, 2011.

## 9. CONCLUSIONES

En los últimos años, hemos sido testigos de un tremendo avance en el desarrollo de nano-diamantes de detonación para aplicaciones terapéuticas y bioimagen. El éxito de la exploración y los estudios en el campo de la biomedicina han demostrado que estos nanomateriales son totalmente biocompatibles.

La banda de emisión de los NDs por detonación muestra claramente la presencia de dos centros activos N-V relaciones. Estos centros corresponden a  $(NV)^0$  y  $(NV)^-$ , defectos en la red cristalina de los NDs.

El espectro de emisión de los NDs por detonación presenta una alta dependencia a la temperatura en el rango fisiológico y se puede utilizar para obtener una escala nanotérmica apropiada para medir con precisión la temperatura en ambientes nanométricos.

Se ha demostrado un método para medir con precisión la temperatura a partir del análisis del espectro de luminiscencia de NDs por detonación.



## 10. RECOMENDACIONES

Se recomienda promover investigaciones sobre los mecanismos de internalización celular de nanodiamantes por detonación y otros nanodiamantes de mayor tamaño en líneas celulares cancerosas. Conocer la región en la que se localizan dichas nanopartículas ayudará a poder garantizar la eficiencia de las aplicaciones médicas.

La citotoxicidad de las nanopartículas de mayor tamaño debe ser verificada. La porosidad de los canales celulares juega un gran papel en el efecto que tiene el tamaño de las nanopartículas y su toxicidad.

No hay estudios relevantes sobre la excitación a dos fotones de nanodiamantes por detonación y sus posibles aplicaciones para bioimagenología de alta profundidad. Esto abriría una nueva oportunidad para que los nanodiamantes puedan tener un mayor acceso a tejidos profundos que no se alcanzan a visualizar con métodos diagnósticos convencionales.

Una vez conocido el mecanismo de internalización celular de los nanodiamantes, se recomienda llevar a cabo estudios de hipertermia in vivo y verificar experimentalmente la eficiencia real de estas sondas en la terapia térmica contra el cáncer.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips R, Quake SR. 2006. The biological frontier of physics. *Phys. Today*. 50(5): 38-43.
2. Goldstein RE, Nelson PC, Powers TR. 2005. Teaching biological physics. *Phys. Today*. 58(3): 46-51.
3. Creus Sole A. 2005. Instrumentación industrial. 7ma ed. España. Marcombo. p. 775.
4. Torre ZR, Flores EA. 2003. El mundo de la física 2. CeMPro. México. p. 264.
5. Halliday D, Resnick R, Krane KS. 1989. *Física tomo I*. 5ta ed. Wiley. Estados Unidos. p. 617.
6. Brites CDS, Lima PP, Silva NJO, Millán A, Amaral VS, Palacio F, Carlos L.D. 2010. A luminescent molecular thermometer for long-term absolute temperature measurements at the nanoscale. *Adv. Mater.* 22(40): 4499–4504.
7. Rankine, WJM. 1859. A manual of the steam engine and other prime movers. Richard Griffin and Co. London. p. 306-307.
8. Kelvin. 1800. Heat. Adam and Charles Black. Edinburgh. p. 39.
9. Beiser A. 2002. Concepts of modern physics. 6ta ed. McGraw-Hill. United States. p. 542.
10. Barrios L, Poletti OH, Acosta AH, Pizzorno JA. 2007. Cátedra de Fisiología Humana. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina. p. 6-7.
11. Maeda T. 1990. Diagnosis of mammary gland diseases using microwave thermography: a study on adjunctive diagnosis methods in relations to different factors in breast diseases. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 91(5): 622-630.
12. [Chiu WT](#), [Lin PW](#), [Chiou HY](#), [Lee WS](#), [Lee CN](#), [Yang YY](#), [Lee HM](#), [Hsieh MS](#), [Hu CJ](#), [Ho YS](#), [Deng WP](#), [Hsu CY](#). 2005. Infrared thermography to mass-screen suspected SARS patients with fever. *Asia Pac J Public Health*. 17(1): 26-28.
13. Bleunstein CB, Melman A. 2002. Hypervascularity of the glans penis diagnosed with cutaneous temperature measurements. *Int. J. Impot. Res*. 14(6): 543-544.
14. Digel I, Kayser P, Artmann GM. 2008. Molecular processes in biological thermosensation. *J. Biophys*. 2008: 602-870.

15. Yamaka K, Fang L, Inouye M. 1998. The CspA family in *Escherichia coli*: multiple gene duplication for stress adaptation. *Molec. Microbiol.* 27(2): 247-255.
16. Lepock JR. 2005. How do cells respond to their thermal environment? *Int. J. Hyperthermia.* 21(8): 687-671.
17. Lepock JR. 2003. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int. J. Hyperthermia.* 19(3): 252-266.
18. Miles CA. 2006. Relating cell killing to inactivation of critical components. *Appl. Environ. Microbiol.* 72(1): 914-917.
19. Habash RWY, Basnal R, Krewski D, Alhafid HT. 2006. Thermal therapy, part 1: An introduction to thermal therapy. 34(6): 459-489.
20. Welch AJ, Motamedi M, Rastegar R, Le Carpentier GL, Jansen D. 1991. Laser thermal ablation. *Photochem. Photobiol.* 53(6): 815-823.
21. Stauffer PR. 2005. Evolving technology for thermal therapy of cancer. *Int. J. Hyperthermia.* 21(8): 731-744.
22. Germer CT, Roggan A, Ritz JP, Isbert C, Albrecht D, Muller G, Buhr HJ. 1998. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range. *Lasers Surg. Med.* 23(4): 194-203.
23. Haemmerich D, Laeseke PF. 2005. Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions. *Int. J. Hyperthermia.* 21(8): 755-760.
24. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. 2005. Focal hyperthermia produces progressive tumor necrosis independent of the initial thermal effects. *J. Gastrointest. Surg.* 9(3):410-417.
25. Dickson JA, Calderwood SK. 1998. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: A critical review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 335:180-205.
26. Overgaard K, Overgaard J. 1978. Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy. In Short-wave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 8:65-78.
27. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. 2005. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J. Surg. Res.* 127(2): 208–223.
28. Dewhirst MW, Lora-Michiels M, Viglianti BL, Dewey WC, Repacholi M. 2003. Carcinogenic effects of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 19(3): 236-251.
29. Haemmerich D, Laeseke PF. 2005. Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions. *Int. J. Hyperthermia.* 21(8): 755–760.
30. Christensen DA, Durney CH. 1981. Hyperthermia production for cancer therapy: a re-view of fundamentals and methods. *J. Microw. Power.* 16(2):

89–105.

31. Haemmerich D, Lee FT Jr, Schutt DJ, Sampson LA, Webster JG, Fine JP, Mahvi DM. 2005. Large-volume radiofrequency ablation of *ex vivo* bovine liver with multiple cooled cluster electrodes. *Radiology*. 234(2): 563–568.
32. Vander Vorst A, Rosen A, Kotsuka Y. 2006. RF/microwave interaction with biological tissues. New York. Wiley-IEEE. p. 344.
33. Seegenschmiedt MH, Vernon CC. 1995. A historical perspective on hyperthermia in oncology. In Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. *Thermoradiotherapy and thermochemotherapy Volume 1*. Berlin. Springer Verlag. p. 3-44.
34. Nussbaum GH, editor. 1982. *Physical aspects of hyperthermia*. New York. American Association of Physicists in Medicine. p. 366.
35. Osepchuk JM, Petersen RC. 2001. Safety and environmental issues. In: Golio M, Editor. *Modern microwave and RF handbook*. Boca Raton, FL. CRC Press. p. 3, 28-43.
36. Patterson J, Strang R. 1979. The role of blood flow in hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5(2): 235–41.
37. Horsman MR. 2006. Tissue physiology and the response to heat. *Int. J. Hyperthermia*. 22(3): 197–203.
38. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. 1996. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35(4): 731-744.
39. Goldstein LS, Dewhirst MW, Repacholi M, Kheifets L. 2003. Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body. *Int. J. Hyperthermia*. 19(3): 373-384.
40. Fajardo LE, Egbert B, Marmor J, Hahn GM. 1980. Effects of hyperthermia in the malignant tumor. *Cancer*. 45(3): 613-623.
41. Dikomy E, Franzke J. 1992. Effect of heat on induction and repair of DNA strand breaks in X-irradiated CHO cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 61(2): 221-234.
42. Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JM. 1995. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res*. 55:5459-5464.
43. Roti Roti JL, Kampinga HH, Malyapa RS, Wright WD, vanderWaal RP, Xu M. 1998. Nuclear matrix as a target for hyperthermic killing of cancer cells. *Cell*

- Stress Chaperones. 3(4): 245–255.
44. Laszlo A. 1992. The effects of hyperthermia on mammalian cell structure and function. *Cel Prolif.* 25(2): 59-87.
  45. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikoney E. 2004. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia ( $\geq 43^{\circ}\text{C}$ ) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia.* 20(2): 131-139.
  46. Kregel KC. 2002. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J. Appl. Physiol.* 92(5): 2177-2186.
  47. Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. 1999. Heat-shock protein protection. *Trends Neurosci.* 22(3): 97-9.
  48. Sherman MY, Goldberg AL. 2001. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. *Neuron.* 29(1): 15-32.
  49. Diederich CJ. 2005. Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. *Int. J. Hyperthermia.* 21(8): 745-753.
  50. Ned B, Hornback MD. 1987. Is the community radiation oncologist ready for clinical hyperthermia? *RadioGraphics.* 7(1): 139-149.
  51. Kapp DS, Hahn GM, Carlson RW. 2000. Principles of hyperthermia. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei EF, editors. *Cancer medicine.* Hamilton. Ontario: Decker. p. 479-488.
  52. Bush W. 1886. Über den Einfluss welchen heftigere Erysipelen zuweilen auf organisierte Neubildungen ausüben. *Verh Natruch Preuss Rhein Westphal.* 23: 28-30.
  53. Westermark F. Über die Behandlung des ulcerirenden 1898. *Cervix carcinoma mittels [SEP]Konstanter Wärme.* *Zentralbl Gynkol.* 11335-11339.
  54. Vander Vorst A, Rosen A, Kotsuka Y. 2006. RF/microwave interaction with biological [SEP]tissues. New York: Wiley-IEEE. p. 344
  55. Urano M, Douple EB. 1988. Hyperthermia and oncology. Vol 1. Thermal effects on cells [SEP]and tissues. Utrecht: VSP. p. 214.
  56. Urano M, Douple EB. 1989. Hyperthermia and oncology. Vol 2. Biology of thermal potentiation of radiotherapy. Utrecht: VSP. p. 175.
  57. Urano M, Douple EB. 1992. Hyperthermia and oncology. Vol 3. Interstitial hyperthermia: [SEP]physics, biology and clinical aspects. Utrecht: VSP. p. 353.
  58. Urano M, Douple EB. 1994. Hyperthermia and oncology. Vol 4.

- Chemopotential by [SEP]hyperthermia: biology and clinical aspects. Utrecht: VSP. p. 356.
59. Van Rhooen GC, Wust P. 2005. Introduction: Non-invasive thermometry for thermotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 21: 489-495.
  60. Roemer RB. 1999. Engineering aspects of hyperthermia therapy. *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 1: 347-376.
  61. Hynynen K, Shimm D, Anhalt D, Stea B, Sykes H, Cassady JR, Roemer RB. Hyperthermia and oncology. Vol 4. Chemopotential by [SEP]hyperthermia: biology and clinical aspects. 1990. Temperature distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatments. *Int. J. Hyperthermia*. 6: 891-908.
  62. Beer E. 1910. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA*. 54: 1768-1769.
  63. Clark WL. 191. Oscillatory desiccation in the treatment of accessible malignant growths and minor surgical conditions. *J. Adv. Therap.* 29: 169-183.
  64. Clark WL, Morgan JD, Asnia EJ. 1924. Electrothermic methods in treatment of neoplasms and other lesions with clinical and histological observations. *Radiology*. 2: 233-46.
  65. Fenn AJ, Diederich CJ, Stauffer PR. 1993. An adaptive-focusing algorithm for a microwave planar phased-array hyperthermia system. *Lincoln Lab J.* 6: 269-288.
  66. Stauffer PR. 2005. Evolving technology for thermal therapy of cancer. *Int. J. Hyperthermia*. 21: 731-744.
  67. Organ LW. 1976. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl. Neurophysiol.* 39: 69-76.
  68. Sackenheim MM. 2003. Radio frequency ablation: the key to cancer treatment. *J. Diagn. Med. Sonogr.* 19: 88-92.
  69. Rhim, H, Goldberg SN, Dodd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. 2001. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 21: S17-S35.
  70. Wittkamp FHM, Hauer RNW, Roblesde Medina EO. 1989. Control of RF lesions size by power regulation. *Circulation*. 80: 962-968.
  71. Blouin LT, Marcus FI. 1989. The effect of electrode design on the efficiency of delivery of RF energy to cardiac tissue in vitro. *PACE*. 12: 136-143.
  72. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN

- 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr>. Visto en mayo de 2012.
73. United Nations. 2009. World Population Prospects: The 2008 Revision. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
74. Doll R, Payne P. 1966. Waterhouse JAH, Editor. Cancer Incidence in Five Continents..Volumen I. Génova: UICC.
75. Organización Mundial de la Salud. The global burden of disease: 2004 update. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html). Visto en mayo de 2012.
76. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 127(12): 2893-2917.
77. Organización Mundial de la Salud. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes. Switzerland: WHO.
78. Organización Mundial de la Salud. Cancer Fact Sheet No 297 WHO. 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Visto en junio de 2012.
79. Organización Mundial de la Salud. 2011. Cáncer. Nota descriptiva No. 297. Documento revisado el 7 de enero de 2011, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets-/fs297/es/index.html>.
80. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud 2008. Enfoque: cáncer. Enfermedades crónicas: Prevención y control en las Américas. 2(9): 1-4. Documento revisado el 28 de diciembre de: <http://www.paho.org/Spanish/HD/DPC/NC-/cronic-2008-2-9.pdf>.
81. Cai W, Gao T, Hong H. and Sun J. 2008. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnology, Science and Applications.* 1: 17-32.
82. Kawasaki ES, Player A. 2005. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine,* 1: 101-9.
83. Horton MA, Khan A. 2006. Medical nanotechnology in the UK: a perspective from the London Centre for Nanotechnology. *Nanomedicine,* 2: 42-48.
84. Thayer AM. 2007. Building up nanotech research. *Chem Eng News.* 85:15-21.
85. T. Quinn. 1990. *Temperature.* 2ª Edición. Academic Press. Nueva York. p.

495.

86. Martinez ML, Martín RE, Sanz RF, Iglesias CMC, Juarranz A, Naccache R, Vetrone F, Jaque D, Capobianco JA, and García SJ. 2010. CdSe Quantum Dots for Two-Photon Fluorescence Thermal Imaging. *Nano Lett.* 10: 5109–5115.
87. Chen LJ, and Wu WW. 2010. In situ TEM investigation of dynamical changes of nanostructures. *Materials Science and Engineering: R: Reports.* 396: 1-17
88. Lupton JM. 2002. A molecular thermometer based on long-lived emission from platinum octaethyl porphyrin. *Appl. Phys. Lett.* 81(13): 2478-2480.
89. Wang S, Westcott S, and Chen W. 2002. Nanoparticle Luminescence Thermometry. *American Chemical Society.* 106(43): 11203-11209.
90. Xing ZC, Chang Y, and Kang IK. 2010. Immobilization of biomolecules on the surface of inorganic nanoparticles for biomedical applications. *Sci. Technol. Adv. Matter.* 11: 1-17.
91. Kohler N, Sun C, Fichtenholtz A, Gunn J, Fang C, and Zhang M. 2006. Methotrexate-immobilized poly(ethylene glycole) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery. *Small.* 2: 785-792.
92. Medarova Z, Pham W, Farrar C, Petkova V, and Moore A. 2007. In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors. *Nat. Med.* 13: 372-377.
93. Cho EC, Glaus C, Chen J, Welch MJ, and Xia Y. 2010. Inorganic nanoparticle-based contrast agents for molecular imaging. *Trends in Molecular Medicine.* 16: 561-573.
94. Albrecht MA, Evans CW, and Raston CL. 2006. Green chemistry and the health implications of nanoparticles. *Green Chem.* 8: 417-432.
95. Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, and Mattoussi H. 2005. Quantum dot bioconjugates for imaging, labeling and sensing. *Nat. Mater.* 4: 435-446.
96. Besner S, Kabashinn AV, Winnik FM, and Meunier M. 2008. Ultrafast laser based “green” synthesis of non-toxic nanoparticles in aqueous solutions. *Appl. Phys. A.* 93: 955-959.
97. Hyatt MA. 1989. *Colloidal gold: principles, methods and applications.* Academic Press. New York. p. 421.
98. Lan Y, Wang H, Chen X, Wang D, Chen G, and Ren Z. 2009. Nanothermometer using single crystal silver nanospheres. *Adv. Mater.* 21: 4839-4844.
99. Gao Y, Bando Y, Zongwen L, and Golberg D. 2003. Temperature measurement using a gallium-filled carbon nanotube nanothermometer. *App. Phys. Lett.* 83: 2913-2915.



100. Cerruti MG, Sauthier M, Leonard D, Liu D, Duscher G, Felheim DL, Franzen S. 2006. Gold and silica-coated gold nanoparticles as thermographic labels for DNA detection. *Anal. Chem.* 78: 3282.
101. Shapira E, Marchak D, Tsukernik A, and Selzer Y. 2008. Segmented metal nanowires as nanoscale thermocouples. *Nanotechnology.* 19: 125501.
102. Wang S, Westcott S, and Chen W. 2002. Nanoparticle luminescence thermometry. *J. Phys. Chem. B.* 106: 11203.
103. Vetrone F, Naccache A, Juarranz de la Fuente A, Sanz-Rodriguez F, Martinez M L, Martin-Rodriguez E, Jaque D, García-Solé J, and Capobianco JA. 2010. Temperature sensing at the nanoscale using fluorescent nanothermometers. *ACS Nano.* 4: 3254-3258.
104. Hopcroft MA, Kim B, Chandorkar S, Melamud R, Agarwal M, Jha CM, Bahl G, Salvia J, Mehta H, Lee HK, Candler RN, and Kenny TW. 2007. Using the temperature dependence of resonator quality factor as a thermometer. *Appl. Phys. Lett.* 91: 013505.
105. Pavlov A. 2004. Nanoscale measurements of the absolute temperature from the tunneling of the free electron gas. *Appl. Phys. Lett.* 85: 2095.
106. Schmidt DR, Yung CS, and Cleland AN. 2003. Nanoscale radio-frequency thermometry. *Appl. Phys. Lett.* 83: 1002.
107. Plakhotnik T, and Gruber D. 2010. Luminescence of nitrogen-vacancy centers in nanodiamonds at temperatures between 300 and 700 K: perspectives on nanothermometry. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12: 9751-9756.
108. Lee J, and Kotov AN. 2007. Thermometer design at the nanoscale. *Nanotoday.* 2: 48-51.
109. Kearney SP, *et al.* 2005. Temperature imaging in nonpremixed flames by joint filtered Rayleigh and Raman scattering. *Appl. Opt.* 44: 1548.
110. Ring, E.F.J. 2006. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine. *Med. Eng. Technol.* 30: 192.
111. G. Boros L, Cascante M, and Paul Lee WN. 2002. Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *DDT.* 7: 18-26.
112. Stokkel M.P. *et al.* 2001. Positron emission tomography with 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIb: therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 127: 278-285.
113. Smith TA. 2001. The rate-limiting step for tumour [<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) incorporation. *Nucl. Med. Biol.* 28: 1-4.

114. Mack P, and Cheng L. 1998. The thermal activity of normal and malignant tissues. Microcalorimetric response of liver cancer to hepatic artery ligation, cryosurgery, adriamycin and norcantharidin. *HPB Surg.* 11: 75-86.
115. Davies G. 1994. Properties and growth of diamonds. EMIS Datareviews Series No 9, INSPEC. London. p. 437.
116. Yu SJ, Kang MW, Chang HC, Chen KM, and Yu YC. 2005. Bright fluorescent nanodiamonds: no photobleaching and low cytotoxicity. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 17604-17605.
117. Yuan Y, Chen Y, Liu JH, Wang H, and Liu Y. 2009. Biodistribution and fate of nanodiamonds *in vivo*. *Diamond Relat. Mater.* 18: 95-100.
118. Krueger A, Liang YJ, Jarre G, and Stegk J. 2006. Surface functionalisation of detonation diamonds suitable for biological applications. *J. Mater. Chem.* 16: 2322-2328.
119. Stanishevsky A, Catledge SA, and Vohra Y. 2009. Surface modification and functionalization of nanostructured carbons. *JAMME.* 37: 348-353.
120. Hui YY, Cheng CL, and Chang HC. 2010. Nanodiamonds for optical bioimaging. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 43: 1-11.
121. Lim YT, Kim S, Nakayama A, Stott NE, Bawendi MG, and Frangioni JV. 2003. Selection of quantum dot wavelengths for biomedical assays and imaging. *Mol. Imag.* 2: 50-64.
122. Gruber A, Dräbenstedt A, Tietz C, Fleury L, Wrachtrup J, and von Borczyskowski C. 1997. Scanning confocal optical microscopy and magnetic resonance on single defect centers. *Science.* 276: 2012-2014.
123. Adur R. Using single nitrogen-vacancy centers in diamond nanocrystals for sensitive sensing of weak magnetic fields with nanoscale resolution. [http://www.physics.ohio-state.edu/~adur/NVdiamond\\_adur.pdf](http://www.physics.ohio-state.edu/~adur/NVdiamond_adur.pdf). Visto en septiembre de 2011.
124. Degen CL. 2008. Scanning magnetic field microscope with a diamond single-spin sensor. *Appl. Phys. Lett.* 92: 24311(1)-24311(3).
125. Maze JR. *et al.* 2008. Nanoscale magnetic sensing with an individual electronic spin in diamond. *Nature.* 455: 644-648.
126. Jelezko F, and Wrachtrup J. 2006. Single defect centres in diamond: a review. *Phys. Status Solidi.* 203: 3207-3225.
127. Tisler J. *et al.* 2009. Fluorescence and spin properties of defects in single digit nanodiamonds. *ACS Nano.* 3: 1959-1965.

128. Boudou JP, Curmi PA, Jelezko F, Wrachtrup J, Aubert P, Sennour M, Balasubramanian G, Reuter R, Thore A, and Gaffet E. 2009. High yield fabrication of fluorescent nanodiamonds. *Nanotechnology*. 20: 235602.
  129. Wee TL, Tzeng YK, Han CC, Chang HC, Fann W, Hsu JH, Chen KM, and Yu YC. 2007. Two-photon excited fluorescence of nitrogen-vacancy centers in proton-irradiated type Ib diamond. *J. Phys. Chem. A*. 111: 9379-9386.
  130. Hui YY, Zhang B, Chang YC, Chang CC, Chang HC, Hsu JH, Chang K, and Chang FH. 2010. Two-photon fluorescence correlation spectroscopy of lipid-encapsulated fluorescent nanodiamonds in living cells. *Opt. Exp.* 18: 5896-5905.
  131. Helmchen F, and Denk W. 2005. Deep tissue two-photon microscopy. *Nature Methods*. 2: 932-940.
  132. Danilenko VV. 2004. Shock-wave sintering of nanodiamonds. *Phys. Solid State*. 46: 711-715.
  133. Viécelly JA, and Ree FH. 2000. Carbon particle phase transformation kinetics in detonation waves. *J. Appl. Phys.* 88: 683-690.
  134. Dolmatov VY. 2001. Detonation synthesis ultradispersed diamonds: properties and applications. *Russ. Chem. Rev.* 70: 607-626.
  135. Danilenko VV. 2003. Synthesis and sintering of diamond by detonation. *Energoatomizdat, Moscow*. p. 271.
  136. Krueger A, and Boedeker T. 2008. Deagglomeration and functionalization of detonation nanodiamonds. *Diamond Relat. Mater.* 17: 1367-1370.
  137. Ramírez-Hernández JE. 2011. Fluorescent nanodiamonds for biomedical thermal imaging. Master Thesis. Universidad de Sonora. To be published.
- Webber JR, Koehl WF, Varley JB, Janotti A, Buckley BB, Van de Walle CG, and Awschalom DD. 2012. Quantum computing with defects. *PNAS*. 107