



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Física

Magnetismo e hipertermia: modelos para nanopartículas magnéticas

Autor/a: Alejandro Otero Vázquez

Tutor/es/as: Patricia Marcela de la Presa Muñoz del Toro y

Pablo Hernández Gómez

Año 2023

Resumen:

Durante las últimas décadas la comunidad científica ha dedicado grandes esfuerzos en el avance de la hipertermia magnética (HM). La Hipertermia Magnética se trata de una terapia oncológica basada en el calentamiento de nanopartículas magnéticas (NPMs) previamente inyectadas sobre un tumor. De la interacción de las nanopartículas con campos magnéticos de radiofrecuencia resulta la generación del calor, elevando la temperatura local hasta unos 45°C e induciendo la muerte de las células diana. Se han realizado avances en la síntesis de nanopartículas, la biocompatibilización y las pruebas in vivo para impulsar la vanguardia hacia nuevos ensayos clínicos, aunque no al ritmo esperado. Hoy, gracias a la fructífera cooperación internacional y la sabiduría ganada tras un lapso de investigación considerable desde su establecimiento, los ensayos clínicos seminales nos permiten tener un futuro con mejores garantías para un despegue definitivo de esta genuina nanoterapia contra el cáncer.

Palabras clave.

Hipertermia magnética; nanopartículas magnéticas; pérdidas por histéresis; cáncer; imágenes de partículas magnéticas; teranóstica; síntesis de nanopartículas; termometría; estandarización; nanotoxicidad.

Abstract:

Over the past decades, the scientific community has devoted significant efforts to the advancement of magnetic hyperthermia (MH). Magnetic hyperthermia is an oncological therapy based on the heating of previously injected magnetic nanoparticles (nanopartícula magnéticas) onto a tumor. The interaction between the nanoparticles and a radiofrequency magnetic field results in the generation of heat, raising the local temperature to around 45°C and inducing cell death in the target cells. Progress has been made in the synthesis of nanoparticles, biocompatibilization, and in vivo testing to propel the forefront towards new clinical trials, although not at the expected pace. Today, thanks to fruitful international cooperation and the wisdom gained after a considerable research period since its establishment, seminal clinical trials allow us to envision a future with better guarantees for a more definitive takeoff of this genuine nanotherapy against cancer.

Keywords:

Magnetic hyperthermia; magnetic nanoparticles; hysteresis losses; cancer; magnetic particle imaging; theranostics; nanoparticles synthesis; thermometry; standardization; nanotoxicity.

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción. Situación actual. | 3 |
| 2. Fundamento teórico. | 4 |
| 2.1. Diamagnetismo de Langevin | 4 |
| 2.2. Paramagnetismo | 5 |
| 2.3. Ferromagnetismo y ferrimagnetismo | 6 |
| 2.4. Creación de monodominios | 8 |
| 2.5. Modelo de Stoner-Wohlfarth | 11 |
| 2.6. Superparamagnetismo | 14 |
| 2.7. Ciclo de histéresis de partículas no interactuantes | 17 |
| 2.8. Ciclo de histéresis bajo campos magnéticos alternos | 19 |
| 3. Pérdidas de calor por histéresis y campos magnéticos alternos | 20 |
| 3.1. Régimen superparamagnético | 20 |
| 3.2. Régimen ferromagnético | 21 |
| 3.3. Pérdidas por fricción | 21 |
| 4. Limitaciones biomédicas | 22 |
| 5. Establecimiento de procedimientos operativos estándar para la caracterización estructural y magnética de nanopartículas magnéticas | 23 |
| 5.1. Caracterización Estructural | 24 |
| 5.2. Propiedades coloidales | 25 |
| 5.3. Susceptometría CA | 26 |
| 5.4. Magnetización de CC | 27 |
| 5.5. Calorimetría CA | 27 |
| 5.6. Magnetometría CA | 28 |
| 6. Protocolos de síntesis escalables | 28 |
| 7. Estabilidad a largo plazo y biodistribución de nanocalentadores en humanos | 30 |
| 8. Rutas reguladoras para la aprobación clínica y estado comercial | 32 |
| 8.1. Etapa preclínica | 33 |
| 8.2. Etapa clínica | 33 |
| 8.3. Nanotoxicidad de nanopartículas para hipertermia magnética | 34 |
| 9. Medición y monitoreo de temperatura | 34 |
| 10. Planificación del tratamiento y dosimetría | 35 |
| 11. Mayor evolución hacia la teranóstica: combinación de hipertermia magnética y MPI | 37 |
| 12. Conclusiones | 38 |

1. Introducción. Situación actual.

El problema clásico del tratamiento de hipertermia es la fuente que se debería utilizar para la aplicación del calor sobre estas células tumorales, que en cualquier caso hay que combinar con la quimioterapia. En pacientes con tumores cerebrales se han inyectado antenas de microondas intersticiales que han conseguido aumentar el porcentaje de personas que han sobrevivido dos años más desde un 5 % hasta un 31 % [1]. Por tanto, en principio el tratamiento de hipertermia parece prometedor: es necesario entonces hallar un mecanismo de calentamiento óptimo.

Se están realizando nuevos estudios clínicos en diferentes indicaciones para la hipertermia magnética, como el tratamiento del cáncer de próstata y el adenocarcinoma ductal de páncreas localmente avanzado, lo que sugiere que la investigación clínica podría estar al borde de otro punto de inflexión después de algunos años sin noticias relevantes sobre los resultados. En Europa, tanto el Hospital Universitario Vall d'Hebron como el Hospital Universitario de Fuenlabrada albergan un nuevo estudio de viabilidad sobre el tratamiento del adenocarcinoma ductal de páncreas localmente avanzado dentro del ámbito del proyecto NoCanTher [2]

Iniciativas de redes internacionales, como la acción COST "RADIOMAG" [3], han ayudado a luchar contra la dispersión geográfica de los recursos científicos y humanos relacionados con la hipertermia magnética, así como a eliminar la duplicidad de líneas de investigación y contribuir a la armonización de conceptos y procedimientos clave.

La existencia de infraestructuras dedicadas y confiables para la caracterización de nanomedicinas facilita la traducción de nanoproducidos prometedores. Ejemplos de estas infraestructuras son el Laboratorio Europeo de Caracterización de Nanomedicina [5] y el Laboratorio de Caracterización de Nanotecnología de EE. UU [6]. Sin embargo, la carga económica para llevar la investigación básica en nanomedicina a la traducción es considerada insalvable por la comunidad científica debido a la falta de financiamiento adecuado y a los recortes en los esquemas de financiamiento actuales. Esto se ejemplifica con la suspensión de la financiación de los Centros de excelencia en nanotecnología del cáncer por parte del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) [9] y las reacciones posteriores a esta decisión por parte de la junta del Grupo de Enfoque de Entrega de Nanomedicina y Nanoescala de la Sociedad de Liberación Controlada y el ex presidente del Consejo Europeo de Investigación [12].

La terapia de hipertermia magnética consta principalmente de dos elementos clave: nanopartículas magnéticas inyectables (nanopartícula magnética) y un aplicador de campo magnético, ambos aprobados en la mayoría de los casos como dispositivos médicos. Aunque se han aprobado estos dispositivos en la mayoría de los casos, todavía existe un debate en Europa sobre la necesidad de un marco regulador más específico para dispositivos nanomédicos. La falta de regulaciones definidas está desalentando a los inversores privados y las compañías farmacéuticas a liderar nuevos proyectos industriales[13] . Además, la reticencia a usar nanopartículas magnéticas en humanos debido a casos anteriores de retiros de nanoproducidos del mercado y del proceso regulador también es un obstáculo. Expertos internacionales discuten estos problemas y otros en la terapia de hipertermia magnética.

Posteriormente se explicará el modelo de Stoner-Wohlfarth (SW) para la imanación de una nanopartícula monodominio, que es el modelo fundamental y de referencia usado para explicar los ciclos de histéresis a una temperatura del cero absoluto. Es necesario dar una visión un poco más detallada de este modelo y de las consideraciones energéticas que de él se derivan porque posteriormente se usará para describir otros modelos de disipación de energía en los ciclos de histéresis.

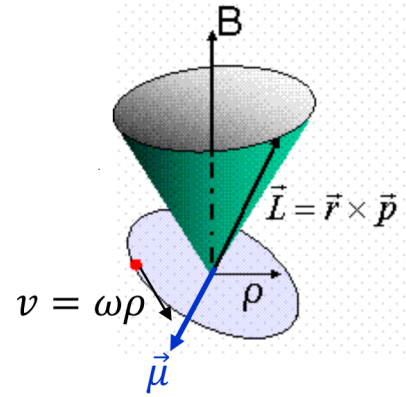
2. Fundamento teórico.

Para necrosar la totalidad de células tumorales de un tumor es necesario un calentamiento homogéneo, de lo contrario podrían reproducirse de nuevo. Será necesaria una gran homogeneidad en la distribución de las partículas dado que la difusión del calor a través del tejido se realizará a través de la conducción térmica. Las nanopartículas magnéticas, al estar en la escala nano, pueden aportar esa homogeneidad, además de ser capaces de disipar, en algunos casos, hasta 600 W/g [14]. La disipación de calor proviene básicamente de los ciclos de histéresis al aplicar sobre ellas un campo magnético alterno.

Antes de llegar hasta ese punto han de dejarse claros algunos conceptos básicos de magnetismo:

2.1. Diamagnetismo de Langevin

La característica más renombrable de este fenómeno es que se encuentra presente en cualquier sólido. Lo que ocurre en la mayoría de los casos es que se ve apantallado por efectos más intensos y en computo global no es perceptible, sea el caso tan común de los sólidos paramagnéticos que se discutirán en la siguiente sección que presentan un efecto completamente contrario. Es por eso que aquellos medios clasificados como diamagnéticos generalmente no presentan ninguna otra respuesta a campos magnéticos, o si las presentan son muy débiles.



Una visión clásica, poco rigurosa ya que el diamagnetismo es un efecto cuántico, muy ilustrativa surge de imaginar como interaccionaría un átomo monoelectrónico, descrito por el modelo de Borh, a un campo magnético. Basta con visualizar un electrón orbitando con una frecuencia dada bien definida w a una distancia ρ constante del núcleo, que se comporta como una carga estática y puntual. Al aplicar un campo magnético, por la ley de Faraday-Lenz, sobre un electrón que realiza un movimiento circular, este reduce su frecuencia de giro para oponerse al campo magnético debido la fuerza electromotriz que induce. La fuerza que percibe el electrón, será:

$$F = -e \cdot v \cdot B = -e \cdot w \cdot \rho \cdot B \quad (1)$$

La fuerza normal que mantiene al electrón ligado al núcleo se transforma del siguiente modo:

$$m_e w'^2 \rho = m_e w^2 \rho + e w \rho B \quad (2)$$

De donde fácilmente se deduce, que para variaciones pequeñas de la frecuencia, la diferencia entre ellas viene dada por:

$$w'^2 - w^2 \approx 2w\delta w = \frac{eB}{2m_e} \quad (3)$$

Este cambio en frecuencias no esclarece realmente cual es el comportamiento magnético del átomo. La magnetización se define como la densidad volumétrica de momentos magnéticos, de modo que bastará con relacionar la frecuencia con el momento magnético del átomo:

$$\mu = IA = -\frac{ewB}{m_e} \quad (4)$$

Con lo que,

$$\mu = -\frac{e^2 \langle r^2 \rangle B}{6m_e} \quad (5)$$

Siendo $\langle r^2 \rangle = 3/2 \langle \rho^2 \rangle$ para átomos con simetría esférica. La imanación por tanto será $M = nZ\mu$, donde n no es más que la densidad de átomos por unidad de volumen y Z la carga del núcleo. Como ya se presentó al inicio de esta sección, los efectos diamagnéticos son muy débiles, debido a esto la susceptibilidad de los materiales se simplifica mucho. Llegados a este punto ya se puede presentar la ecuación final para la susceptibilidad, a la que se llega a partir de aproximaciones muy fuertes.

$$\chi = M/H \approx \mu_0 M/B \Rightarrow \chi = -\frac{\mu_0 n Z e^2 \langle r^2 \rangle}{6m_e} \quad (6)$$

La deducción más relevante de todo esto es que la susceptibilidad es negativa, debido al efecto Faraday, los materiales se oponen a los campos magnéticos que los atraviesan. Además es un efecto que a priori es independiente de la temperatura. A pesar de que se trate de un modelo tan simplificado, los resultados que se obtienen a partir de él son increíblemente buenos. Los valores de la magnetización en estos casos son del orden de 10^{-6} la intensidad de los campos aplicados.

2.2. Paramagnetismo

Un tratamiento clásico del paramagnetismo (donde el momento magnético puede formar cualquier ángulo con el campo magnético) no explica bien los resultados experimentales. En 1896, antes del desarrollo de la Mecánica Cuántica, Peter Zeeman (Leiden) observó que las líneas espectrales de átomos en fuertes campos magnéticos presentaban un desdoblamiento en multipletes. La separación entre los niveles energéticos dependía del campo magnético. La Mecánica Cuántica permitió explicar la causa de este desdoblamiento. A diferencia de lo que ocurre con un momento magnético clásico, cuando un átomo, ion o molécula se colocan en un campo magnético, su momento magnético no puede tener cualquier orientación respecto al campo magnético, sino un conjunto discreto de orientaciones, que depende de un número cuántico.

Un primer acercamiento limita las contribuciones energéticas solamente a la térmica, que tiende a desalinear los momentos magnéticos (orientación aleatoria) y a la debida a un campo magnético externo que tiende a alinear los momentos magnéticos en su dirección. A partir de la función de partición canónica que se obtiene por procedimientos estadísticos:

$$Z = \sum_{m_j=-j}^{m_j=j} e^{g_j \mu_B B m_j / k_B T} = \frac{\sinh[(j + 1/2)a]}{\sinh(a/2)}; a = g_j \mu_B B / k_B T \quad (7)$$

La imanación del sistema es:

$$M = \frac{N}{V} \langle \mu \rangle = n g_j \mu_B \left[\frac{\partial (\ln Z)}{\partial a} \right] = n g_j \mu_B j B_j(a) \quad (8)$$

Se define entonces la función de Brillouin $B_j(a)$ entonces:

$$B_j(a) = \frac{1}{j} \left[\left(j + \frac{1}{2} \right) \coth \left(j + \frac{1}{2} \right) a - \frac{1}{2} \coth \frac{a}{2} \right] \quad (9)$$

Las expresiones que se acaban de desarrollar se conocen como la teoría cuántica del paramagnetismo. En los límites en que una de las contribuciones sea mucho mas alta que la otra tendremos dos resultados muy diferenciados:

En caso de que $\mu_B \gg k_B T$:

$$B_j(a) \approx 1 \Rightarrow M \approx n g_j \mu_B j = M_s \quad (10)$$

La imanación alcanza su valor máximo, esto se conoce como imanación de saturación y se da cuando todos los momentos magnéticos están alineados con el campo externo. Como la contribución térmica es irrelevante en este límite, el sistema minimiza su energía magnética.

Por el contrario, para $k_B T \gg \mu_B$:

$$B_j(a) \approx \frac{j+1}{3} a \Rightarrow M \approx \frac{n(g_j \mu_B)^2 j(j+1)}{3k_B T} B = \chi B \quad (11)$$

Es el caso puramente paramagnético, donde la imanación es proporcional al campo externo aplicado. Los casos intermedios no se pueden hallar analíticamente, hay que recurrir al cálculo numérico (ver Figura 11).

De la última ecuación se deduce que la susceptibilidad χ es inversamente proporcional a la temperatura. El resto de términos pueden absorberse en una constante que depende solamente del momento angular del estado fundamental de los átomos del medio y de la densidad de momentos magnéticos. Esto último es lo que se conoce como ley de Curie, utilizada en posteriores secciones debido a su utilidad para condensar las fórmulas.

2.3. Ferromagnetismo y ferrimagnetismo

En el caso de los materiales ferromagnéticos, los momentos magnéticos del material se ordenan paralelamente y de manera espontánea (sin necesidad de campo magnético externo) por debajo de una cierta temperatura (temperatura de Curie). Es decir, el material presenta una imanación espontánea cuando se enfría.

Por el contrario, en los medios antiferromagnéticos los momentos magnéticos se alinean de forma antiparalela a sus vecinos por debajo de una temperatura crítica llamada temperatura de Néel. En este caso la energía del sistema se minimiza cuando los momentos magnéticos se enfrentan 2 a 2. Para temperaturas por encima de las críticas, Curie y Néel, ambos tipos de materiales convergen a comportamientos similares al paramagnetismo.

El ferrimagnetismo no es sino un caso particular de ferromagnetismo. En medios formados por iones con momentos magnéticos diferentes, estos se alinean por debajo de una temperatura crítica formando 2 subredes intercaladas que poseen distribuciones paralelas pero de distinta magnitud.

Históricamente, la primera ley que pudo explicar el ferromagnetismo fue una teoría de campo medio. Esta teoría denominada de campo molecular, propuesta por Pierre Weiss en 1907, no era capaz de interpretar el origen microscópico de este fenómeno pero si de replicar su comportamiento. Weiss propuso la existencia de un campo molecular responsable de alinear los momentos magnéticos. Postuló que el campo molecular era proporcional a la imanación, de tal modo que:

$$H = H_a + H_M = H_a + \lambda M \quad (12)$$

En la fase paramagnética ($T > T_c$), el campo aplicado H_a genera una pequeña imanación M , que da lugar a un campo molecular $H_M = \lambda M$.

Se tiene por tanto: $M = \chi_p(H_a + H_M)$. De modo que la susceptibilidad, que debe seguir la ley de Curie ($\chi_p = C/T$), con C una constante propia del material y T la temperatura.

$$\chi = \frac{M}{H_a} = \frac{C}{T - C\lambda} = \frac{C}{T - T_c} \quad T_c = C\lambda \quad (13)$$

Donde T_c es la temperatura de Curie. En los materiales ferromagnéticos ya no se cumple la ley de Curie que apareció en la sección anterior sino que a temperaturas cercanas a la de Curie, la susceptibilidad ya no es lineal con el inverso de la T^a .

$$\chi = \frac{C}{T - T_c} \quad (14)$$

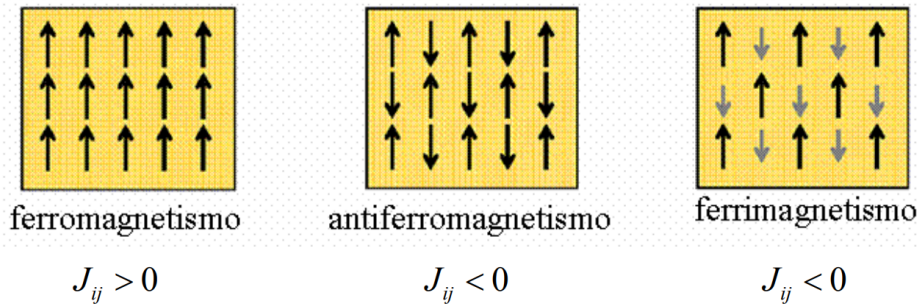


Figura 1: Disposición microscópica esquematizada de los momentos magnéticos ordenados para medios ferro ferri o antiferromagnéticos.

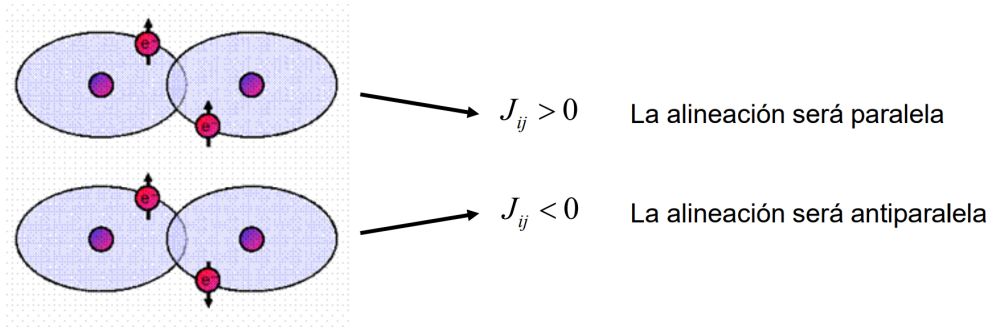
El campo molecular de Weiss, en el hierro por ejemplo, tiene el orden de magnitud de los 1200 T, adecuado para alinear sus momentos magnéticos a temperatura ambiente. De ahí que el hierro presente comportamientos magnéticos.

Esta teoría de campo medio, al tratarse de una teoría fenomenológica, no era capaz de explicar el origen de la interacción entre momentos magnéticos que origina este ordenamiento espontáneo. En 1926 Heisenberg y Dirac desarrollan la conocida como interacción de canje responsable del campo molecular de Weiss. Es una interacción de origen cuántico entre dos momentos magnéticos de forma que estos se orientan paralela o antiparalelamente.

El origen de esta interacción es repulsión coulombiana más el principio de exclusión de Pauli. Las consecuencias están en el origen del magnetismo. El Hamiltoniano que describe esta interacción para espines en distintos sitios i y j puede escribirse como (Heisenberg, 1928):

$$H = -2J_{ij}\vec{S}_i \cdot \vec{S}_j \quad (15)$$

Donde J_{ij} se denomina integral de canje. Depende de la integral de solapamiento entre las funciones de onda entre los sitios i y j . Si esta integral es positiva la alineación será paralela, en caso contrario los momentos magnéticos se orientarán antiparalelamente ($J < 0$).



En un sólido habrá que sumar a todos los sitios del cristal de manera que:

$$H = -2 \sum_{i,j} J_{ij} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j = - \left(2 \sum_{j \neq i} \frac{J_{ij} \vec{S}_j}{g_s \mu_B} \right) \cdot g_s \mu_B \vec{S}_i \quad (16)$$

Donde $g_s \mu_B \vec{S}_i = \vec{\mu}_i$ es el momento magnético del átomo i . g_s es el factor g de Landé y μ_B el magnetón de Bohr.

De este modo se recupera una expresión de la forma $H = -\vec{\mu}_i \cdot \vec{B}_{eff}$, propia de la teoría de campo medio.

Buscamos el campo magnético efectivo creado por el resto de los espines del cristal. Para ello suponemos que los espines interaccionan fuertemente sólo con sus z primeros vecinos, y se desprecia la interacción con el resto de los espines del cristal. Se sustituye el momento magnético de dichos primeros vecinos por el valor promedio $\langle \vec{\mu} \rangle$:

$$\vec{B}_{eff} = 2 \sum_{j \neq i}^z \frac{J_{ij} \vec{\mu}_j}{(g_s \mu_B)^2} = 2 \sum_{j \neq i} \frac{J \langle \vec{\mu} \rangle}{(g_s \mu_B)^2} \quad (17)$$

Suponiendo n espines por unidad de volumen, la imanación será:

$$\vec{M} = n \langle \vec{\mu} \rangle \Rightarrow \langle \vec{\mu} \rangle = \frac{\vec{M}}{n} \quad (18)$$

Con lo que:

$$\vec{B}_{eff} = 2 \sum_{j \neq i}^z \frac{J \langle \vec{\mu} \rangle}{(g_s \mu_B)^2} = \frac{2Jz}{n(g_s \mu_B)^2} \vec{M} = \lambda \vec{M} \quad (19)$$

Recuperando así el modelo fenomenológico de campo molecular que propuso Weiss.

2.4. Creación de monodominios

Weiss fue el primero que propuso que los sólidos magnéticos estaban formados por pequeñas regiones, llamadas dominios, en las que la imanación local alcanza el valor de saturación (M_s).

En general, un material ferromagnético no tiene un momento magnético macroscópico neto, a pesar de que los momentos magnéticos están alineados.

Esto se debe a que sobre los materiales ferromagnéticos compiten tres contribuciones energéticas que le imprimen su carácter como tal. Se clasifican en:

- **Energía de anisotropía magnética:** proviene de 2 contribuciones, una de ellas debida a la estructura atómica del cristal (anisotropía magnetocristalina) y de la forma (en una partícula que no es perfectamente esférica, el campo desimanador puede no ser igual en todas las direcciones. Es la energía que surge dentro de un dominio magnético cuando la imanación del mismo no está alineada en una dirección preferencial de imanación.

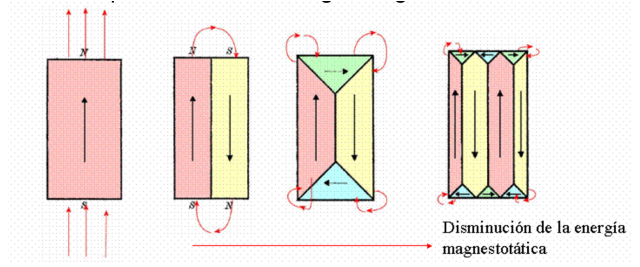


Figura 2: A través de la secuencia de imágenes se observa como a través de la creación de dominios magnéticos el medio alcanza estados mas favorables de energía

- **Energía de canje:** surge del solapamiento de las funciones de onda de los electrones, y es la que provoca que los espines de los mismos se alineen paralela o antiparalelamente. En los materiales ferromagnéticos masivos en general existen zonas, llamadas dominios, en las que cada uno de los momentos magnéticos están alineados en una determinada dirección, estando éstas separadas por las llamadas paredes de Bloch. Dentro de cada dominio, la energía de anisotropía magnética tenderá a hacer que las paredes de Bloch sean lo más estrechas posible para que el mayor número posible de espines estén alineados con los ejes fáciles, mientras que la contribución de canje tenderá a hacer que las paredes sean lo más anchas posible para que el cambio de sentido de los espines sea lo menos abrupto posible. El equilibrio entre ambas contribuciones determina la anchura de la pared de Bloch, que suele ser del orden de los 100-150 átomos.

- **Energía magnetoestática:** provoca la aparición de dominios magnéticos, ya que su minimización implica, dentro de un material ferromagnético masivo, que no todos los espines estén apuntando en la misma dirección, ya que si lo hiciesen, una gran cantidad de ellos tendrían sus momentos apuntando en la dirección contraria al campo creado por el resto (ver Figura 2).

Teniendo en cuenta las tres contribuciones, es posible demostrar que la minimización de los tres términos energéticos implica:

$$\nu = \sqrt{\frac{\mu_0 N_{des} M_s^2 D}{2\gamma}} \quad (20)$$

Donde ν es el número de dominios, M_s es la imanación de saturación, D es la relación entre volumen y superficie del material y γ es la energía por unidad de superficie de una pared de Bloch en el material. Si ν se iguala a uno, se obtiene la longitud característica que ha de tener una partícula para que sea monodominio:

$$L_D = \frac{2\gamma}{\mu_0 N_{des} M_s^2} \quad (21)$$

A pesar de que esta energía se sustenta en un modelo 1D sin demasiado sentido físico si que da una idea de que las nanopartículas deben tener un tamaño característico que solo depende de parámetros intrínsecos que nada tienen que ver con las condiciones ambientales en las que se encuentre.

Esta longitud se obtiene minimizando la energía interna debida a las tres contribuciones mencionadas anteriormente. En general, los límites críticos para el cambio a estados monodominio muestran una gran variabilidad dependiendo del material, pudiendo oscilar entre el rango de los nanómetros, decenas e incluso centenas de nanómetros. Por ejemplo, en materiales con altas energías de anisotropía, se requerirán tamaños mayores para alcanzar el estado monodominio en comparación con otros materiales. Un caso concreto es el permalloy (una aleación de níquel y hierro), donde el tamaño crítico se encuentra alrededor de los 50 nm. Los dominios magnéticos son los responsables de que aparezcan los ciclos de histéresis, responsables de que para recorrer un ciclo completo haya que aportar energía al sistema que se pierde en forma de calor.

Entre dos dominios vecinos los espines no se alinean de forma antiparalela bruscamente, ya que esto requeriría una gran cantidad de energía. Lo que ocurre en realidad es que se produce un cambio gradual en la orientación, dando lugar a lo que se conoce como una pared de dominio.

La figura 3 describe lo que ocurre al aplicar campos magnéticos de distinta intensidad sobre un medio dividido en varios dominios. Cuando el campo aplicado es débil, el volumen de los dominios en los que la imanación está favorablemente orientada en relación al campo crece a expensas de los otros (orientados desfavorablemente). Cuando el campo aplicado es grande, la imanación de los dominios rota para alinearse con el campo. Este proceso se recoge en la Figura 3 y es lo que da forma a los ciclos de histéresis.

Estos se consiguen aplicando sobre el sistema una misma sucesión de campos magnéticos (yendo desde campo nulo a campos que saturan la imanación del medio) en ambos sentidos.

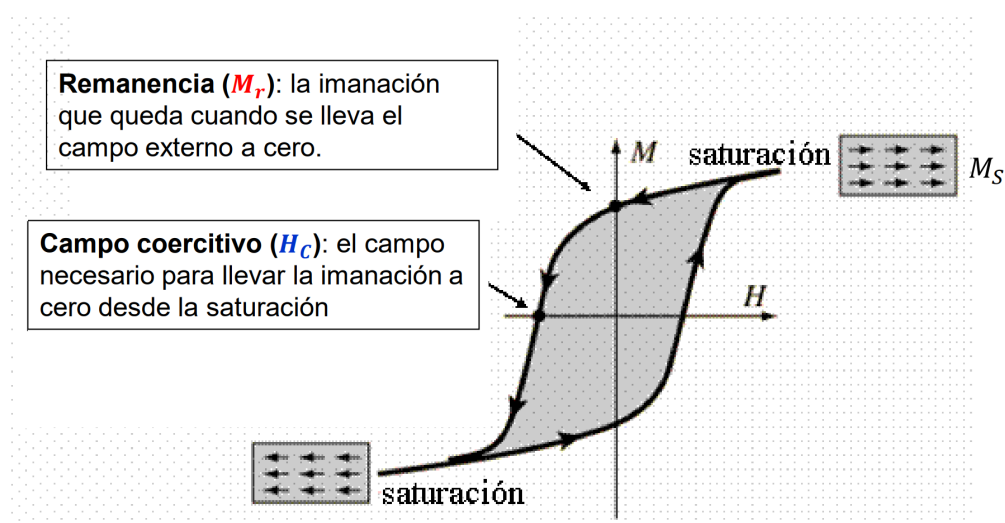


Figura 3: Parámetros naturales de un ciclo de histéresis junto con la figura de un ciclo típico de histéresis.

Posteriormente se definirán los materiales superparamagnéticos, estos se caracterizan por tener un solo dominio, y por tanto, no presentar pérdidas energéticas por histéresis.

2.5. Modelo de Stoner-Wohlfarth

El modelo de Stoner-Wohlfarth [15] es el modelo mas extendido para la descripción de los ciclos de histéresis de las partículas monodominio. Dentro de sus aproximaciones esta considerar el sistema a temperatura 0K.

Considerando un partícula bidimensional sometida a un campo magnético que forma un ángulo θ con el eje fácil y cuya única contribución energética es la anisotropía. La energía depende de los ángulos que formen el campo y la magnetización con el eje fácil según la siguiente expresión:

$$E = E_A + E_Z = K_{eff} \sin^2 \theta - H M_s \cos(\theta - \phi) \quad (22)$$

Donde θ es el ángulo entre la imanación y el eje fácil; K_{eff} es la constante de anisotropía efectiva que depende, entre otros, de los factores mencionados anteriormente; y ϕ es el ángulo entre el campo magnético externo aplicado \vec{H} y el eje fácil. Ver Figura 4.

De este modo, las dos energías compiten entre sí: la de anisotropía tenderá a hacer que la imanación se alinee con el eje fácil, mientras que la energía debida al campo externo tenderá a alinear la imanación con la dirección del campo. El mínimo de energía dará la dirección de imanación.

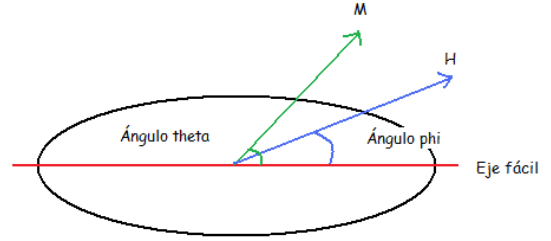


Figura 4: Representación esquemática de una nanopartícula monodominio elipsoidal con su eje fácil, su imanación y el campo magnético externo aplicado. Donde theta se refiere a θ y phi a ϕ

Para una representación del modelo de Stoner-Wohlfarth se suele tomar ϕ un ángulo fijo y se varía H . Se define el siguiente parámetro adimensional h :

$$h := \frac{H}{H_K} \quad H_K := \frac{2K_{eff}}{M_s} \Rightarrow h = H \frac{M_s}{2K_{eff}} \quad (23)$$

Donde H_K es el llamado **campo de anisotropía**. De este modo la expresión (3) se simplifica a:

$$E = K_{eff} \cdot \sin^2 \theta - H M_s \cdot \cos(\theta - \phi) \Rightarrow \frac{E}{2K_{eff}} = \frac{1}{2} \sin^2 \theta - h \cdot \cos(\theta - \phi) \quad (24)$$

La ultima ecuación define la llamada energía normalizada, no tiene unidades. La condición de mínima energía se da para un ángulo θ igual a:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \theta} \right)_{\theta=\theta'} = 0 \Rightarrow [\sin \theta' \cos \theta' + h \sin(\theta' - \phi)] = 0 \quad (25)$$

$$\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2} \right)_{\theta=\theta'} > 0 \Rightarrow [\cos 2\theta' + h \cos(\theta' - \phi)] > 0 \quad (26)$$

En la situación descrita, el ciclo de histéresis se obtendrá al variar H desde valores positivos a valores negativos. En la representación de E frente a θ y a H se observa que para diversos valores de H se pueden llegar a obtener uno ó dos mínimos (Ver Figura 5, correspondientes a $\phi = \pi/6$).

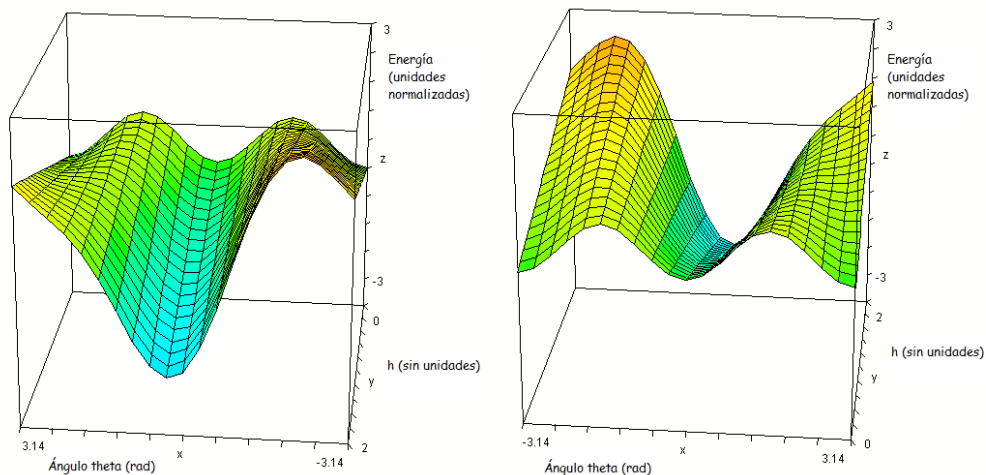


Figura 5: Energía frente a θ y a h para según el modelo SW para una nanopartícula monodominio. Ambas imágenes corresponden a la misma gráfica, pero desde dos puntos de vista diferentes.

Así, la obtención del ciclo de histéresis puede explicarse en términos de mínimos de energías. Sea, por ejemplo, $\phi = \pi/6$. Para $h = 0$, hay dos mínimos posibles: $\theta = 0, \pi$. Supóngase que de esos dos mínimos, la imanación en ese preciso instante está en $\theta' = 0$. Se comienza a aumentar h . Claramente, al ir aumentando el campo aplicado bajo un ángulo $\phi = \pi/6$, y según la Figura 6, hasta un cierto campo hay dos mínimos. De esos dos mínimos, la imanación estará en aquel al que se pueda llegar desde $\theta' = 0$ sin superar ningún tipo de barrera energética. En la Figura 6, en las curvas roja, amarilla y azul hay dos mínimos, pero en la verde y en la morada no. Así, en base a lo explicado el ángulo θ' correspondiente a la energía mínima se irá desplazando hacia la derecha.

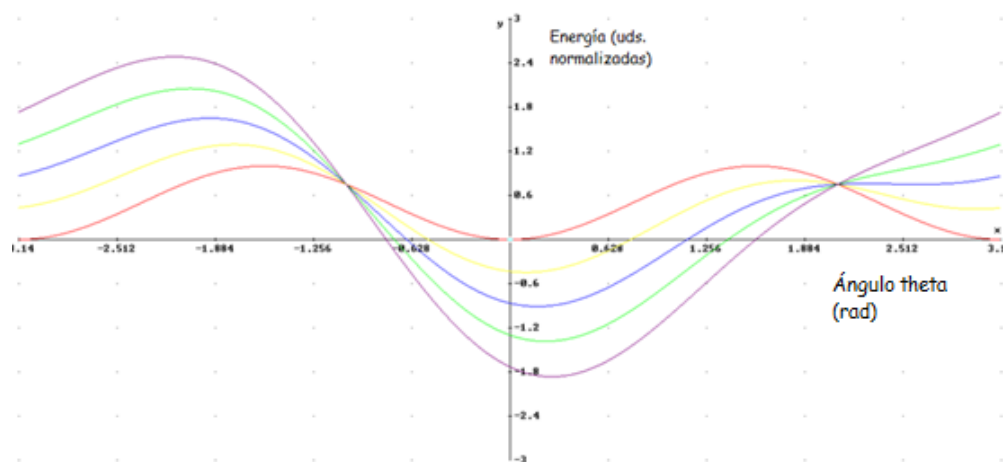


Figura 6: Curvas correspondientes a $h = cte$ provenientes de la Figura 5. En concreto, la curva roja es para $h = 0$; la amarilla, para $h = 0,5$; la azul, para $h = 1$; la verde, para $h = 1,5$; la morada, para $h = 2$.

Se disminuye ahora el campo partiendo desde el mínimo la curva morada de la Figura 6. El ángulo θ' , al ir disminuyendo h , seguirá siendo el mismo que cuando el campo aumentaba, al menos hasta llegar a $h = 0$. Una vez se alcanza, si se procede a aplicar $h < 0$ con $|h|$ cada vez mayor, se seguirá estando en el mismo mínimo, por lo menos al principio (curvas roja, marrón y azul de la Figura 7). No obstante, llegará un momento en el que ese mínimo desaparecerá y el ángulo cambiará

de manera instantánea (idealmente) hasta estar en el otro mínimo. El ángulo en el cual esto ocurre es aquel para el que la derivada segunda de la energía se anula.

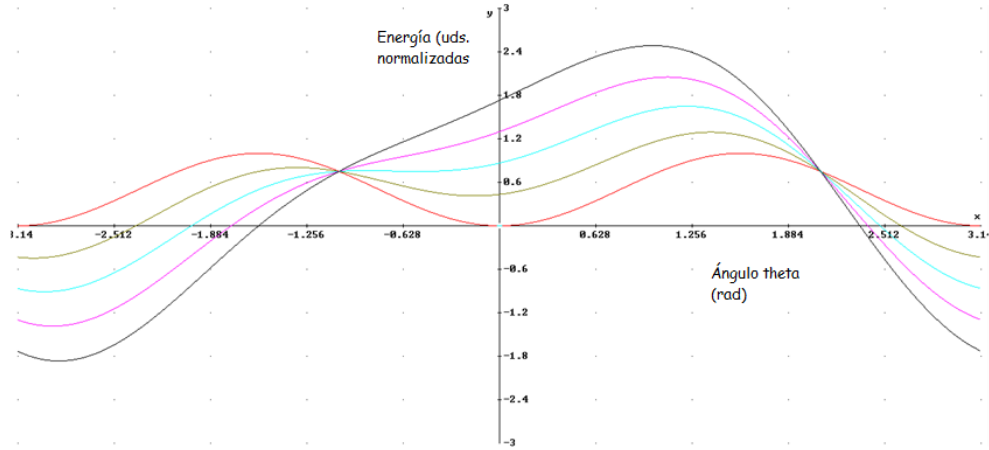


Figura 7: Curvas correspondientes a $h = cte$ provenientes de la Figura 5. En concreto, la curva roja es para $h = 0$; la marrón, para $h = -0,5$; la azul claro, para $h = -1$; la rosa, para $h = -1,5$; la gris, para $h = -2$.

Así, en un ciclo de histéresis completo en principio se esperan dos saltos en los ángulos θ' al ir variando h . En el modelo de SW se suelen representar las dos componentes de la imanación por separado: una de ellas perpendicular a la dirección del campo aplicado, y la otra paralela al mismo. Se definen por tanto:

$$m_{\parallel} := \cos(\theta - \phi) \quad m_{\perp} := \sin(\theta - \phi) \quad (27)$$

Los ciclos que se obtienen para una nanopartícula en los supuestos indicados se recogen en la siguiente figura:

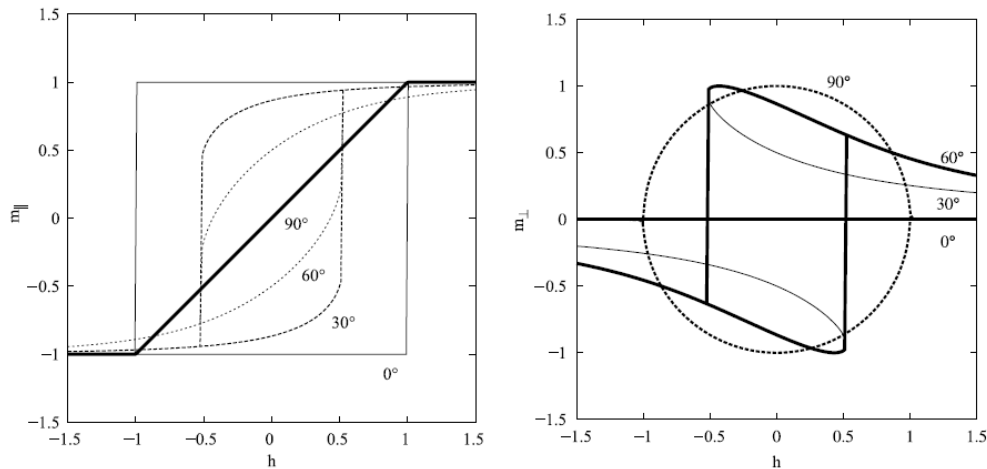


Figura 8: Ciclos de histéresis para la componente paralela y perpendicular respecto al campo externo aplicado, respectivamente, para una nanopartícula monodominio según el modelo de SW. Imagen de *C. Tannous y J. Gieratowski, The Stoner-Wohlfarth model of ferromagnetism, Eur. J. Phys. 29 (2008) 475-487.*

Una observación interesante es que el mayor ciclo de histéresis, el cuadrado, se da cuando el campo magnético aplicado es paralelo al eje fácil.

El modelo de Stoner-Wohlfarth, tal como se ha presentado, tiene algunas limitaciones. No se ha considerado la influencia de la energía térmica, cuya inclusión puede tener efectos significativos. La nanopartícula se asume como uniaxial y con forma elipsoidal, lo que implica simplificaciones importantes en el término de anisotropía. Además, se ha considerado que la partícula es bidimensional. La falta de bidimensionalidad y la consideración simultánea de la energía térmica modifican notablemente el ciclo de histéresis debido a la necesidad de promediar los resultados, siempre y cuando no se supere cierta temperatura umbral, a la cual se hará referencia más adelante. Esta modificación generalmente conduce a una suavización de los ciclos de histéresis, especialmente en los saltos abruptos del ángulo θ' mencionados anteriormente.

Hasta ahora, se ha desarrollado una teoría considerando únicamente la existencia de una nanopartícula. En general se dispondrá de grandes cantidades de ellas. En el caso de que la concentración del sistema sea muy alta podrían aparecer interacciones, surgiendo lo que se llama el supervidrio de espín y el superferromagnetismo[10]. Ambos fenómenos están relacionados con el comportamiento similar que exhiben las nanopartículas en comparación con los átomos en un sólido, es decir, que actúan como átomos en tanto que interactúan entre sí como lo harían los átomos en un sólido. Estos fenómenos están fuera del alcance de este texto.

2.6. Superparamagnetismo

Manteniendo la aproximación de partículas no interactuantes, es interesante estudiar el sistema a temperaturas no nulas. Mas concretamente esta sección desarrolla el comportamiento de las nanopartículas magnéticas a altas temperaturas ($k_B T > K_{eff} V$) y bajas concentraciones. Esta situación es especialmente interesante ya que son las condiciones de uso del tratamiento oncológico (a unos 310 K).

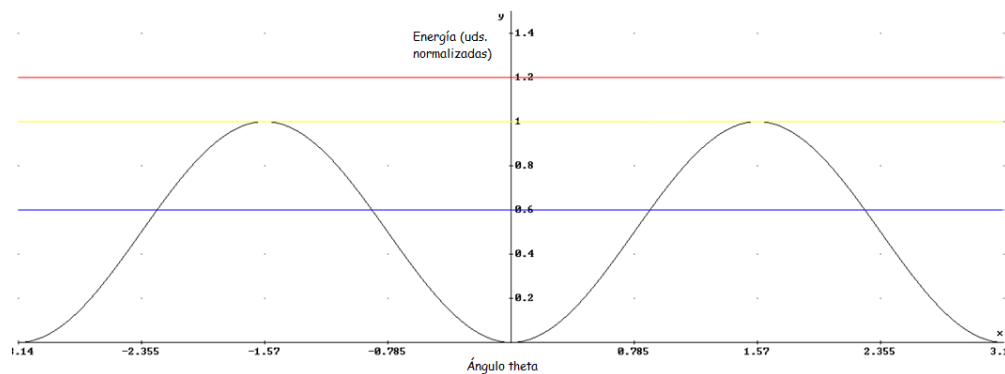


Figura 9: En negro, la energía de anisotropía cuando el campo externo aplicado es nulo. En amarillo, azul y rojo tres energías térmicas distintas normalizadas del mismo modo que la energía de anisotropía en SW. La línea azul representa una energía menor que la correspondiente a la barrera, es decir, el momento fluctuará dentro del pozo. La amarilla representa una energía térmica igual a la barrera de la de anisotropía. La roja representa una mayor que la de anisotropía: aquí el momento puede fluctuar entre mínimos.

Supóngase el caso en el que el campo magnético externo aplicado es nulo. Debido a que la partícula posee una energía térmica mayor que la barrera proveniente de la anisotropía (ver Figura 9), su momento estará orientado preferentemente en un eje fácil, pero a la vez será capaz de saltar a otras direcciones fáciles de imanación de modo aleatorio en ausencia de campo magnético externo.

El tiempo promedio entre dos saltos aleatorios entre dos direcciones de energía mínima (ejes fáciles) viene dado por la siguiente ecuación de Néel-Arrhenius [1]:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{eff}V}{k_B T}\right) \quad (28)$$

Aquí, τ_0 es una constante dependiente del material y del tamaño [11] que está entre los 10^{-9} y los 10^{-13} s, y V es el volumen de la nanopartícula. Esto tiene una implicación muy importante, y es que la observación del fenómeno del superparamagnetismo depende de los tiempos de medida. Si se mide la imanación de la nanopartícula en escalas de tiempo superiores a τ_N , al observador le parecerá que ésta posee una imanación neta total igual a cero (superparamagnetismo). Sin embargo, si las medidas se realizan en escalas de tiempo inferiores, se observará instantáneamente la imanación de la nanopartícula, y al observador le parecerá que la nanopartícula posee una imanación neta distinta de cero. Obsérvese que este tiempo característico de relajación depende fuertemente del volumen de la nanopartícula.

Por ejemplo, para los siguientes valores típicos: $\tau_0 = 10^{-13}$ s, $K_{eff} = 10^4 \text{ Jm}^{-3}$, $R_{np} = 10 \text{ nm}$ (radio de la nanopartícula) y $T = 300 \text{ K}$, resulta $\tau_N = 3 \cdot 10^{-11} \text{ s}$. Eso significa que para ver el sistema con una imanación neta igual a cero, bastaría con realizar medidas en escalas superiores a aproximadamente 10^{-10} s . En cambio, si el tamaño es ahora de $R_{np} = 20 \text{ nm}$, resulta $\tau_N = 70$ días, por lo que habría que medir en escalas superiores a aproximadamente el año. De aquí se deduce entonces que los tamaños y la dispersión de tamaños son críticos.

Se podría pensar que la frontera entre lo que es superparamagnético y lo que no lo es no está tan clara, de modo que en el laboratorio, dependiendo de qué aparato de medida se escogiera, se obtendría una cosa o la otra. En principio es así, pero ocurre que los tiempos de relajación dependen tan fuertemente del volumen, que en la práctica o bien los tiempos τ_N son perfectamente asumibles (del orden de segundos o menos) o bien τ_N se dispara hasta los años.

En base a esto es posible definir una temperatura de bloqueo. Cumpliéndose que, dado un tiempo de medida del observador la temperatura de bloqueo es:

$$T_B = \frac{K_{eff}V}{k_B \ln(\tau_m/\tau_0)} \quad (29)$$

A temperaturas más bajas que la de bloqueo el observador verá que prácticamente la nanopartícula tiene su momento bloqueado en un determinado sentido, ya que la energía térmica es insuficiente para sobrepasar las barreras. Por encima de la misma, el sistema se comportará como un sistema paramagnético, donde ahora el momento total, en caso de estar todas alineadas, será $\mu_T = \mu_{eff}N$, siendo N el número de partículas y μ_{eff} el momento de una de ellas (del orden de 100 magnetones de Bohr). El conjunto de partículas se comporta como un sistema paramagnético de átomos en un sólido masivo, con la diferencia de que ahora cada "átomo" es una nanopartícula con un momento magnético mucho mayor.

De igual modo que se puede definir una temperatura de bloqueo, se puede definir un volumen de bloqueo, que es el volumen de la partícula por debajo del cual se observa el superparamagnetismo (a una temperatura constante). La Figura 10 puede servir como resumen de lo explicado: en ella se observan los campos coercitivos en función del tamaño de las nanopartículas, para tiempos de medida y temperaturas fijos.

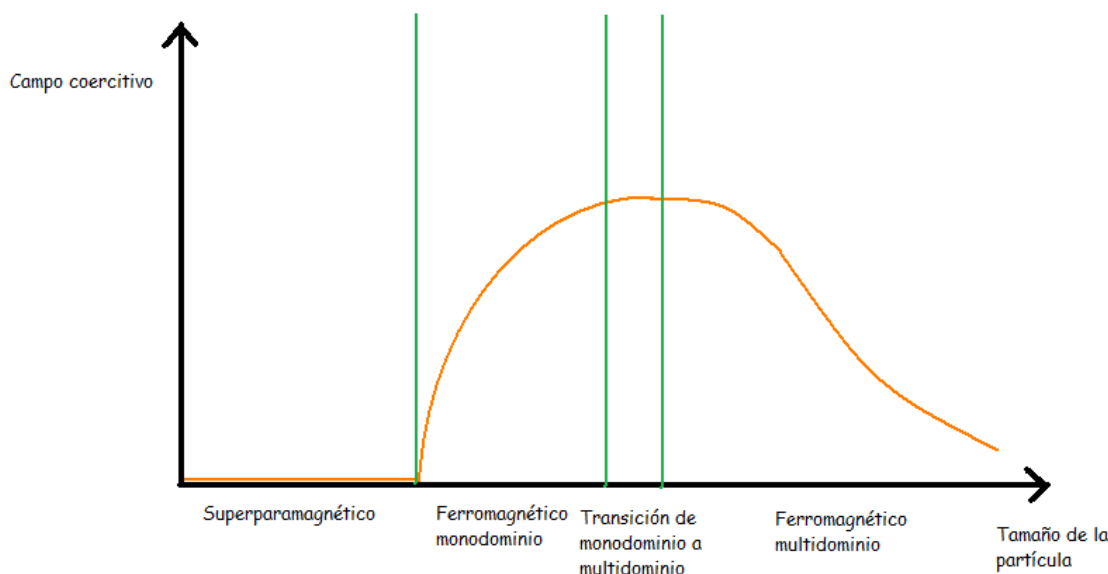


Figura 10: Comportamiento de una nanopartícula magnética en función de su tamaño. Se muestra el campo coercitivo, que en el caso del superparamagnetismo es cero.

Un par de incisos finales que den contexto en toda la teoría del magnetismo a las nanopartículas superparamagnéticas. En la Figura 11 de la sección 2.6 la función de Brillouin asociada a medios ordenados comunes, ya sea hierro por ejemplo, se corresponde con momentos angulares atómicos de unos pocos magnetones de borh. Estos materiales alcanzar magnetizaciones próximas a la de saturación con relativa facilidad debido a esto. Volviendo de nuevo a la figura, para un medio paramagnético que presente un número cuántico de momento angular $\sigma = 100$, para valores de la energía magnética externa del orden de la energía térmica del sistema prácticamente se ha alcanzado la saturación.

La peculiaridad de estos medios superparamagnéticos es que rigen su resistencia a magnetizarse por su energía térmica. Este fenómeno podría tratarse como el límite clásico de la teoría cuántica que explica el paramagnetismo en el que el número cuántico del momento angular es muy grande, la saturación se alcanza mucho más tarde (basta observar la función de Langevin (L) en la figura 11).

Para temperaturas superiores a la de bloqueo, definida en esta sección, el sistema superparamagnético se comporta como un paramagnético perfecto. Los medios superparamagnéticos en estas condiciones no tienen campo coercitivo, es decir, su anisotropía es nula. De ahí su relevancia, ya que para temperaturas superiores a la de bloqueo, idealmente, estos sistemas no presentan pérdida de calor en un ciclo de histéresis. Las nanopartículas magnéticas son buenas candidatas, debido a su volumen y temperatura al introducirse en el ser humano, de ser superparamagnéticas por lo que este fenómeno ha de tenerse muy en cuenta. Para estos casos, las pérdidas de calor en un ciclo son responsables de la aplicación de campos variables en el tiempo (Sección 2.8).

Para temperaturas de las nanopartículas inferiores a la de bloqueo, estas sí que presentarían histéresis. Podría denominarse ciclo de histéresis por comodidad, desde luego no es un ciclo al uso. Cuando el sistema no tiene energía térmica suficiente para vencer la barrera anisotrópica del medio, el momento magnético simplemente “salta” entre las direcciones de los ejes fáciles de forma abrupta. Este proceso cuesta energía y por ello pueden hablarse de pérdidas de calor en un ciclo provenientes de la anisotropía del sistema sin necesidad de aplicar campos magnéticos alternos.

2.7. Ciclo de histéresis de partículas no interactuantes

Hasta ahora se ha supuesto válida la aproximación de partículas no interactuantes, cuya aplicabilidad se discutirá en profundidad posteriormente. La teoría del paramagnetismo bajo estas condiciones explica a la perfección la forma que presentan los resultados experimentales derivados de los ciclos de histéresis.

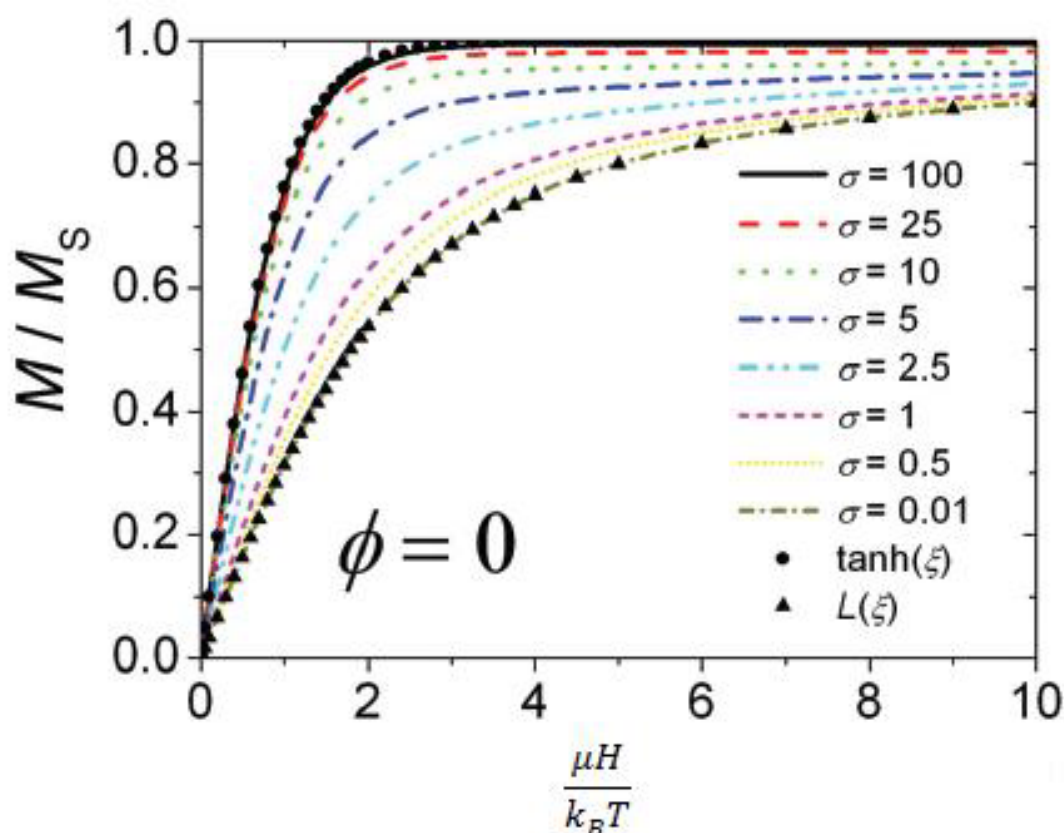


Figura 11: Imanación normalizada a la de saturación frente al campo magnético externo normalizado a la energía térmica. Figura obtenida de [22].

En los materiales más habituales en hipotermia, ya sea ferritina u óxidos de hierro, el número cuántico J (en la figura se representa por σ) asociado momento magnético neto de los átomos es del orden de algunas pocas unidades. Los materiales superparamagnéticos se caracterizan por presentar momentos angulares mucho mayores que los sólidos paramagnéticos habituales. Tanto es así que su imanación se describe por la función Langevin (L). Esta función se representa en la Figura 11 junto con un conjunto de funciones de Brillouin asociadas a distintos valores del momento angular. En particular, el comportamiento superparamagnético se obtiene al evaluar la función de Brillouin

en el límite de σ tendiendo a infinito. Se puede ver como el límite clásico de la teoría cuántica del paramagnetismo.

Para terminar, esta sección concluye con un par de detalles a estas alturas ya expuestos en el texto cuya relevancia hace que haya que dedicarles su lugar aquí. El primero de ellos surge de plantearse como se comportará el sistema cuando el campo magnético externo tienda a anularse. En este caso, lo intuitivo sería pensar que, al no tratarse de un material ferromagnético, la imanación desaparecerá con el campo. Verdaderamente esto es así, basta con observar el comportamiento para cualquier momento angular que tienen las imanaciones representadas en la Figura 11.

Otro de los detalles a tener en cuenta es esa dependencia no solo en el campo, como ocurría con el efecto diamagnético, sino también de la temperatura. El parámetro natural de un medio en régimen paramagnético es el cociente entre la energía magnética asociada al campo externo y la térmica. No solo basta con conocer el campo al que se somete un material sino cuán caliente está para obtener una buena estimación de la magnetización.

La temperatura del sistema con la que se ha trabajado hasta el momento no es más que un promedio energético entre todas las nanopartículas involucradas.

2.8. Ciclo de histéresis bajo campos magnéticos alternos

En la sección anterior se ha tratado el comportamiento de materiales que presentan un ciclo de histéresis asociado a su comportamiento paramagnético, pero ¿qué ocurre con aquellos materiales que no presenten histéresis?. El objetivo de esta sección es explicar como se pueden conseguir pérdidas de calor en aquellos materiales que por su naturaleza puedan recorrer un ciclo sin consumir energía.

Se observará que los ciclos de histéresis en el caso dinámico (campos alternos) no son nulos para partículas superparamagnéticas; dando lugar a lo que algunos autores denominan disipación energética por mecanismos de relajación, que no es sino un caso especial del ferromagnetismo.

Este es un tema que, si se da en detalle, puede ocupar el texto entero, lo cual es desproporcionado. Por otro lado, es demasiado importante como para ignorarlo por completo. En esta sección se comentan los principales resultados que presentan las partículas paramagnéticas monodominio. Se han propuesto varios modelos para hallar la dependencia del campo coercitivo tanto con la temperatura como con la frecuencia del campo magnético alterno aplicado. Se halla entonces que la dependencia del campo coercitivo con la temperatura es a través de una raíz cuadrada para sistemas de partículas con $\phi = 0$ [22], $H_c \propto T^{1/2}$.

Una vez se tienen los campos coercitivos, para calcular el área de los ciclos de histéresis se va a suponer que es válido SW. En SW, el área máxima del ciclo cuando el eje fácil está alineado con el campo externo, que es el ciclo de histéresis cuadrado, viene dada por:

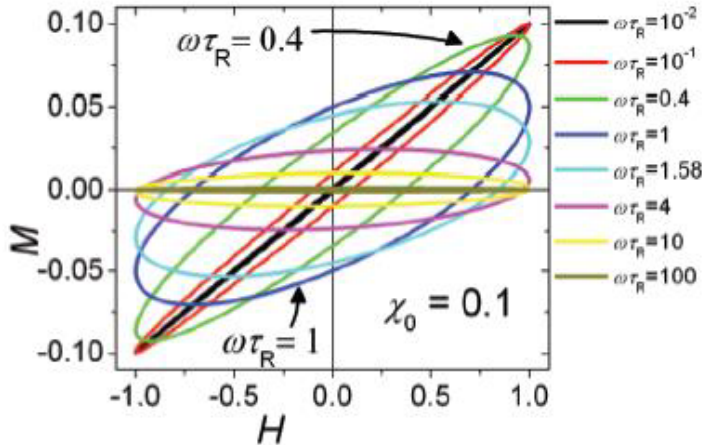
$$A = 4\mu_0 \cdot H_c \cdot M_s \cdot N \quad (30)$$

En la ecuación anterior N es el número de partículas magnéticas del sistema. En caso de sistemas orientados al azar, este área se reduce a la mitad.

El problema puede abordarse desde otro punto de vista, suponiendo que la imanación viene dada por

$$M(t) = \chi' H_0 \cos(\omega t) \Rightarrow \chi' = \chi_0 (1 + i\omega\tau_N)^{-1} \quad (31)$$

Siendo χ_0 la susceptibilidad estática. χ' da cuenta de las pérdidas energéticas cuando no tenemos un sistema con histéresis.



La dependencia de los ciclos de histéresis con $\omega\tau_N$ se refleja gráficamente en la Figura 12.

Figura 12: Ciclos de histéresis según el modelo de respuesta lineal para diversas frecuencias. Tanto M como H están en unidades arbitrarias. Figura obtenida de [22].

$$A = \pi H_{máx}^2 \frac{\chi_0 \cdot \omega\tau_N}{1 + (\omega\tau_N)^2} \quad (32)$$

Lo más importante aquí son las áreas de las elipses, que vienen dadas por la ecuación anterior. Lo más importante que se deriva de ella es que conforme $w\tau_N$ tiende a infinito, el área también tiende a cero, ya que al sistema no le da tiempo a seguir al campo; y que existe un máximo en $w\tau_N = 1$.

3. Pérdidas de calor por histéresis y campos magnéticos alternos

Tras un extenso desarrollo de la teoría que permite entender el comportamiento de las nanopartículas monodominio, se va a proceder a explicar las pérdidas energéticas que se producen en ellas. Esta sección es la que da sentido y aplicabilidad médica al fenómeno físico de la histéresis ya que las pérdidas en forma de calor que se generen al aplicar campos magnéticos variables sobre el sistema son las que propiciarán la necrosis del tumor. En general, los autores hacen una clara distinción entre las pérdidas energéticas cuando se está en el régimen superparamagnético y cuando se está en el ferromagnético (monodominio, en cualquier caso).

La diferencia es sutil pero muy relevante. En caso de tratar con materiales ferromagnéticos estos presentarán pérdidas energéticas por su naturaleza magnética, al recorrer un ciclo de histéresis al uso. En cambio, aquellos medios que presenten superparamagnetismo tendrán un campo coercitivo nulo y por tanto ya no contarán con estas pérdidas de calor, tan necesarias para la hipertermia. En estos casos habrá que recurrir a campos magnéticos alternos que por inducción consigan esa disipación energética.

3.1. Régimen superparamagnético

Esta sección sustenta su fundamento físico en la sección anterior, donde se desarrolla una teoría capaz de explicar como se consiguen pérdidas energéticas para aquellos materiales superparamagnéticos que no presentan disipación de calor intrínsecamente.

La teoría de Landau y Lifschitz [16] suele utilizarse para cuantificar la pérdida de calor en régimen superparamagnético por campos alternos. Según esta teoría, el calor cedido en un ciclo (SLP) puede expresarse como:

$$SLP(H, f) = \frac{\mu_0 \pi \chi''(f) H_{\max}^2 f}{\rho} \quad (33)$$

Donde χ'' es la parte imaginaria de la susceptibilidad magnética y ρ es la densidad de nanopartículas. De nuevo, este factor se aplica ahora a sistemas donde no hay histéresis. Explícitamente se obtiene que:

$$\chi''(f) = \frac{\chi_0 f \tau_N}{1 + (f \tau_N)^2} = \frac{\mu_0 M_s^2 V f \tau_N}{[1 + (f \tau_N)^2] k_B T} \quad (34)$$

Cabe destacar que si la frecuencia (f) es cero, no se disipa calor, tal y como se deriva de los ciclos de histéresis según la teoría de respuesta lineal. Para frecuencias bajas ($f \tau_N \ll 1$) las pérdidas de calor aumentan con el cuadrado de la frecuencia, alcanzando un valor de saturación para frecuencias lo suficientemente altas.

3.2. Régimen ferromagnético

Tomando el modelo de SW, se puede hallar que las pérdidas energéticas de una nanopartícula en un ciclo de histéresis, en el régimen ferromagnético monodominio, dependen de H^{-5} [14] (siempre y cuando el campo aplicado sea mayor que el campo correspondiente al punto de silla, ver Figura 5). De este modo, el SLP sería:

$$SLP \propto H^{-5} f \quad (35)$$

Es decir, según el modelo de SW, lo óptimo sería, en el régimen ferromagnético monodominio, aumentar la frecuencia; respecto a la amplitud, existiría un máximo en que coincidiría con el punto de silla de la Figura 5. No obstante, en general este modelo es relativamente malo. La comparación con el experimento muestra resultados muy dispares:

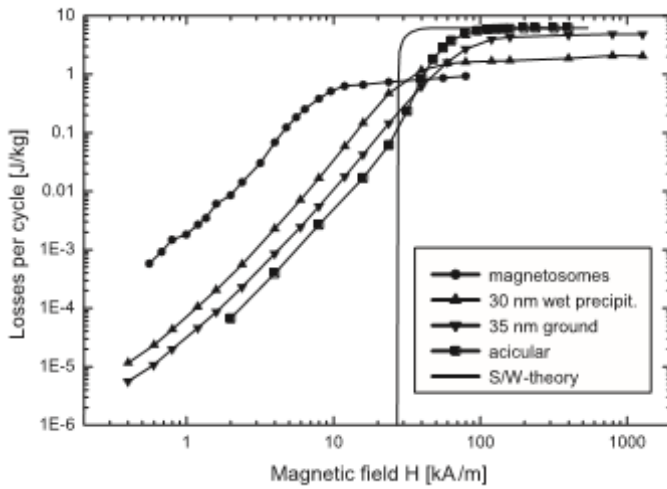


Figura 13: Dependencia de las pérdidas por histéresis con respecto a la amplitud del campo para ciclos pequeños. La línea sólida es el modelo de SW; las otras líneas corresponden a diversas nanopartículas magnéticas monodominio en el régimen ferromagnético: magnetosomas (provenientes de las bacterias), partículas obtenidas por precipitación química, partículas obtenidas por molido mecánico y partículas aciculares (lenticulares muy finas). Imagen de [14].

En general, cuando se trata de cuantificar las pérdidas energéticas en el régimen ferromagnético, hay que usar directamente el experimento. No existe por el momento un modelo que se adapte bien a los resultados experimentales, ya que habría que tener en cuenta diversos factores como la temperatura, la forma de las partículas, el elemento del cual están hechas, etc.

3.3. Pérdidas por fricción

Existe una pérdida adicional de calor que todavía no se ha tratado. Al tener en cuenta que las nanopartículas están dispersas en un medio fluido, dependiendo de la viscosidad del medio, las partículas rotarán dentro del fluido para alinearse con el campo. Suponiendo un fluido con una viscosidad definida, ν , teniendo en cuenta las fuerzas de fricción y los momentos de las fuerzas, se obtiene que por cada ciclo magnético, las pérdidas de calor vienen cuantizadas según la siguiente relación [14]:

$$SLP = \frac{2\pi\mu_0 M_R H_{m\acute{a}x} f}{\rho} \quad (36)$$

Se observa entonces que las pérdidas dependen linealmente de la amplitud del campo aplicado y de la frecuencia, es decir, son debidas a las rotaciones de los momentos dentro de las partículas y de las rotaciones de las partículas entre sí.

4. Limitaciones biomédicas

Parece claro que si lo que se busca son las mayores pérdidas energéticas, una elección adecuada de los parámetros para el tratamiento de hipertermia incluiría altas frecuencias y altas amplitudes de campos magnéticos. Sin embargo debe tenerse en consideración que las nanopartículas han de ser introducidas en seres humanos.

La aplicación de campos magnéticos alternos sobre las personas implica un calentamiento no sólo en los tejidos tumorales debido a la disipación del calor por parte de las nanopartículas magnéticas, sino también un calentamiento de los tejidos sanos debido a la aparición de corrientes parásitas. Este calor disipado es proporcional a $(HfD)^2$, con D el diámetro del circuito eléctrico generado por la aplicación del campo magnético alterno [14].

Experimentalmente, se ha hallado [23] que limitando los parámetros a: $Hf \approx 4'85 \cdot 10^8 A \cdot m^{-1} \cdot s^{-1}$ los pacientes comenzaron a mostrar signos de malestar. Sin embargo, para áreas localizadas y tumores más agresivos es posible aplicar una razón mayor.

Esta condición ($f(H) = C/H$) introduce una restricción en la optimización de los parámetros. En el caso del régimen superparamagnético, su inclusión supone una modificación de (19) de tal modo que cuando H tiende a infinito se obtiene:

$$SLP_{m\acute{a}x} = \frac{\mu_0 \pi C^2 \chi_0 \tau_N}{\rho} \quad (37)$$

Este factor da cuenta del calor máximo que puede generarse por parte de las nanopartículas antes de que sea dañino para el organismo. Depende el tiempo de Neel (28), del factor C, que debe ser menor a $4'85 \cdot 10^8 A \cdot m^{-1} \cdot s^{-1}$, a la densidad de nanopartículas y de la susceptibilidad estática χ_0 .

Un aumento del tiempo de Neel (28), radica en un aumento del calor disipado, siempre y cuando el sistema se encuentre en régimen paramagnético. Puesto que τ_N depende exponencialmente del volumen, cuanto mayor tamaño presenten las partículas, mayor será la SLP máxima. En este punto radica la gran limitación de este sistema, en el momento que la creación de una pared de dominio sea favorable energéticamente el sistema ya no se encontrará en régimen superparamagnético.

No obstante, éstas no son las únicas limitaciones biológicas. También hay que tener en cuenta, por ejemplo, la toxicidad de las partículas, su posterior eliminación, la posibilidad de recubrir las nanopartículas con un shell (estructura core-shell) que facilite su adhesión a las células tumorales, la forma de las propias células tumorales, etc.

A pesar de estas limitaciones el tratamiento de tumores por hipertermia magnética es una terapia muy prometedora, ya que se trata de una técnica selectiva: sólo aquellos tejidos en los que se encuentran las partículas magnéticas se verán afectados bajo la aplicación de un campo magnético de radiofrecuencia. En el estado actual de investigación se buscan los modelos que puedan describir el calor generado por partículas magnéticas en un campo magnético alterno y las partículas de composición y tamaño óptimo que puedan producir calor de manera más eficiente.

5. Establecimiento de procedimientos operativos estándar para la caracterización estructural y magnética de nanopartículas magnéticas

La acción COST Radiomag” [3], mencionada anteriormente, es una iniciativa reciente que tiene como objetivo mejorar la comprensión de los procesos físicos y biológicos relacionados con la interacción de los nanomateriales magnéticos con la radiación electromagnética en el rango de las microondas. La acción cuenta con la participación de científicos e ingenieros de diversos campos, y su objetivo es desarrollar metodologías y herramientas para caracterizar los nanomateriales magnéticos y evaluar su eficacia en aplicaciones terapéuticas, como la hipertermia magnética para el tratamiento del cáncer. La iniciativa busca mejorar la estandarización de las técnicas de caracterización para los nanomateriales magnéticos, a fin de garantizar la reproducibilidad y la compatibilidad de los resultados obtenidos por diferentes laboratorios de investigación en Europa y en todo el mundo.

El aumento de los requisitos en velocidad de proceso y control de calidad de nanomateriales requiere de técnicas de caracterización en tiempo real y procedimientos operativos estandarizados (SOP). La estandarización de metodologías para caracterizar parámetros relevantes, es necesaria debido a la variabilidad de resultados obtenidos en diferentes laboratorios de investigación.

Claros ejemplos de esto son las pérdidas magnéticas de las nanopartículas magnéticas, la tasa de absorción específica (SAR) o la potencia de pérdida específica (SLP). La instrumentación automatizada y la estandarización de procedimientos benefician tanto las demandas industriales como la investigación básica. Es por esto que acciones como COST RADIOMAG” muestran la importancia de la estandarización en la comparación de parámetros físicos. En particular esta se centra en los resultados obtenidos en coloides magnéticos por diferentes laboratorios de investigación.

Vale la pena señalar que las pérdidas magnéticas están fuertemente ligadas a parámetros de nanopartícula magnética que no se tienen en cuenta en las técnicas de caracterización esencial sobre las que se enfoca esta sección. El tamaño, la forma, el grado de agregación [25], anisotropía magnética, interacciones dipolares magnéticas, funcionalización, viscosidad del medio de dispersión y condiciones alternas de campo magnético (frecuencia y amplitud de campo) son algunas de ellas [19].

La estandarización y armonización de métodos de análisis para nanopartículas magnéticas se ha llevado a cabo a través de varios proyectos de la UE (NanoMag, MagNaStand y RADIOMAG) y normas ISO aprobadas [18]. Estos logros benefician la elaboración de procedimientos estándar de operación para caracterizar parámetros relevantes como las pérdidas magnéticas de nanopartícula magnética o el diseño de nanomateriales de referencia estándar para armonizar la comparación de resultados obtenidos por distintos grupos de investigación. Hasta ahora, se han realizado esfuerzos exitosos para caracterizar y armonizar los métodos de análisis para nanopartículas magnéticas suspendidas e inmovilizadas [17, 18], y se han destacado métodos esenciales para la aplicación de la hipertermia magnética. Aquí destacamos métodos esenciales seleccionados para la aplicación de MH [18,19].

Cuadro 1: Parámetros de nanopartículas magnéticas y técnicas de caracterización correspondientes. Adaptado de [17]. Ver lista de siglas al final del documento.

| Propiedades estructurales | |
|--|---|
| Tamaño de partículas, núcleos y agregados | TEM, XRD, DLS, NTA, SAXS, HRTEM, SEM, AFM, EXAFS, FMR, DCS, MALDI, NMR, TRPS, EPLS, susceptibilidad magnética |
| Morfología | TEM, HRTEM, AFM, EPLS, FMR, tomografía 3D |
| Composición química elemental | XRD, XPS, ICP-MS, ICP-OES, SEM-EDX, RMN, MFM, LEIS |
| crystalinidad | XRD, EXAFS, HRTEM, difracción de electrones, STEM |
| Defectos estructurales | HRTEM, EBSD |
| Estado químico-estado de oxidación | XAS, EELS, XPS, Mössbauer |
| Unión de ligandos, composición superficial | XPS, FTIR, RMN, SIMS, FMR, TGA, SANS |
| Propiedades coloidales | |
| Hidrodinámica y tamaño de agregados | NTA, DLS, DCS, UV-vis, SEM, TEM, Cryo-TEM |
| visualización 3D | tomografía 3D, AFM, SEM |
| cargo MNP | Potencial zeta, EPM |
| Concentración de elementos | ICP-MS, UV-vis, RMM-MEMS, PTA, DCS, TRPS |
| Propiedades magnéticas | |
| Propiedades de magnetización cuasiestática | CALAMAR, VSM, Mössbauer, MFM, FMR, XMCD, |
| Propiedades de magnetización dinámica | Susceptometría y magnetometría CA, magnetorelaxometría, espectroscopia de partículas magnéticas |
| Pérdidas magnéticas | Calorimetría AC, susceptometría AC y magnetometría |

5.1. Caracterización Estructural

La nanociencia existe gracias a técnicas de microscopía electrónica y de campo cercano como TEM. Las siglas TEM se refieren a "Transmisión Electrónica de Microscopía", una técnica de análisis de materiales a nivel microscópico, que se utiliza comúnmente para caracterizar las propiedades estructurales de las nanopartículas magnéticas utilizadas en la terapia de hipertermia. Es la más utilizada para la caracterización estructural de nanopartículas, que comprende principalmente el tamaño del núcleo de la nanopartícula magnética, distribución del tamaño del núcleo, forma, agregación, etc. Sin embargo, debido a las técnicas inherentes de preparación de muestras, a menudo es difícil conservar el estado coloidal original. En este sentido, se recomienda el uso de cryo-TEM para capturar mejor la disposición espacial de las nanopartícula magnética, proporcionando así información más precisa sobre su estado de agregación.

5.2. Propiedades coloidales

En condiciones aleatorias, las nanopartículas magnéticas (MNP) se caracterizan mediante el uso de agua pura, pero esto puede llevar a una pérdida de eficacia y/o toxicidad en la aplicación in vivo [17]. Las razones de esto incluyen la contaminación de la muestra, la agregación de nanopartículas magnéticas y las interacciones con membranas celulares o componentes sanguíneos [17]. Para una calificación adecuada, las nanopartículas deben evaluarse en condiciones que imiten el entorno in vivo, incluyendo pH, salinidad, proteínas, carbohidratos y lípidos [5,6]. De hecho, las interacciones bio-nano de las MNP vienen determinadas por el tamaño, la carga y la hidrofiliicidad/hidrofobicidad [5,6,17]. Esto implica que estas propiedades estén estrechamente relacionadas con la estabilidad del coloide principal, a través de la estabilización eléctrica, estérica y electrostérica, y la agregación de partículas en fluidos magnéticos poco estabilizados.

La dispersión de luz dinámica (DLS) es uno de los métodos más empleados para medir tamaños hidrodinámicos y distribuciones de tamaño en coloides diluidos. Se analizan fluctuaciones de la intensidad de luz dispersada a causa del movimiento browniano de las nanopartículas. Sin embargo, la polidispersidad puede ser una fuente de incertidumbre en la medición del tamaño DLS, lo que dificulta establecer la fuente de la polidispersidad y puede afectar la vida útil de la muestra y su uso posterior. La fabricación adecuada e inadecuada de nanopartículas magnéticas se ha ilustrado en la literatura mediante pruebas de frotis de sangre humana [17].

El potencial zeta (ζ) es una medida importante de la carga de nanopartículas magnéticas. No es característico de la carga superficial [17], sino que depende del pH, la fuerza iónica y la presencia de iones específicos presentes en el medio (fosfatos en tampones, carboxilatos, iones tensioactivos, etc.). El potencial zeta se puede medir mediante mediciones de electroforesis y se expresa en unidades de voltios. Los valores de potencial zeta son importantes en la hipertermia porque influyen en la capacidad de las nanopartículas magnéticas para interactuar con las células y los tejidos biológicos, lo que a su vez puede afectar su eficacia como agentes de calentamiento en la terapia de hipertermia.

Valores de ζ superiores a $|25 - 30|$ mV indican una buena estabilidad electrostática coloidal, siempre y cuando se hayan medido a baja fuerza iónica. Valores nulos se presentan en el punto isoeléctrico o en presencia de iones específicos, en general se vuelve cero a altas concentraciones de sal. Para suspensiones y geles magnéticos concentrados, se requieren métodos de dispersión más potentes como SAXS y SANS [25]. La hidrofiliicidad/hidrofobicidad del recubrimiento de nanopartículas magnéticas es otro parámetro relevante, ya que la adsorción de proteínas puede enmascarar el carácter original de la superficie de las nanopartículas magnéticas [5,6], este efecto se conoce como "corona de proteínas".

Las propiedades coloidales se refieren en todo momento al sistema de nanopartícula en conjunto con un alrededor cercano que se ve afectado por ella. Todo este estudio además debe realizarse teniendo en cuenta que el coloide no provoque daños al organismo como embolias celulares.

5.3. Susceptometría CA

La susceptometría de corriente alterna (CA) es una técnica comúnmente utilizada en la hipertermia magnética para medir la susceptibilidad magnética de las nanopartículas magnéticas (MNP). En esta técnica, se aplica un campo magnético sinusoidal de amplitud constante y frecuencia variable a la muestra de nanopartículas magnéticas a una temperatura constante. Se mide el componente en cuadratura y el componente fuera de fase de la susceptibilidad de CA en función de la frecuencia de excitación.

La calibración del sistema es esencial para obtener mediciones precisas. Para ello, se utiliza una muestra con una respuesta de frecuencia magnética dinámica conocida, como el material paramagnético Dy₂O₃ en forma de polvo [25]. Esto permite compensar cualquier error de amplitud y fase y convertir la susceptibilidad de CA medida en una susceptibilidad volumétrica, molar o de masa calibrada. La intensidad del campo de CA es generalmente lo suficientemente pequeña, cumpliendo el límite de campo bajo donde la magnetización es lineal al campo.

Numerosos grupos han utilizado de forma rutinaria ACS frente a mediciones de frecuencia para caracterizar los MNP [16]. La susceptibilidad de CA se puede utilizar para estimar el valor del poder de absorción específico (SLP), que es una medida de la eficiencia con la que las MNP convierten la energía del campo magnético en calor. Esto se hace mediante el estudio de las pérdidas magnéticas obtenidas del componente fuera de fase de la susceptibilidad de CA [16].

La medida de la susceptibilidad de la CA frente a la temperatura se utiliza en ocasiones un campo magnético sinusoidal de baja amplitud y frecuencia variable de hasta 10 kHz [16]. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo sistema de susceptometría CA que utiliza un campo magnético de inducción y puede medir a temperaturas más bajas y frecuencias de hasta varios MHz [5,6].

La calibración se realiza de manera similar al método de susceptometría CA frente a la frecuencia, utilizando una muestra con propiedades magnéticas conocidas. La medición de las propiedades magnéticas dinámicas proporciona información sobre la dinámica de la magnetización al variar la frecuencia del controlador de CA.

En un rango de temperatura específico, la respuesta se vuelve dependiente de la frecuencia y los resultados de ACS brindan información sobre las propiedades de relajación magnética del conjunto MNP [5,6]. Por lo tanto, la medición de las propiedades magnéticas dinámicas brinda información sobre la dinámica de magnetización en la muestra al variar la frecuencia del controlador de CA (diferentes escalas de tiempo).

La susceptometría CA dependiente de la temperatura se utiliza para caracterizar las nanopartículas magnéticas y determinar las propiedades de relajación magnética, las interacciones magnéticas y las temperaturas de bloqueo. Es importante cuantificar las interacciones magnéticas ya que afectan la absorción de energía y, por lo tanto, las propiedades de calentamiento por hipertermia.

5.4. Magnetización de CC

La magnetización de corriente continua (CC) en la hipertermia es una técnica utilizada para dar una primera aproximación del calor generado por un ciclo de histéresis. Si se aplican variaciones adiabáticas al campo magnético que se aplica sobre el sistema puede obtenerse un ciclo de histéresis estático. Multiplicando las pérdidas energéticas derivadas de este ciclo por una frecuencia arbitraria, se obtienen con cierto grado de aproximación las pérdidas energéticas derivadas de aplicar sobre el sistema un campo magnético de esa frecuencia dada.

En esta técnica, las nanopartículas magnéticas (MNP) son administradas en el cuerpo y luego se exponen a un campo magnético de corriente continua. Debido a que las nanopartículas son magnéticas, tienden a alinearse con el campo magnético aplicado (reduciendo su energía magnética), esto genera calor que puede utilizarse para destruir las células cancerosas.

La cantidad de calor generado depende de la cantidad de nanopartículas magnéticas administradas y la fuerza del campo magnético aplicado. Además, la distribución de las nanopartículas magnéticas en el tumor es importante para maximizar la eficacia del tratamiento.

En la magnetometría de corriente continua (CC), el momento magnético de una muestra se mide en función del campo magnético aplicado y de la temperatura. Las mediciones de DCM (Calentamiento Magnético Controlado) generalmente se basan en técnicas SQUID, magnetómetros de muestras vibrantes (VSM) o magnetómetros de gradiente alterno (AGM). Los campos magnéticos máximos en el método DCM deben ser lo suficientemente grandes como para saturar la magnetización de la muestra para determinar la magnetización de saturación intrínseca. Los magnetómetros DCM se calibran contra una muestra magnética con magnetización de saturación conocida.

El parámetro básico de una magnetización vs campo es la magnetización de saturación intrínseca, donde el momento magnético medido se normaliza a la masa o volumen del material magnético bajo investigación. Asimismo pueden determinarse la remanencia y la coercitividad del ciclo de histéresis. Por otra parte, la energía absorbida por el sistema de nanopartículas en equilibrio se puede obtener calculando el área encerrada bajo el ciclo de histéresis. Las mediciones de magnetización de CC constituyen una técnica básica de caracterización magnética que ha sido utilizada de forma rutinaria por numerosos grupos para caracterizar los sistemas de nanopartículas.

5.5. Calorimetría CA

La calorimetría es la técnica más empleada para cuantificar las pérdidas magnéticas en suspensiones de nanopartículas magnéticas sujetas a un campo de corriente alterna. El procedimiento se basa en medir la tasa de aumento de la temperatura inicial inmediatamente después de aplicar el campo AC. Este método experimental ha sido ampliamente empleado y ha contribuido a comprender la influencia de parámetros intrínsecos (estructurales, coloidales, magnéticos) o extrínsecos (campo de CA) en los valores de SLP e ILP [20,2]. Las mediciones calorimétricas generalmente se realizan en condiciones no adiabáticas, ya que rara vez se alcanzan las adiabáticas. Dichos sistemas no adiabáticos requieren un análisis de datos particular para eliminar artefactos de diferentes fuentes de error.

5.6. Magnetometría CA

La magnetometría de CA cuantifica el área encerrada de los ciclos de histéresis magnética de CA para determinar los valores de SLP (\approx área bajo los ciclos \times frecuencia de campo). La aplicación de esta técnica para medir coloides magnéticos es reciente, y la mayoría de los resultados obtenidos se han realizado con equipos caseros debido a que los equivalentes comerciales son muy escasos.

La magnetometría CA tiene la ventaja de que el cálculo de los valores de SLP no está influenciado por los parámetros o condiciones térmicas, lo que permite cuantificar las pérdidas magnéticas cuando las nanopartículas magnéticas se encuentran dentro de matrices biológicas, como células o tejidos. El análisis de los ciclos de histéresis bajo campos de CA puede arrojar luz sobre el efecto del tamaño de las partículas, la forma, la agregación, la anisotropía, la viscosidad y la amplitud y frecuencia del campo en las pérdidas magnéticas. Sin embargo, también se necesitan procedimientos estándar de operación dedicados para esta técnica.

En resumen, la existencia de procedimientos estándar de operación e instrumentación automatizada para cuantificar parámetros fisicoquímicos relevantes para la hipertermia magnética garantizará la confiabilidad y reproducibilidad de los valores obtenidos, lo cual es obligatorio para garantizar una traducción confiable de hipertermia magnética a las clínicas.

6. Protocolos de síntesis escalables

Existen varios protocolos de síntesis para producir nanopartículas magnéticas de ferrita uniformes con propiedades superiores a los productos actualmente aprobados. Estas nanopartículas tienen el potencial de mejorar la eficiencia de la hipertermia al lograr temperaturas más altas con concentraciones más bajas de nanopartículas y campos magnéticos más suaves. Sin embargo, la producción a gran escala de estas nanopartículas con propiedades mejoradas se enfrenta a desafíos como el bajo rendimiento y la reproducibilidad limitada debido al control y documentación deficientes de las condiciones de síntesis. Estos obstáculos deben abordarse para que un producto sintético alcance la madurez del mercado.

La comprensión de los mecanismos y la cinética de formación de las nanopartículas es crucial para desarrollar síntesis reproducibles y escalables. Los procesos continuos han ganado interés debido a su capacidad para proporcionar ventajas sobre los procesos por lotes en términos de reproducibilidad y escalabilidad.

El paso final de la funcionalización de las nanopartículas es una tarea difícil que requiere atención especial para lograr una producción escalable. El recubrimiento y el número de sitios de superficie activa son cruciales para la dispersión y estabilidad de las nanopartículas, así como para las interacciones magnéticas y propiedades de calentamiento.

La síntesis en medios acuosos presenta desafíos en la producción de nanopartículas grandes (20 nm). Recientemente se ha comenzado a aplicar la técnica conocida como precipitación oxidativa, gracias a la que se ha logrado sintetizar partículas más grandes, adecuadas para la hipertermia, a gran escala.

Un parámetro que merece especial atención es la velocidad de calentamiento, el inconveniente es que puede variar con el procedimiento experimental. Por lo tanto, los perfiles de temperatura de los medios de reacción deben documentarse cuidadosamente; informar los ajustes del calentador no es suficiente. Teniendo en cuenta la producción escalable, se requieren fuentes de calor eficientes para facilitar perfiles de temperatura homogéneos (aquí, el sistema de mezcla juega un papel importante) y tasas de calentamiento suficientes. El calentamiento a través de la radiación de microondas es una alternativa prometedora a los calentadores clásicos y se demostró que permite escalar la producción hasta 1 kg.

La reproducibilidad se mejora mediante la elaboración de informes detallados de métodos y procedimientos, incluyendo la documentación de reactivos y protocolos de caracterización. El uso de normas ISO y el uso de diferentes técnicas de caracterización son importantes para obtener resultados fiables y comparables.

En resumen, necesitan abordarse desafíos como el control de la síntesis, la funcionalización efectiva y la mejora de la reproducibilidad para lograr una producción escalable de nanopartículas magnéticas para la hipertermia magnética. La comprensión de los mecanismos de formación y la estandarización de los procedimientos son fundamentales en este proceso.

Una opción interesante para producir nanopartículas magnéticas a mayor escala es la síntesis continua a temperaturas bajas y altas (Figura 14). Ambos procesos se pueden automatizar a escala de laboratorio, pero hasta el momento ninguno de ellos se ha pasado a escala de planta piloto industrial.

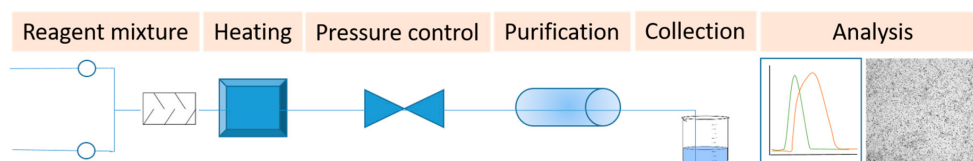


Figura 14: Representación esquemática de una configuración de flujo continuo para la producción a gran escala de nanopartículas magnéticas.

Los cambios en el proceso de fabricación pueden cambiar significativamente las propiedades de las partículas, como el tamaño, la forma y la pureza. Por lo tanto, se deben elegir rutas robustas de producción de nanopartículas. Es importante seleccionar aquellos solventes de mayor estabilidad química para evitar su degradación.

Además es indispensable disponer de un proceso robusto y reproducible para sustentar la producción a gran escala. Suponiendo que una estimación conservadora, el 0,05 % de la población mundial (8000 millones) sufriría de cáncer que puede tratarse mediante hipertermia magnética, y suponiendo además, que cada paciente necesitará seis ciclos de tratamiento al año, requiriendo cada vez 0,3 g de nanopartículas magnéticas, la demanda mundial sería de 144 toneladas al año [24].

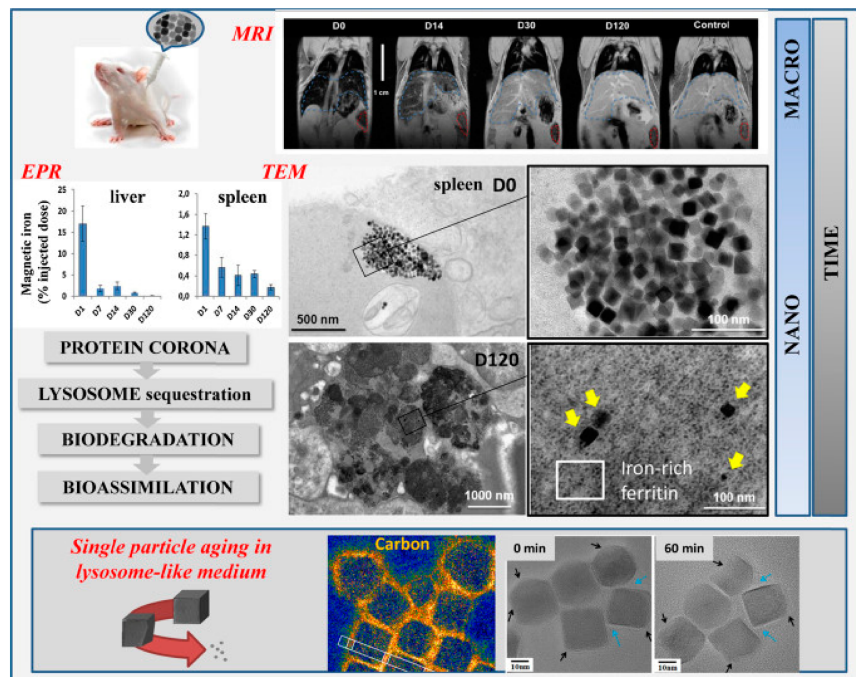
7. Estabilidad a largo plazo y biodistribución de nanocalentadores en humanos

Una cuestión clave en el uso de nanopartículas magnéticas para la terapia de hipertermia magnética es su biodistribución, biotransformación y destino a largo plazo en el cuerpo. Una primera preocupación es definir la ventana de tiempo de eficacia de la hipertermia magnética, es decir, durante cuánto tiempo las partículas mantendrán sus propiedades magnéticas y podrán calentarse. El reto clínico posterior es definir el número y el tiempo de aplicaciones de campos magnéticos que serán útiles para afectar el tumor.

Los estudios in vivo en ratones revelaron que los IONP inyectados por vía intravenosa pierden sus propiedades magnéticas una vez que se acumulan en el hígado y el bazo meses después de la inyección[24]. Debido a esto, el reto fundamental fue desarrollar métodos de nanometrología para cuantificar las propiedades magnéticas de las nanopartículas en los órganos a lo largo del tiempo después de su administración. Sorprendentemente, la primera prueba no ambigua de que los IONP se desintegran localmente dentro de los lisosomas in vivo se proporcionó utilizando nanopartículas de oro recubiertas de óxido de hierro. Se demostró que la capa cristalina de óxido de hierro desaparecía alrededor del núcleo de oro dentro de los lisosomas de las células del bazo y el hígado. Curiosamente, la cinética de degradación depende de la capa inicial de nanopartículas, la forma, el tamaño y la dosis inyectada.

Generalmente los materiales que se utilizan son óxidos de hierro y ferritina, con tamaños que nunca exceden los 100 nm para el eje largo. Los nanocubos de óxido de hierro, por ejemplo, se erosionan primero a partir de las esquinas del cubo, donde la capa de polímero es menos densa (Figura 15).

Figura 15: Seguimiento multiescala de nanocubos de óxido de hierro a lo largo del tiempo usando imágenes de resonancia magnética (IRM) in vivo en ratones, cuantificación de resonancia paramagnética de electrones (EPR) ex vivo en órganos, observaciones TEM de distribución intracelular y biotransformaciones morfológicas. Imagen sacada de [25]



Aunque los estudios in vivo han sido instructivos para revelar el destino a largo plazo de las partículas magnéticas, aún es difícil implementar métodos para monitorear cuantitativamente su integridad estructural in situ.

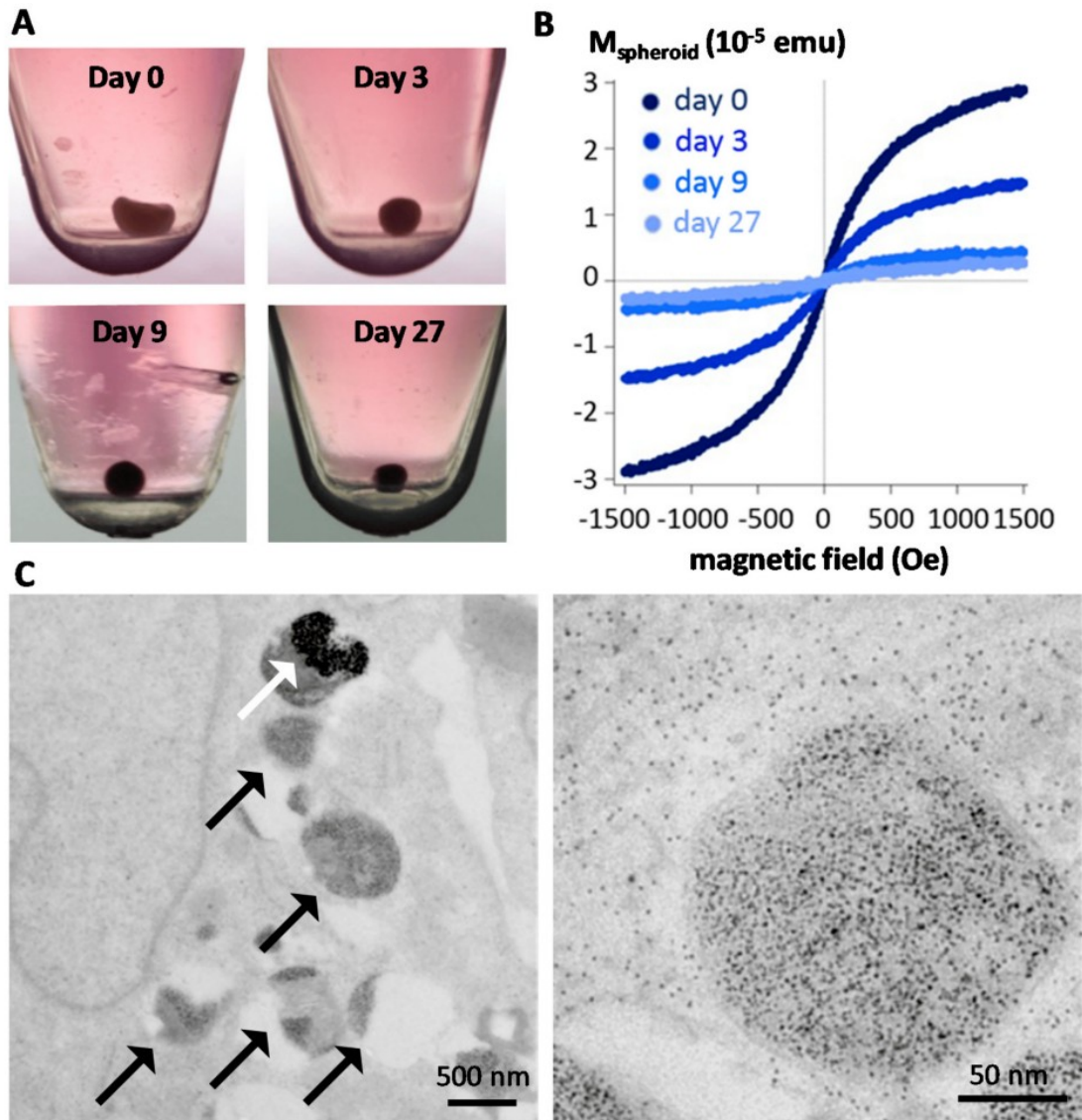


Figura 16: Biodegradación intracelular de nanopartículas magnéticas monitoreada dentro de esferoides celulares como modelo de tejido. (A) Los esferoides se forman a partir de 200 000 células madre, que se reagrupan espontáneamente en un agregado esférico cohesivo que se puede mantener en cultivo durante un mes sin experimentar mortalidad celular ni necrosis tisular. (B) La magnetometría se puede realizar a nivel de un solo esferoide, evidenciando una degradación masiva de las nanopartículas en unos pocos días después de la internalización. (C) Imágenes TEM un mes después de la internalización de nanopartículas, que demuestran que solo quedan unas pocas nanopartículas intactas dentro de los endosomas (flecha blanca), mientras que tanto los endosomas como el citoplasma están llenos de la proteína ferritina (flechas negras) que contiene el hierro liberado por la degradación, con un diámetro de 5 –7 nm como se ve en la imagen de primer plano a la derecha. Reproducido con autorización de [25]

Un enfoque emergente es el uso de células esféricas, que se presenta como un sistema cerrado que les permite mantenerse en cultivo durante mucho tiempo (figura 16 A). La figura 16 B muestra las curvas típicas de magnetización del esferoide en diferentes períodos de tiempo, hasta un mes, lo que evidencia una degradación masiva de las nanopartículas dentro del esferoide a lo largo del tiempo. Esto se confirma mediante la observación con microscopía electrónica (figura 16 C), casi ninguna nanopartícula permanece intacta durante largos períodos de tiempo.

Desafortunadamente, esta degradación se traduce en una pérdida de generación de calor a nivel esferoide tras la aplicación de hipertermia magnética, lo que plantea un problema para la aplicación de hipertermia magnética secuencial en la terapia. Para combatir la alta degradación han surgido diversas estrategias. Entre las mas efectivas se encuentran: proteger el núcleo magnético con una capa de oro inerte o con un revestimiento de polímero.

8. Rutas reguladoras para la aprobación clínica y estado comercial

La aprobación clínica y comercial de nanopartículas magnéticas es la base del desarrollo clínico de la hipertermia. Si bien durante el último par de décadas, las investigaciones se han centrado en optimizar nanopartículas novedosas, hasta la fecha se han aprobado muy pocas formulaciones y solo una para la hipertermia (Tabla 2).

Cuadro 2: IONP clínicamente aprobados disponibles comercialmente.

| Nombre (Genérico) | Fabricante | Indicación aprobada | Fecha de aprobación | Clasificación reglamentaria |
|------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|---|
| Feraheme® (ferumoxitol) | Productos farmacéuticos AMAG | Anemia ferropénica en la enfermedad renal crónica | 2009 (FDA) | Droga |
| Resovist® (ferucarbotrán) | FUJIFILM RI Farmacéutica | Agente de imágenes de resonancia magnética para el hígado | 2002 (PMDA) b | Droga |
| Nanotherm® | fuerzamagnética | Tratamiento hipertérmico del glioblastoma | 2010 (marca CE) | Dispositivo (clase III) |
| Magtrace® c | Endomag | Biopsia de ganglio linfático centinela para la estadificación del cáncer | 2011 (marca CE) 2018 (FDA) | Dispositivo (clase III) Producto combinado (clase III) |

Cabe señalar que no existe una barrera reguladora intrínseca para la aprobación de nanopartículas magnéticas para uso clínico. Sin embargo, incluso para las nanopartículas magnéticas que se fabricaron con éxito en el laboratorio y mostraron un rendimiento prometedor en estudios in vitro y con animales pequeños, la ruta desde la investigación hasta la aprobación reguladora y la comercialización es compleja. Sin duda, todo esto es una barrera importante para la traducción clínica de la hipertermia.

A continuación tratan de discutirse los aspectos generales que deben tenerse en cuenta para la aprobación clínica y el estado comercial de las nanopartículas.

8.1. Etapa preclínica

Esta primera fase, se resume en la estandarización de fabricación y calidad. El enfoque principal se ha centrado en la distribución del tamaño, el rendimiento magnético o las propiedades del recubrimiento. (Cuadro 3).

Cuadro 3: Selección de nanopartículas magnéticas de grado de investigación disponibles comercialmente.

| Fabricante | Nombres | Etapa de desarrollo |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Chemicell GmbH | fluidMAG y nano-screenMAG | Investigación |
| Diagnóstico creativo | Varios códigos de productos | Investigación |
| Biosistemas de imagen | PrecisiónMRX® - | Investigación |
| Investigación de líquidos | HiperMAG™ | Investigación |
| Visión magnética | VivoTrax™, VivoTrax Plus™ | estéril preclínica |
| micromod Partikeltechnologie GmbH | nanomag®, Perimag®, Synomag® y otros | Fabricación GMP disponible |
| Nanopartz | Varios códigos de productos | Fabricación GMP disponible |
| nanoPET Farmacéutica | FeraSpin™ | estéril preclínica |
| nanotérmicos | HyperMAG® - | Investigación |
| NNCrystal | Varios códigos de productos | Investigación |
| NVIGEN | MaxVigen™ | Investigación |
| Nanotecnología del océano | Varios códigos de productos | Investigación |
| Circuitos Resonantes | RCL-01 | estéril preclínica |
| SPL médico | Ferrotrán | Sometido a ensayos clínicos en humanos |

8.2. Etapa clínica

Cada autoridad sanitaria tiene diferentes conjuntos de requisitos para la aprobación regulatoria, pero los elementos básicos son similares: para lograr la aprobación para vender un producto de partículas magnéticas de hipertermia, el fabricante debe demostrar que el producto es seguro de usar, funciona de manera efectiva como tratamiento en su indicación clínica elegida, y se fabrica bajo un sistema de calidad adecuado para garantizar una calidad constante del producto [25].

A los dispositivos se les asigna una clase (I, II o III) según el nivel de riesgo del producto, que, a su vez, determina el alcance del desarrollo. La vía para un dispositivo de menor riesgo probablemente sea más corta que la vía típica de un fármaco. Los productos de dispositivos de nanopartículas de hipertermia se clasifican como clase III en Europa según las regulaciones de dispositivos médicos (MDR) ya que contienen materiales a nanoescala [25].

8.3. Nanotoxicidad de nanopartículas para hipertermia magnética

El uso cada vez mayor de la hipertermia magnética en entornos (pre)clínicos garantiza una comprensión adecuada y una evaluación cuidadosa de cómo los nanomateriales diseñados serían más adecuados. Esto se refiere tanto a la eficacia de la conversión térmica, con la máxima generación de calor para un número mínimo de nanopartículas, como a la ausencia total de toxicidad potencial en las células sanas del paciente. En general, se cree que los IONP son bastante seguros, hasta concentraciones de hierro de 5 mM [25].

Si bien esta degradación da como resultado un bioprocesamiento adecuado de las nanopartículas, afectará las propiedades magnéticas de las nanopartículas a largo plazo. A corto plazo, la cinética de esta degradación debe controlarse cuidadosamente, ya que la disolución rápida está relacionada con concentraciones excesivas de iones férricos presentes localmente que pueden superar los umbrales tóxicos. El control cuidadoso de la cinética de degradación mediante el ajuste de las propiedades de las nanopartículas, como el recubrimiento de la superficie, puede desempeñar un papel clave en la determinación de la tolerancia del cuerpo a dichas nanopartículas.

La toxicidad de las nanopartículas por sí solas es importante, pero su efecto también debe evaluarse tras la aplicación de hipertermia. Es probable que el recubrimiento de la superficie de las nanopartículas haya cambiado debido al calor generado, y esto puede afectar el comportamiento de las nanopartículas (biodistribución y toxicidad) de manera bastante drástica.

9. Medición y monitoreo de temperatura

Además de su aplicación general para el calentamiento sin contacto controlado a distancia, las nanopartículas magnéticas brindan una excelente oportunidad para la nano-actuación. Esta operación implica la generación de gradientes de temperatura en el nano-objeto con respecto a su entorno, que solo pueden ser determinados por termómetros con una resolución espacial también a escala nanométrica [18]. Unir la termometría y el calentamiento a nanoescala también puede ser particularmente interesante para el desarrollo de una terapia de hipertermia no invasiva de alto rendimiento basada en el calentamiento local intracelular para provocar la apoptosis celular, sin necesidad de un calentamiento masivo general de todo el tumor.

Esta hipótesis surge de los inconvenientes de la estrategia actual de calentamiento general del tumor y una inyección masiva de nanopartículas magnéticas directamente en el tumor. Si las NP tuvieran la capacidad de penetrar selectivamente la membrana de las células cancerígenas, el calor generado por estos NPs puede ser usado para inducir daño local en estos orgánulos originando apoptosis celular sin necesidad de aumentar la temperatura de toda la célula y por lo tanto reduciendo sustancialmente la cantidad de nanopartículas magnéticas necesarias para matar las células.

Probablemente un termómetro molecular luminiscente es la mejor opción para la termometría de alta resolución sin contacto. Las nanopartículas cambian sus propiedades de emisión (lo que nuestros ojos perciben como color) a medida que cambia la temperatura, lo que permite medirla mediante el análisis del “color” del material. [26]

La solución ideal es incorporar en una única nanopartícula magnética una sonda termométrica que proporcione información instantánea de la temperatura absoluta local del nanopartícula magnética durante la aplicación del campo magnético alterno. Hay dos formas posibles: decorar la superficie del nanopartícula magnética con termómetros moleculares o recubrirla con una capa termométrica sólida. El segundo caso ofrecería una mejor estabilidad química frente al complejo entorno intracelular, pero aún se encuentra en la etapa de encontrar un recubrimiento termométrico inorgánico adecuado para las nanopartículas magnéticas.

Experimentos intracelulares realizados en el Instituto de Magnetismo aplicado [25] que utilizan nanosondas han arrojado resultados bastante prometedores en imágenes de temperatura 2D de células que contienen nanopartículas magnéticas durante el tratamiento de hipertermia (Siguiente Figura).

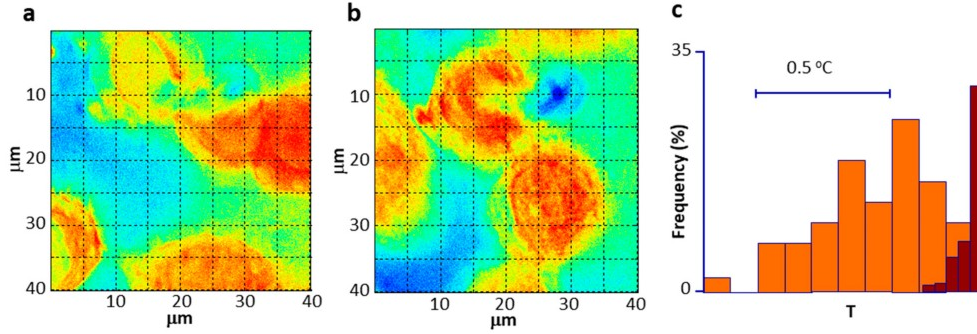


Figura 17: Imágenes térmicas de nanopartículas magnéticas internalizadas en las células, (a), antes, y (b), durante la irradiación con un campo magnético AC; (c), cambio de temperatura promedio tras la aplicación de un campo magnético de CA.

Podemos esperar razonablemente que en unos pocos años dispongamos de varios tipos de nanopartículas magnéticas que incorporan sondas de temperatura local, tanto de naturaleza molecular como sólida, que pueden proporcionar datos fiables sobre el gradiente de temperatura local generado por nanopartículas magnéticas expuestas a campos magnéticos alternos que puedan ser utilizado para el desarrollo de tratamientos de hipertermia magnética avanzada menos invasivos, más eficientes y más selectivos.

10. Planificación del tratamiento y dosimetría

El flujo de trabajo típico de una herramienta de planificación del tratamiento de hipertermia (HTP) comienza con un modelo 3D de la región de interés que se construye a partir de tomografías computarizadas (TC) o resonancias magnéticas de los pacientes; luego, los campos electromagnéticos, la SAR (tasa de absorción específica) y las distribuciones de temperatura se calculan resolviendo las ecuaciones de Maxwell y biocalor, respectivamente, bajo las condiciones de contorno apropiadas.

Se define la tasa de absorción específica (SAR) tal que:

$$SAR = \frac{C_p(H_2O)m_{tot}}{m_{MNP}} \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (38)$$

Medida en vatios por gramo de NPs (W/g). Donde a su vez se define $C_p(H_2O)$ como el calor específico del disolvente, en este caso agua; m_{MNP} la masa de las nanopartículas presentes en la solución, m_{tot} la masa de la muestra que se evalúa y el cociente $\Delta T/\Delta t$ como la variación temporal de la diferencia de temperatura de la muestra con la que presentaría un mismo volumen de agua.

Desafortunadamente, modelar la hipertermia magnética dentro de este contexto aún resulta difícil principalmente debido a un desafío importante: acoplar las diferentes escalas de tamaño, donde se originan los fenómenos magnéticos y de calentamiento relevantes, involucrados en los múltiples fenómenos físicos que convergen en esta terapia, a saber, la dinámica de fluidos, el intercambio de calor y la interacción electromagnética [2].

El principal beneficio del HTP es que todos los casos pueden ser estudiados previamente, incluso aquellos que cumplen alguno de los criterios de exclusión, evaluando así su riesgo y descartando finalmente su idoneidad para el tratamiento. Uno de los criterios de exclusión para los posibles participantes es que no se permiten pacientes con implantes, lo que puede representar una proporción de hasta el 60% de la cohorte inicial. La razón de esto es que los implantes parcial o totalmente metálicos pueden sufrir un calentamiento notable durante la terapia al ser expuestos al campo magnético necesario para excitar las nanopartículas magnéticas (Figura 18)

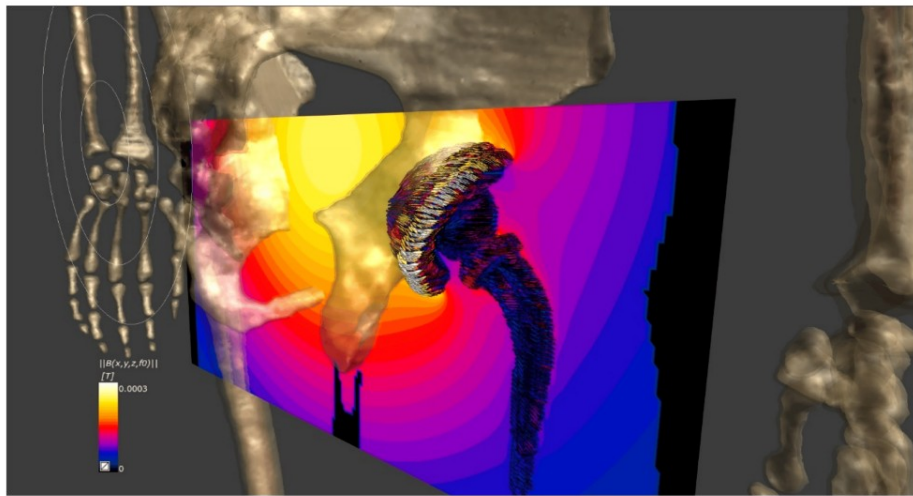


Figura 18: Patrones de campo y temperatura calculados en y alrededor del implante de cadera de un posible paciente de hipertermia magnética para tratar un tumor de próstata. Imagen sacada de [25]

Grandes mejoras futuras en la planificación del tratamiento de la hipertermia magnética están en camino, de la mano de técnicas de diagnóstico emergentes específicas nanohabilitadas, como es el caso de las imágenes de partículas magnéticas (MPI). Este último añade en concreto lo que falta actualmente en la planificación del tratamiento de la hipertermia magnética, es decir, la cuantificación precisa y la localización espacial de las nanopartículas en el interior del organismo en función de la vía de administración y de las propiedades físicas de los tejidos implicados [18]. Esta técnica brinda además la posibilidad de un seguimiento en tiempo real del destino post-inyección de las nanopartículas es crucial para corregir las condiciones iniciales para simular sesiones de tratamiento posteriores.

11. Mayor evolución hacia la teranóstica: combinación de hipertermia magnética y MPI

Las siglas MPI hacen referencia a una tecnología de imagen emergente, similar a la medicina nuclear, que cuantifica directamente la concentración de nanopartículas magnéticas en el tejido. Se basa en un trazador que genera imágenes de contraste positivo. La señal se detecta directamente a partir de los trazadores y al no sufrir atenuación fistular es muy ventajosa.

La física que subyace a la generación de señales y la formación de imágenes se puede entender utilizando la física clásica. Un sistema MPI produce un fuerte gradiente de campo magnético que contiene una región libre de campo (FFR), donde el campo magnético es aproximadamente cero (figura 19a).

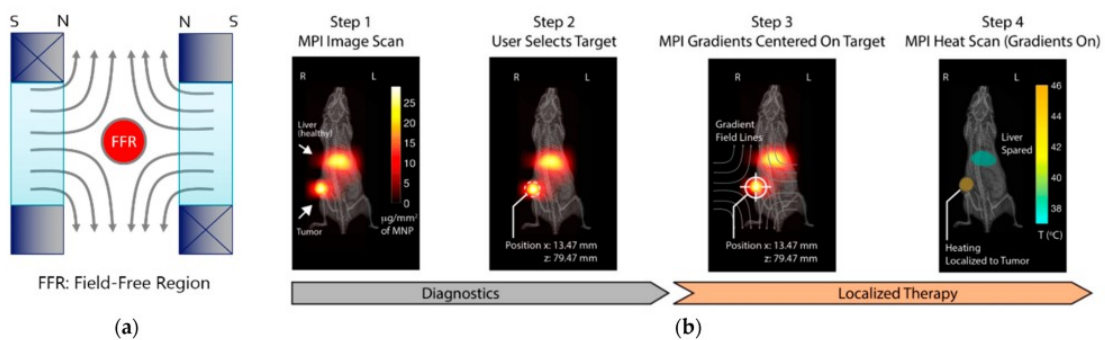


Figura 19: (a) MPI utiliza un campo de selección para localizar la señal de nanopartículas. Las líneas de campo magnético divergentes producen una FFR única en el centro. Al variar el campo magnético aplicado, la FFR se puede trasladar a través de la muestra; (b) flujo de trabajo de una terapia de hipertermia magnética localizada dirigida por MPI para tumores sólidos. Después de la administración del marcador, se realizó MPI para identificar la ubicación y el tamaño del tumor y para identificar la captación del marcador en tejido sano como el hígado. La dosis objetivo medida y las áreas de riesgo fuera del objetivo se utilizan luego para optimizar la planificación del tratamiento de hipertermia magnética. Se pueden realizar exploraciones de seguimiento para evaluar la respuesta a la terapia a lo largo del tiempo. Reimpreso (adaptado) con permiso de [25]

Las nanopartículas magnéticas en la región sin campo no están saturadas magnéticamente y producen una señal en una bobina receptora. Por el contrario, las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) saturadas fuera de la zona libre de campo no producen ninguna señal. Publicado por primera vez en 2005 [25], el campo ha crecido rápidamente y ahora hay sistemas MPI preclínicos disponibles comercialmente, y se están desarrollando sistemas MPI a escala clínica.

12. Conclusiones

Como se discutió anteriormente, la hipertermia magnética ofrece un potencial considerable para numerosas aplicaciones biomédicas, especialmente en el tratamiento clínico del cáncer. La hipertermia magnética se basa en la adherencia de nanopartículas magnéticas sobre las células malignas, seguida de la aplicación de campos de alternos, lo que provoca el calentamiento local del tejido. La destrucción de las células cancerígenas se produce directamente o mediante la potenciación de los efectos citotóxicos de la radioterapia o la quimioterapia. La combinación de ambos tratamientos potencia la necrosis del tumor, además de reducir los efectos adversos propios de un tratamiento convencional.

La hipertermia magnética se puede realizar en cualquier parte del cuerpo ya que los campos de CA penetran en el tejido sin atenuación. Los ensayos clínicos en humanos han demostrado los beneficios de la hipertermia magnética para el cáncer de próstata [2]; y, los beneficios de supervivencia general con radioterapia recurrente. Resultados tan prometedores dieron como resultado la aprobación reguladora europea en 2010 [5]. A pesar de su eficacia demostrada, las implementaciones actuales de hipertermia magnética están limitadas por la acumulación de nanopartículas magnéticas lejos de la lesión de interés, la incapacidad de visualizar su distribución durante el tratamiento y la capacidad limitada para controlar la temperatura del tejido. Estas limitaciones dan como resultado un control deficiente del calor generado, un efecto terapéutico reducido y un daño colateral aumentado.

Se pueden realizar mejoras adicionales en la precisión del tratamiento combinando MPI e hipertermia magnética localizada para un flujo de trabajo teranóstico completo que combina imágenes, prescripción de tratamiento y aplicación de terapia (Figura 10b) . El factor de enlace importante entre las dos tecnologías es la disponibilidad de nanopartículas magnéticas que son visibles en MPI y capaces de calentarse mediante hipertermia magnética. Además de la biodistribución de nanopartículas, la señal de MPI contiene información sobre el microambiente de MNP y un MPI combinado, y la hipertermia magnética puede permitir la medición no invasiva de la temperatura durante el calentamiento. La medición precisa de la temperatura es particularmente importante para evitar el tratamiento excesivo o insuficiente de los tumores, ya sea que el tejido se esté calentando hasta la apoptosis o como una terapia adyuvante inmunoestimulante.

La combinación de MPI, hipertermia magnética e hipertermia magnética localizada abre nuevas direcciones tanto para la investigación como para el tratamiento clínico. En la investigación, son posibles nuevas aplicaciones, como una nueva nanoterapia activada por hipertermia magnética capaz de la liberación localizada de fármacos o la expresión de promotores genéticos sensibles al calor. En última instancia, como la MPI y la hipertermia magnética localizada se traducen clínicamente, podemos esperar un flujo de trabajo similar al de la radioterapia guiada por rayos X/TC.

Referencias

- [1] P. K. Sneed, P.R. Stauffer, M. W. McDermott et al., Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 40 (1998) 287.
- [2] “Nanomedicine Upscaling for Early Clinical Phases of Multimodal Cancer Therapy”. This NoCanTher Project Has Received Funding from the European Union’s Horizon 2020 Research and Innovation Programme under Grant Agreement No 685795. Available online: <https://cordis.europa.eu/project/id/685795> (consultado en Marzo de 2023).
- [3] Multifunctional Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia and Indirect Radiation Therapy (RADIOMAG). Available online: www.cost-radiomag.eu/ (consultado en Marzo de 2023).
- [4] Richardson, J.J.; Caruso, F. Nanomedicine toward 2040. *Nano Lett.* 2020, 20, 1481–1482. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c00545> (consultado en Marzo de 2023)
- [5] European Nanomedicine Characterization Lab. Available online: <http://www.euncl.eu/> (consultado en Marzo de 2023).
- [6] Nanotechnology Characterization Laboratory. Available online: <https://ncl.cancer.gov/> (consultado en Marzo de 2023).
- [7] He, H.; Liu, L.; Morin, E.E.; Liu, M.; Schwendeman, A. Survey of Clinical Translation of Cancer Nanomedicines-Lessons Learned from Successes and Failures. *Accounts Chem Res.* 2019, 52, 2445–2461.
- [8] Eifler, A.C.; Thaxton, S.C. Nanoparticle Therapeutics: FDA Approval, Clinical Trials, Regulatory Pathways, and Case Study. *Methods Mol. Biol. (Clifton N. J.)* 2011, 325–338.
- [9] Service, R.U.S. Cancer institute cancels nanotech research centers. *Science* 2019.
- [10] Park, K. The beginning of the end of the nanomedicine hype. *J. Control. Release* 2019, 305, 221–222.
- [11] A. Aharoni, Thermal agitation of single domain particles, *Phys. Rev. A* 132 (1964), 440-447.
- [12] Lammers, T., Ferrari, M. (2020). The success of nanomedicine. *Nano Today*, 31, 100853.
- [13] Kapoor, V., Kaushik, D. (2013). A comparative study of regulatory prospects for drug-device combination products in major pharmaceutical jurisdictions. *J. Generic Med. Business J. Generic Med. Sector*, 10, 86–96.
- [14] R. Hergt, R. Hiergeist, I. Hilger, W. A. Kaiser, Y. Lapatnikov, S. Margel, U. Richter, Maghemite nanoparticles with very high AC-losses for application in RF-magnetic hyperthermia *J. Magn. Mater.* 270, 345–57 (2004).
- [15] C. Tannous y J. Gieratowski, The Stoner-Wohlfarth model of ferromagnetism, *Eur. J. Phys.* 29 (2008) 475-487.
- [16] Landau y Lifshitz, *Electrodynamics of Continuous Media*, pág. 195. Pergamon, 1975.
- [17] Wells, J., Ortega, D., Steinhoff, U., Dutz, S., Garaio, E., Sandré, O., Natividad, E., Cruz, M.M., Brero, F., Southern, P., et al. (Submitted). Challenges and Recommendations for Magnetic Hyperthermia Characterization Measurements. *Int. J. Hyperth.*

- [18] Mourdikoudis, S., Pallares, R.M., Thanh, N.T.K. (2018). Characterization techniques for nanoparticles: Comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale*, 10, 12871–12934.
- [19] Wells, J., Kazakova, O., Posth, O., Steinhoff, U., Petronis, S., Bogart, L.K., Southern, P., Pankhurst, Q., Johansson, C. (2017). Standardisation of magnetic nanoparticles in liquid suspension. *J. Phys. D*, 50.
- [20] Jonasson, C., Schaller, V., Zeng, L.J., Olsson, E., Frandsen, C., Castro, A., Nilsson, L., Bogart, L.K., Southern, P., Pankhurst, Q.A., et al. (2019). Modelling the effect of different core sizes and magnetic interactions inside magnetic nanoparticles on hyperthermia performance. *J. Magn. Magn. Mater.*, 477, 198–202.
- [21] Martinez-Boubeta, C., Simeonidis, K., Makridis, A., Angelakeris, M., Iglesias, O., Guardia, P., Cabot, A., Yedra, L., Estrade, S., Peiro, F., et al. (2013). Learning from Nature to Improve the Heat Generation of Iron-Oxide Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Applications. *Sci Rep.*, 3, 8.
- [22] J. Carrey, B. Mehdaoui, M. Respaud, Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic singledomain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization, *J. Appl. Phys.* 109, 083921 (2011).
- [23] L. A. Brezovich, Medical Physics Monograph, vol. 16 pág. 82 (1988).
- [24] Thiesen, B.; Jordan, A. Aplicaciones clínicas de nanopartículas magnéticas para la hipertermia. En t. *J. Hyperth.* 2008 , 24 , 467–474.
- [25] Rubia-Rodríguez, I.; Santana-Otero, A.; Spassov, S.; Tombácz, E.; Johansson, C.; De La Presa, P.; Teran, F.J.; Morales, M.d.P.; Veintemillas-Verdaguer, S.; Thanh, N.T.K.; Besenhard, M.O.; Wilhelm, C.; Gazeau, F.; Harmer, Q.; Mayes, E.; Manshian, B.B.; Soenen, S.J.; Gu, Y.; Millán, Á.; Efthimiadou, E.K.; Gaudet, J.; Goodwill, P.; Mansfield, J.; Steinhoff, U.; Wells, J.; Wiekhorst, F.; Ortega, D. Whither Magnetic Hyperthermia? A Tentative Roadmap. *Materials* 2021, 14, 706. <https://doi.org/10.3390/ma14040706>
- [26] <https://www.csic.es/sites/default/files/folleto-dt-003.pdf> (consultado el 7 de Junio de 2023)

Cuadro 4: Abreviaturas

| | |
|----------|---|
| AFM | Atomic force microscopy |
| AGM | Alternating gradient magnetometry |
| Cryo-TEM | Cryogenic transmission electron microscopy |
| DCS | Differential centrifugal sedimentation |
| DLS | Dynamic light scattering |
| EBSD | Electron backscatter diffraction |
| EDX | Energy dispersive X-ray spectroscopy |
| EELS | Electron energy loss spectroscopy |
| EXAFS | Extended X-Ray absorption fine structure |
| EPM | Electrophoretic mobility |
| EPLS | Elliptically polarized light scattering |
| FMR | Ferromagnetic resonance |
| FTIR | Fourier Transform Infrared Spectroscopy |
| HRTEM | High resolution transmission electron microscopy |
| ICP-OES | Inductively coupled plasma optical emission spectrometry |
| ICP-MS | Inductively coupled plasma mass spectrometry |
| ICP-AES | Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy |
| ILP | Induced loss power |
| IONPs | Iron oxide nanoparticles |
| LEIS | Low-energy ion scattering |
| MALDI | Matrix-assisted laser desorption/ionisation |
| MH | Magnetic Hyperthermia |
| MFM | Magnetic force microscopy |
| MNPs | Magnetic Nanoparticles |
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| NMR | Nuclear magnetic resonance |
| NTA | Nanoparticle tracking analysis |
| PTA | Particle tracking analysis |
| RMM-MEMS | Resonant mass measurement microelectro-mechanical system |
| SANS | Small angle neutron scattering |
| SAR | Specific absorption rate |
| SAXS | Small angle X-ray scattering |
| SEM | Scanning electron microscopy |
| SEM-EDX | Scanning electron microscopy - Energy dispersive X-ray spectroscopy |
| SIMS | Secondary ion mass spectrometry |
| SLP | Specific loss power |
| SOP | Standard operating procedure |
| STEM | Scanning transmission electron microscopy |
| SQUID | Superconducting quantum interference device |
| TEM | Transmission electron microscopy |
| TGA | Thermogravimetric analysis |
| TRPS | Tunable resistive pulse sensing |
| UV-vis | Ultraviolet-visible spectroscopy |
| VSM | Vibrating sample magnetometry |
| XRD | X-Ray diffraction |
| XMCD | X-Ray magnetic circular dichroism |
| XPS | X-Ray photoemission spectroscopy |