

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 883**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2018** **PCT/US2018/055699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2019** **WO19075391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2018** **E 18867286 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024** **EP 3694409**

54 Título: **Sistema para caracterización, diagnóstico, y tratamiento de una condición de salud de un paciente y conductividad de microtúbulos**

30 Prioridad:

13.10.2017 US 201762572170 P

21.06.2018 US 201862688282 P

21.06.2018 US 201862688296 P

27.06.2018 US 201862690709 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2024

73 Titular/es:

AUTEM MEDICAL, LLC (100.0%)

15 Constitution Drive, 1st floor

Bedford, NH 03110, US

72 Inventor/es:

COSTA, FREDERICO PEREGO;

CORREA DA SILVA, FLAVIO SOARES;

TUSZYNSKI, JACEK ADAM y

IEMMA, ANTONIO FRANCISCO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 983 883 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para caracterización, diagnóstico, y tratamiento de una condición de salud de un paciente y conductividad de microtúbulos

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/690,709 presentada el 27 de junio de 2018; Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/688,296 presentada el 21 de junio de 2018; Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/688,282 presentada el 21 de junio de 2018; y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/572,170 presentada el 13 de octubre de 2017.

Resumen

- 10 Los monitores de perfil de dispositivo de salud (Hdp), o cualquier otro dispositivo capaz de registrar actividades eléctricas hemodinámicas o cardíacas, se usan para detectar y monitorizar diversos valores de Hdp. Se pueden usar diversos valores de Hdp para diagnosticar condiciones cardiovasculares de un paciente. Las mediciones de Hdp realizadas, generalmente en conjunto con un electrocardiograma (ECG), pueden incluir mediciones de volumen sistólico (SV), índice sistólico (SI) y gasto cardíaco (CO). Tales mediciones están indicadas para el diagnóstico y terapia de pacientes que padecen condiciones cardíacas, tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad de arterias coronarias, y enfermedad pericárdica, así como enfermedad obstructiva pulmonar y pleural e insuficiencia renal.

- 20 La electrocardiografía, que involucra medir métricas de frecuencia cardíaca, también se puede usar para medir el biopotencial generado por señales eléctricas que controlan la expansión y contracción de las cámaras del corazón.

- 25 La variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV) es el fenómeno fisiológico de variación en el intervalo de tiempo entre latidos del corazón. Se mide por la variación en el intervalo latido a latido. También se han usado otros términos para describir la oscilación en ciclos cardíacos consecutivos, tales como variabilidad de período cardíaco, variabilidad de onda R de onda R y tacograma de intervalo de onda R de onda R (intervalo R-R o RRI). Los procesos de muestra para identificar variables de variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV) incluyen registro de valores de RRI, digitalización por ordenador, identificación de artefactos, edición de datos de HRV, rechazo de intervalos de HRV, secuencia de datos de HRV e interpolación y muestreo para la variabilidad de frecuencia cardíaca en dominio de tiempo y variabilidad de frecuencia cardíaca en dominio de frecuencia.

- 30 Un resumen de las técnicas anteriores se puede encontrar, por ejemplo, en Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, European Heart Journal 17 (1996) en 354-381.

- 35 Algunos sistemas convencionales que emplean una o más de las técnicas anteriores pueden permitir a un usuario diagnosticar la presencia o ausencia de crecimientos de células tumorales o cánceres en un paciente. En algunos casos, también se puede identificar la identidad del crecimiento de células o del tumor. Sin embargo, tales sistemas carecen de la capacidad de emplear valores medidos de Hdp y HRV para determinar ya sea un tipo específico de cáncer o cualquier otra forma de una condición de salud de un paciente.

- 40 "Targeted treatment of cancer with radiofrequency electromagnetic fields amplitude-modulated at tumor-specific frequencies", Zimmerman Jacquelyn W. Et Al, Atzheng-Chinese Journal of Cancer, vol. 32, no. 11, 2013-11-05, páginas 573-581 divulga dispositivos y técnicas de examen de biorretroalimentación no invasivos y que los pacientes con el mismo tipo de tumor exhiben respuestas de biorretroalimentación con las mismas frecuencias precisas.

- 45 El documento EP 2 139 557 divulga un sistema electrónico útil para influir en las funciones celulares de mal funcionamientos en un sujeto mamífero de sangre caliente, comprendiendo el sistema circuitos generadores de señales portadoras de HF de baja energía controlables, procesadores para recibir información de control, generadores de control de modulación de amplitud y generadores de control de frecuencia de modulación de amplitud.

El documento US 5 634 939 divulga un sistema de terapia de emisiones de baja energía que incluye un emisor de emisiones electromagnéticas de baja energía y una sonda para aplicar las emisiones a un paciente bajo tratamiento.

- 50 El documento US 2016/317050 divulga un sistema de monitorización de parámetros hemodinámicos (Hdp) para diagnosticar una condición de salud de un paciente y para establecer valores de marcador de Hdp o valores de marcador sustitutos de Hdp con propósitos de comparación con valores de Hdp de un paciente.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un sistema para tratar cáncer de un paciente, que comprende: un sistema de monitorización de parámetros hemodinámicos configurado para detectar, medir, y

registrar una pluralidad de primeros valores para cada uno de una pluralidad de parámetros hemodinámicos exhibidos por un paciente durante un período de exposición, en donde el período de exposición comprende un período de tiempo en el cual el paciente está expuesto a una pluralidad de señales de frecuencia electromagnética; un generador de frecuencia alimentado eléctricamente adaptado para generar la una o más señales electromagnéticas durante el período de exposición, en donde la una o más señales electromagnéticas están configuradas para influir en la conductividad de microtúbulos; y un sistema de procesamiento configurado para: sincronizar el sistema de monitorización de parámetros hemodinámicos y el generador de frecuencia, autosintonizar una señal portadora para ajustar energía directa suministrada al paciente, e instruir al generador de frecuencia que exponga al paciente a cada una de la pluralidad de señales de frecuencia electromagnética modulando una amplitud de la señal portadora para producir una señal de frecuencia electromagnética deseada, en donde la señal electromagnética de amplitud modulada se selecciona desde dentro de un rango de 10 Hz a 2,000 Hz y la señal electromagnética de amplitud modulada está configurada para influir en una función celular del paciente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un escenario de uso de muestra para el dispositivo médico portátil como se describe en este documento de acuerdo con una realización.

La figura 2 representa un escenario de uso de muestra alternativo para el dispositivo médico portátil de acuerdo con una realización.

La figura 3 ilustra un diagrama de circuito de muestra para el dispositivo médico portátil de acuerdo con una realización.

La figura 4 ilustra un diagrama de circuito de muestra para un modulador de señal de acuerdo con una realización.

La figura 5 ilustra un diagrama de circuito de muestra para un amplificador de acuerdo con una realización.

La figura 6 ilustra un diagrama de circuito de muestra para un monitor de potencia de acuerdo con una realización.

La figura 7 representa una estructura esquemática ilustrativa para un sistema médico integrado de acuerdo con una realización.

La figura 8 representa un diagrama de bloques ilustrativo de un sistema integrado de acuerdo con una realización.

La figura 9 ilustra un diagrama de flujo para un modulador de señal de acuerdo con una realización.

La figura 10 ilustra un diagrama de flujo para un modulador de señal de acuerdo con una realización.

La figura 11 ilustra un diagrama de flujo para un modulador de señal de acuerdo con una realización.

La figura 12 representa un paciente ilustrativo durante configuración experimental para monitorización continua de parámetros hemodinámicos antes y durante la exposición al campo electromagnético (EMF) de radiofrecuencia (RF) de modulación de amplitud (AM) de acuerdo con una realización.

La figura 13A-E ilustra un campo electromagnético (EMF) de radiofrecuencia (RF) de modulación de amplitud (AM) de acuerdo con diversas realizaciones.

La figura 14 ilustra un condensador como un sistema de desmodulación de frecuencia específica.

La figura 15 ilustra sincronización por bloqueo de fase de una descarga eléctrica de señal desmodulada.

La figura 16A ilustra un protocolo de exposición de señal de acuerdo con una realización.

La figura 16B ilustra un protocolo de exposición de señal adicional de acuerdo con una realización.

La figura 17 ilustra un diagrama de flujo que representa un registro hemodinámico realizado continuamente durante períodos de no exposición y exposición de una manera doble ciego de acuerdo con una realización.

La figura 18A ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal en el transcurso de uno o dos días de acuerdo con una realización.

La figura 18B ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal con mediciones de energía reflectante en el transcurso de uno o dos días.

La figura 18C ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal en el transcurso de uno o dos días de acuerdo con una realización.

La figura 18D ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal en el transcurso de un día de acuerdo con una realización.

- 5 La figura 18E ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal en el transcurso de un día de acuerdo con una realización adicional.

La figura 19 ilustra una tabla de once parámetros hemodinámicos ilustrativos medidos simultáneamente durante cada latido del corazón de acuerdo con una realización.

- 10 La figura 20 ilustra una tabla de once parámetros hemodinámicos ilustrativos medidos simultáneamente durante cada latido del corazón después de la exposición a una frecuencia de señal de acuerdo con una realización.

La figura 21 ilustra un parámetro hemodinámico y descomposición de señal durante una homeostasis y una respuesta al estrés de acuerdo con una realización.

La figura 22A ilustra un parámetro hemodinámico y descomposición de señal durante una homeostasis y una respuesta al estrés de acuerdo con una realización adicional.

- 15 La figura 22B ilustra un análisis en dominio de tiempo sobre el intervalo R-R y variabilidad de frecuencia cardíaca de acuerdo con una realización.

La figura 23A ilustra un gráfico de Poincare de un electrocardiograma de diez minutos de acuerdo con una realización.

- 20 La figura 23B ilustra una correlación gráfico de Poincare con la transformación de fourier de acuerdo con una realización.

La figura 24A ilustra una respuesta de parámetro hemodinámico a una frecuencia de señal en un sujeto con carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

La figura 24B ilustra una respuesta de parámetro hemodinámico a una frecuencia de señal en un sujeto sano de acuerdo con una realización adicional.

- 25 La figura 24C ilustra un diagrama de flujo de un análisis de datos de parámetros hemodinámicos después de exponer a un sujeto a una frecuencia de señal de acuerdo con una realización.

La figura 25A ilustra las alteraciones en un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

- 30 La figura 25B ilustra las alteraciones en un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto sano de acuerdo con una realización.

La figura 25C ilustra las alteraciones en un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización adicional.

La figura 25D ilustra las alteraciones en un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización adicional.

- 35 La figura 25E ilustra las alteraciones en variabilidad de frecuencia cardíaca en respuesta a una exposición de señal en un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

La figura 25F ilustra las alteraciones en un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto de acuerdo con una realización.

- 40 La figura 26 ilustra un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal en un sujeto durante dos días de acuerdo con una realización.

La figura 27 ilustra un parámetro hemodinámico en respuesta a una exposición de señal durante dos días en múltiples sujetos sanos o sujetos que tienen carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

La figura 28A ilustra un parámetro hemodinámico intrapaciente en respuesta a una exposición de señal durante dos días en un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

- 45 La figura 28B ilustra un parámetro hemodinámico intrapaciente en respuesta a una exposición de señal durante dos días en un sujeto sano de acuerdo con una realización.

Las figuras 29A-G ilustran valores medios de parámetros hemodinámicos en un sujeto que tiene diferentes períodos y diagnósticos de acuerdo con diversas realizaciones.

Las figuras 30 A-B ilustran variación intrapaciente de valores de parámetros hemodinámicos en un sujeto de acuerdo con diversas realizaciones.

- 5 Las figuras 31 A-C ilustran valores de parámetros hemodinámicos en múltiples sujetos sanos o con carcinoma hepatocelular de acuerdo con diversas realizaciones.

La figura 32 ilustra el análisis de máquina de vectores de soporte de un parámetro hemodinámico en un sujeto de acuerdo con diversas realizaciones.

- 10 La figura 33 ilustra resultados de diagnóstico analizando un parámetro hemodinámico en un sujeto después de la exposición a una señal de acuerdo con una realización.

La figura 34 ilustra un sistema de bucle bloqueado en fase que tiene solución de sincronización y especificidad basada en células como una plataforma para transmisión de señales de datos a tipos de células específicos.

Las figuras 35A-F ilustran microtúbulos en células metastásicas y no metastásicas de acuerdo con una realización.

- 15 Las figuras 36A-E ilustran un sistema de conductibilidad eléctrica de microtúbulos de acuerdo con una realización.

Las figuras 37A-C ilustran un sistema de conductibilidad eléctrica de microtúbulos de acuerdo con una realización adicional.

- 20 Las figuras 38A-B ilustran microtúbulos como un cable eléctrico que tiene nanoporos de acuerdo con una realización.

La figura 39 ilustra la transmisión de pulsos como una onda similar a solitón de acuerdo con una realización.

La figura 40A ilustra electrodos fabricados sobre una superficie de vidrio para observar las respuestas al voltaje de AC de acuerdo con una realización.

La figura 40B ilustra una respuesta de microtúbulos a señales de AC de acuerdo con una realización.

- 25 La figura 41 ilustra geometrías de microtúbulos cerca de electrodos en diversas frecuencias de campo de acuerdo con algunas realizaciones; A, 100 kHz; B, 250 kHz; C, 500 kHz; D, 1 MHz; E, 2.5 MHz.

La figura 42A ilustra la dinámica molecular de terminales C en un anillo de microtúbulos de acuerdo con una realización.

- 30 La figura 42B ilustra los efectos de un ambiente ácido en terminales C en un anillo de microtúbulos de acuerdo con una realización.

La figura 42C ilustra los efectos del ambiente neutro en terminales C en un anillo de microtúbulos de acuerdo con una realización.

La figura 43 ilustra efectos de oscilaciones de terminales C sobre el movimiento de iones a través de nanoporos hacia el lumen de microtúbulos de acuerdo con una realización.

- 35 La figura 44 ilustra una conformación reticulada de terminales C que estabiliza una orientación recta de un dímero de tubulina de acuerdo con una realización.

La figura 45 ilustra una estructura de agua ordenada entre superficies cargadas de acuerdo con una realización.

La figura 46 ilustra una caída exponencial de un potencial eléctrico en una solución iónica que está cerca de una superficie cargada de acuerdo con una realización.

- 40 La figura 47A ilustra una distribución de carga de contraión que rodea un microtúbulo de acuerdo con una realización.

La figura 47B ilustra una distribución de carga de contraión que rodea una cola de terminal C de acuerdo con una realización.

La figura 48 ilustra un cálculo de una capacitancia de microtúbulos de acuerdo con una realización.

- 45 La figura 49A ilustra una cola de terminal extendida de acuerdo con una realización.

La figura 49B ilustra una cola de terminal de inclinación de acuerdo con una realización.

La figura 50 ilustra un cable eléctrico de un entorno iónico de un microtúbulo que tiene 13 protofilamentos de acuerdo con una realización. Notación usada: Pr_j : protofilamento ' j ', $j=1..13$; R_1 : resistencia a lo largo de una tubulina; R_2 : resistencia perpendicular a la tubulina; R_3 : resistencia entre protofilamentos, en serie con la inductancia parcial L_1 ; C_1 : capacitancia de un dímero; L_1 : fracción de la inductancia de una vuelta completa.

La figura 51 ilustra un diagrama de circuito efectivo para la n -ésima unidad con elementos característicos para las leyes de Kirchhoff aplicadas a un microtúbulo como un cable iónico de acuerdo con una realización.

La figura 52 ilustra iones y agua ordenada dentro de una célula y una matriz extracelular de acuerdo con una realización.

La figura 53 ilustra una condensación y una descondensación debida al movimiento de carga catiónica en un citoplasma.

La figura 54A ilustra mediciones de marcadores tumorales de alfafetoproteína (AFP) en un paciente a lo largo del tiempo de acuerdo con una realización.

La figura 54B ilustra un escaneo por CT de hígado en un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 55A ilustra una vista coronal de una imagen de hígado por CT que tiene una masa tumoral de acuerdo con una realización.

La figura 55B ilustra una vista sagital con un tumor que se infiltra en la vena cava inferior (flecha) de acuerdo con una realización.

La figura 55C ilustra una masa tumoral grande de acuerdo con una realización.

La figura 55D ilustra un tumor que invade una rama derecha de una vena porta de acuerdo con una realización.

La figura 55E ilustra múltiples metástasis pulmonares (flechas) de acuerdo con una realización.

La figura 56 ilustra una masa tumoral subfrénica (izquierda), una masa tumoral hepática en Seg II/III (centro), y una masa tumoral en la cavidad peritoneal (derecha) de acuerdo con una realización.

La figura 57A ilustra la cavitación de metástasis pulmonar como se representa mediante un escaneo por CT de hígado en un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 57B ilustra la desaparición de una masa tumoral hepática e implante peritoneal residual como se representa mediante un escaneo por CT de hígado en un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 58 ilustra un escaneo por MRI de hígado en un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 59 ilustra un escaneo por MRI de hígado adicional en un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 60A ilustra un escaneo de CT de hígado en un paciente después de dos semanas de recibir un protocolo de exposición de acuerdo con una realización.

La figura 60B ilustra un escaneo de CT de hígado en un paciente después de cuatro semanas tras recibir un protocolo de exposición de acuerdo con una realización.

La figura 61 ilustra un escaneo de CT de hígado en un paciente después de doce días tras recibir un protocolo de exposición de acuerdo con una realización.

La figura 62A ilustra la absorción, transmisión, o reflexión de campo electromagnético de acuerdo con una realización.

La figura 62B ilustra coeficientes de reflexión de campo electromagnético de acuerdo con una realización.

Las figuras 63A-D ilustran diferencias de energía de reflexión de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 64 ilustra un flujo de proceso de muestra para tratar a un paciente de acuerdo con una realización.

La figura 65 ilustra un flujo de muestra para entrenar un algoritmo de aprendizaje automático de acuerdo con una realización.

La figura 66 ilustra un conjunto de gráficos de respuesta de paciente de acuerdo con una realización.

La figura 67A ilustra un diagrama que representa un protocolo de exposición de señal en el transcurso de un día de acuerdo con una realización.

La figura 67B ilustra la determinación de nuevas frecuencias activas en comparación con un primer protocolo de exposición a frecuencias de acuerdo con una realización.

La figura 68 ilustra la distribución de frecuencias activas de acuerdo con una realización.

La figura 69 ilustra la distribución de frecuencias activas de acuerdo con una realización adicional.

- 5 La figura 70 ilustra una construcción de gráfica de probabilidad normal de acuerdo con una realización.

La figura 71 ilustra un sistema de codificación de barras de acuerdo con una realización.

La figura 72 ilustra un sistema de codificación de barras de acuerdo con una realización adicional.

La figura 73 ilustra un sistema de codificación de barras para diagnosticar pacientes sanos y pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización.

- 10 La figura 74 ilustra un sistema de codificación de barras para diagnosticar pacientes sanos y pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo con una realización adicional.

La figura 75A ilustra valores de Hdp registrados durante 23 latidos del corazón consecutivos de acuerdo con una realización.

- 15 La figura 75B ilustra nuevos valores de parámetros de atributos registrados durante 23 latidos del corazón consecutivos de acuerdo con una realización.

La figura 76 ilustra tasas de clasificación correcta usando centroides a partir de valores de variación representativos de Hdp de acuerdo con una realización.

La figura 77 ilustra tasas de correlación de valores de variación representativos de Hdp y un procedimiento de biorretroalimentación de acuerdo con una realización.

- 20 La figura 78 ilustra diferencias de valores de variación representativos de Hdp determinados durante la exposición a diferentes SFq de acuerdo con una realización.

La figura 79A ilustra la distribución de 1,054 frecuencias específicas de cáncer de cuatro tipos de cáncer de acuerdo con una realización.

- 25 La figura 79B ilustra la distribución de Sfq específica de enfermedad y Sfq específica de salud durante la exposición a tres grupos diferentes de frecuencias específicas de cáncer en 21 pacientes.

Las figuras 80A-B ilustran el cálculo de variabilidad instantánea dinámica por latido del corazón de acuerdo con una realización.

La figura 81 ilustra una construcción dinámica de un programa de tratamiento de cáncer mediante un rango de frecuencias moduladas de acuerdo con una realización.

- 30 La figura 82 ilustra una lesión celular después de la exposición a frecuencias electromagnéticas de acuerdo con una realización.

Descripción detallada

Esta divulgación no se limita a los sistemas, dispositivos y métodos particulares descritos, ya que pueden variar. La terminología usada en la descripción es con el propósito de describir las versiones o realizaciones particulares solamente, y no está prevista para limitar el alcance.

35

Como se usan en este documento, las formas singulares "un", "uno, una", y "el, la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que se entienden comúnmente por un experto normal en la técnica. Nada en esta divulgación debe interpretarse como una admisión de que las realizaciones descritas en esta divulgación no tienen derecho a anteceder tal divulgación en virtud de una invención anterior. Como se usa en este documento, el término "que comprende" significa "que incluye, pero no se limita a".

40

Las realizaciones de las presentes enseñanzas que se describen a continuación no están previstas para ser exhaustivas ni limitar las enseñanzas a las formas precisas divulgadas en la siguiente descripción detallada. Más bien, las realizaciones se eligen y describen de tal manera que otros expertos en la técnica puedan apreciar y entender los principios y prácticas de las presentes enseñanzas.

45

Esta divulgación se relaciona con un dispositivo médico electrónico portátil para caracterización, diagnóstico, tratamiento, y descubrimiento de frecuencia en un sujeto mamífero de sangre caliente. Esta divulgación

involucra más particularmente un sistema integrado capaz de medir, monitorizar y registrar la actividad eléctrica del corazón mediante valores de intervalo RR (RRI) y calcular esos valores con el fin de identificar valores específicos de variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV) que resultan de la exposición del sujeto mamífero de sangre caliente a frecuencias específicas de campos electromagnéticos de radiofrecuencia de amplitud modulada (EMF de RF de AM) del mismo con el fin de diagnosticar y tratar condiciones de salud. El dispositivo médico portátil es capaz de medir y registrar valores de RRI durante la exposición a una o más de tales frecuencias de EMF de RF de AM para diagnosticar, tratar, y descubrir frecuencias en un sujeto mamífero de sangre caliente en términos de la invención.

En algunas realizaciones, la condición de salud puede incluir, sin limitación, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer renal, melanoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, sarcoma, glioblastoma, linfoma de células T y B, cáncer de endometrio, o cáncer de cuello uterino.

A través del curso de numerosos ensayos clínicos en los cuales se han registrado valores de Hdp para numerosos pacientes, se ha determinado que los valores de HRV de los pacientes difieren con base en el tipo de condición de salud que enfrenta un paciente. En particular, diferentes valores de HRV se han asociado con diferentes tipos de cáncer. Tales determinaciones han proporcionado una base para proponer un procedimiento de diagnóstico para diagnosticar una forma particular de cáncer portado por un paciente con base en los valores de HRV. Estas determinaciones sugieren además que muchas condiciones de salud sufridas por un paciente, incluyendo invasiones virales, parasitarias u otras patógenas, disfunciones orgánicas que llevan a componentes indeseables tales como toxinas que están presente en la sangre de un paciente, abuso de drogas, venenos, niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), veneno de una mordedura de serpiente y similares, podrían diagnosticarse sobre la base de ciertos valores medidos de HRV identificados en un paciente.

Se puede usar un sintetizador de frecuencia para generar una frecuencia precisa específica o una serie de tales frecuencias. Un usuario puede usar un teclado u otro dispositivo de entrada para seleccionar tales frecuencias, lo cual a su vez puede hacer que un circuito ENCIENDA O APAGUE la señal generada dentro de intervalos de tiempo bien definidos.

En una realización, un sistema de procesamiento puede calcular valores de HRV a partir de valores de RRI medidos y registrados usando un sistema de monitorización de ECG conectado a un sujeto mamífero de sangre caliente cuando se expone al sujeto a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica emitidas por un generador programable. El sistema de monitorización de ECG mide y registra los valores de RRI para procesamiento adicional. Un sistema de procesamiento que sea ya sea interno al dispositivo médico portátil o externo puede ejecutar una serie de procesos informáticos previstos para calcular los valores de HRV. Los valores de HRV se organizan, sincronizan, agregan, registran y almacenan como valores de variación de HRV representativos para procedimientos matemáticos e informáticos de Inteligencia Artificial adicionales que van a ser realizados en la biblioteca inteligente de frecuencias (ILf). El sistema de procesamiento proporciona la capacidad de detección del dispositivo médico portátil usando diversos valores de HRV medidos y registrados del paciente e identifica frecuencias de amplitud modulada (SFq) de campos electromagnéticos específicos, caracterizado por patrones reconocibles de cambios de valores de HRV (denominados en este documento como valores de variación de HRV representativos). La SFq es un subconjunto de señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica que influyen en las funciones o mal funcionamientos celulares en un sujeto mamífero de sangre caliente (es decir, el paciente). El dispositivo médico portátil expone al paciente a señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica al paciente usando una sonda (se describe más ampliamente como un aplicador eléctricamente conductor) para aplicar las emisiones al paciente a través de un contacto tópico en una o más partes determinadas del cuerpo como parte del generador programable. El dispositivo médico portátil mide y registra valores de RRI del paciente usando electrodos colocados en contacto tópico en una o más partes determinadas del cuerpo como parte del sistema de monitorización de ECG.

En una realización, el dispositivo médico portátil puede calcular e identificar valores de variación representativos de HRV que pueden almacenarse en un dispositivo de almacenamiento temporal interno para transmisión asincrónica a la ILf. En una realización alternativa, el dispositivo médico portátil puede transmitir simultáneamente los valores de variación representativos de HRV a la ILf mediante una conexión inalámbrica a una red encriptada. En una realización alternativa, el dispositivo médico portátil puede transmitir los valores de RRI y la información relacionada con la exposición del paciente a señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica a un dispositivo externo con un sistema de procesamiento con el fin de calcular e identificar los valores de variación representativos de HRV antes de la transmisión a la ILf.

En una realización, el dispositivo médico portátil y/o un dispositivo externo con un sistema de procesamiento se pueden conectar a una red encriptada. Los valores de variación representativos de HRV se pueden transmitir a la ILf a través de una conexión sincrónica o asincrónica a una plataforma web encriptada para procedimientos matemáticos e informáticos de Inteligencia Artificial adicionales.

En una realización, el sistema de procesamiento informático puede incluir un sincronizador de dispositivos, un agregador de datos, un dispositivo de almacenamiento y/o una interfaz de almacenamiento, y un controlador de interfaz. El controlador de interfaz se puede configurar para que coincida con los valores de HRV calculados y la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica (sincronización). Adicional o alternativamente, el controlador de interfaz puede configurarse además para consolidar los registros (agregación de datos) que van a ser almacenados (almacenamiento) para procesamiento y transmisión adicional de tal manera que los valores de HRV estén vinculados a una exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica a partir de las cuales fueron medidos tales valores de HRV. El sistema de monitorización de ECG y el generador programable se pueden conectar a través del controlador de interfaz. Los módulos que corresponden a la sincronización y agregación de datos y la interfaz de almacenamiento pueden disponerse en una solución de hardware integrada de dispositivo médico portátil o en un dispositivo externo con capacidades informáticas externas como una solución de hardware integrada.

En otra realización, se puede tratar a un paciente usando el presente dispositivo médico portátil. El procedimiento de tratamiento puede incluir exponer al paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica. Los generadores programables se pueden cargar con instrucciones configuradas para producir un grupo específico de condición de salud de SFq para sujetos mamíferos de sangre caliente con una condición de salud específica. En una realización, el grupo de SFq se puede controlar con precisión. En una realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.5 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista. En otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.1 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista. En aún otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.01 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista. En todavía otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.001 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista.

En una realización, el paciente puede estar expuesto a emisiones de SFq a un nivel de energía relativamente bajo y seguro que da como resultado niveles bajos de absorción por el paciente. Se cree que los intercambios fisiológicos o flujo de impulsos eléctricos dentro de los animales de sangre caliente (que van a ser afectados por la aplicación de las emisiones del sistema divulgado) son similares a niveles de energía bajos. Independientemente, en ciertas implementaciones, en la región de exposición (en o cerca del punto de contacto o por inducción del aplicador eléctricamente conductor con un sujeto que recibe tratamiento), la tasa de absorción específica (SAR) debe ser y lo más preferiblemente es sustancialmente menor que 1.6 mW/g de peso de tejido vivo.

Además, las emisiones se pueden mantener establemente durante la emisión, de tal manera que la estabilidad debería ser preferiblemente del orden de 10^{-5} , más preferiblemente 10^{-6} , y lo más preferiblemente 10^{-7} . La estabilidad de las emisiones se puede determinar como la desviación relativa de frecuencia dividida por la frecuencia deseada, por ejemplo, $0.01 \text{ Hz (desviación)} / 1,000 \text{ Hz (frec. deseada)} = 10^{-5}$.

En ciertas implementaciones, el generador programable puede incluir un microprocesador (u otro circuito integrado similar) configurado para operar de acuerdo con información de control que, por ejemplo, se carga desde el sistema de procesamiento. En algunos ejemplos, el generador programable puede combinar otros dispositivos médicos, tales como un sistema de monitorización de ECG y otros servidores informáticos, todos ellos operando juntos y sincronizados por el sistema de procesamiento como un único dispositivo médico nuevo. Como resultado, el generador programable nuevo y mejorado se puede cargar con una serie actualizada de SFq específica identificada en un único sujeto mamífero de sangre caliente o desde un grupo de sujetos mamíferos de sangre caliente con las mismas condiciones de salud. Además, el generador programable nuevo y mejorado como se describe en este documento puede soportar diferentes aplicaciones además del tratamiento de un paciente, tal como diagnóstico, búsqueda de SFq, y seguimiento de tratamiento. El microprocesador (o circuito integrado) puede controlar la función del generador programable para producir las emisiones terapéuticas deseadas. En algunos ejemplos, el generador programable puede incluir un transformador de impedancia conectado a un emisor de emisiones electromagnéticas de baja energía y una sonda (por ejemplo, un aplicador eléctricamente conductor) que aplica las emisiones a un paciente. El transformador de impedancia puede configurarse para hacer coincidir sustancialmente la impedancia del paciente detectada por el circuito emisor con la impedancia de la salida del circuito emisor.

El sistema de monitorización de ECG se puede configurar para medir valores de RRI, calcular valores de HRV, y registrar valores de variación representativos de HRV usados para la identificación de SFq. La SFq identificada se puede usar para el diagnóstico y tratamiento de una condición de salud de un paciente. El sistema como se describe en este documento puede de este modo incluir un sistema de monitorización de ECG que mide los valores de RRI y registra diversos valores de variación representativos de HRV identificados del paciente. Por consiguiente, el sistema generalmente puede medir diversos valores de RRI identificados del paciente usando electrodos colocados en contacto tópico con diversas partes determinadas del cuerpo. El sistema de monitorización de ECG puede incluir además un subsistema configurado para registrar los diversos

valores de RRI identificados del paciente. Los valores de HRV calculados y registrados se pueden almacenar en uno o más dispositivos de almacenamiento.

Los valores de HRV se pueden calcular y registrar siguiendo procedimientos establecidos. Las mediciones iniciales de valores de RRI durante períodos de señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica de no exposición en un individuo o paciente o los valores de RRI de los mismos se identifican en este documento como mediciones basales o valores de RRI basales. En términos de procedimiento, las mediciones iniciales de los parámetros anteriores se realizan en sujetos mamíferos de sangre caliente después de un período de relajación, tal como aproximadamente 15 minutos, mientras el paciente está acostado en una posición supina (la cara y preferiblemente también las palmas de las manos mirando hacia arriba) o en otra posición cómoda y relajada.

Después de obtener las mediciones iniciales anteriores, se puede aplicar al sujeto una serie seleccionada de una o más señales de salida portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica, proporcionando de esa manera mediciones de exposición o valores de RRI de exposición.

La una o más señales portadoras de radiofrecuencia de frecuencia altamente específica mencionadas anteriormente pueden ser señales de salida de EMF de RF de AM producidas de acuerdo con un programa de control cargado en el generador programable, que genera las señales de salida de EMF de RF de AM en ciertas frecuencias de modulación de amplitud (AM) predeterminadas. En algunas implementaciones, los pacientes se exponen preferiblemente a señales de salida de EMF de RF de AM, o tales señales se aplican a los pacientes, durante un período de tiempo determinado, lo más preferiblemente durante un período de al menos diez latidos del corazón del paciente o un período de al menos 10 segundos. Este procedimiento generalmente puede tener lugar mientras el paciente está conectado tanto a un sistema de monitorización de ECG sincronizado como al generador programable de tal manera que se puedan medir los valores de RRI y se puedan calcular y registrar los valores de HRV durante el período de exposición o aplicación. Sin embargo, los valores de HRV pueden ser también o alternativamente la fuente de datos inicial para identificar SFq y/o valores de variación de HRV representativos después del procesamiento de software como se describió anteriormente.

Los valores de RRI identificados anteriormente que se miden durante o después de las exposiciones o aplicaciones identificadas anteriormente a sujetos o pacientes se denominan en este documento como valores de RRI de exposición y valores de RRI postexposición, respectivamente.

Los procedimientos anteriores, como se aplican generalmente a múltiples pacientes diagnosticados con una condición de salud pueden proporcionar múltiples valores de RRI basales, múltiples valores de RRI de exposición y múltiples valores de RRI postexposición en relación con la condición de salud diagnosticada. Estos múltiples valores de RRI pueden en general ser valores algo dispersos y, después del cálculo, pueden producir valores de HRV que están igualmente dispersos. Por consiguiente, con propósitos de definir valores de variación de HRV representativos, tales valores dispersos pueden enviarse regularmente al sistema de procesamiento de tal manera que el sistema de procesamiento pueda realizar cálculos matemáticos y de Inteligencia Artificial que identifiquen SFq usando los valores de variación de HRV representativos.

Continuando con el ejemplo anterior, el sistema de monitorización de ECG puede ser parte del dispositivo médico portátil como se describe en este documento y proporcionar un medio para que el software procese los valores de RRI para uso en la identificación de SFq y el diagnóstico de condiciones de salud de un paciente. La identificación de SFq y valores de variación representativos de HRV se denominan marcadores sustitutos representativos que se determinan a través del sistema de procesamiento desde el sistema de monitorización de ECG que mide y registra valores de RRI realizados durante los períodos de no exposición y exposición en pacientes prediagnosticados y diagnosticados ya sea como sanos o que padecen una forma conocida de pobre condición de salud.

Los marcadores sustitutos representativos empleados con el propósito de diagnóstico, identificación de SFq, tratamiento y seguimiento de tratamiento, pueden derivarse desde combinaciones computacionales de información de valores medidos de RRI basales representativos, valores medidos de RRI de exposición representativos, y/o valores de RRI postexposición representativos. Esas combinaciones computacionales se pueden realizar en la ILf.

Los períodos de tiempo de exposición o aplicación de las señales de salida de frecuencia de EMF de RF de AM por medio de un dispositivo generador programable de frecuencia variable pueden estar dentro de un amplio rango de frecuencias; por ejemplo, frecuencias de EMF de RF de AM dentro de un rango entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 150 MHz pueden requerir un corto período de tiempo para que los valores de RRI varíen en cualquier valor de frecuencia particular. De este modo, se pueden requerir exposiciones o aplicaciones consecutivas de secciones del rango de frecuencias de EMF de RF de AM con el fin de identificar los valores de frecuencia de EMF de RF de AM en los cuales los valores de HRV basales, de exposición y postexposición realmente se producen durante los tiempos de latido del corazón en los cuales los valores de RRI son medidos por el sistema de monitorización de ECG y procesados por el sistema de

procesamiento informático para calcular los valores de HRV y determinar los valores de variación representativos de HRV.

Además de estar integrado con o acoplado a los medios de registro como se describió anteriormente, el sistema de procesamiento puede ubicarse en un servidor central y conectarse al dispositivo portátil mediante una plataforma encriptada basada en web, que puede realizar el análisis con base en los valores de variación representativos de HRV registrados, recibidos o comunicados al servidor central.

Las siguientes discusiones de las figuras 1-6 ilustran diversos ejemplos del dispositivo portátil como se describió anteriormente, y entornos particulares en los cuales se puede utilizar el dispositivo.

La figura 1 ilustra un sistema de muestra 100 usado para monitorizar a un paciente 102. En ciertas implementaciones, un dispositivo médico portátil 104 (similar a los dispositivos médicos portátiles como se describió anteriormente) puede conectarse operativamente a un conjunto de sensores eléctricos (por ejemplo, conectados al paciente 102 usando un cinturón tal como cinturón de electrodos 106). El dispositivo médico 104 puede configurarse para producir un conjunto de señales eléctricas (por ejemplo, a través del dispositivo generador programable descrito anteriormente) y transmitir las señales al paciente 102 a través de los sensores. Los sensores pueden configurarse para medir una respuesta eléctrica producida por el paciente 102. Los sensores pueden retornar un valor al dispositivo médico 104 indicativo de la respuesta eléctrica medida. En ciertas implementaciones, el dispositivo médico 104 puede transmitir esta información a un dispositivo informático externo, tal como teléfono inteligente 108, para procesamiento adicional. Adicionalmente, en algunos ejemplos, el teléfono inteligente 108 puede conectarse operativamente a una red encriptada 110 para la transmisión de cualquier información procesada para almacenamiento remoto y/o cálculos adicionales mediante un dispositivo informático remoto tal como un servidor remoto.

Como se anotó anteriormente, el dispositivo médico portátil 104 puede trabajar en sintonía con un dispositivo informático externo, tal como el ejemplo mostrado en la figura 1. En tal disposición, los componentes de procesamiento internos del dispositivo médico portátil 104 se pueden reducir, reduciendo de esa manera el tamaño total del dispositivo médico portátil. Sin embargo, como también se anotó anteriormente, el dispositivo médico portátil 104 puede diseñarse de tal manera que pueda realizar un análisis de la respuesta eléctrica recibida del paciente 102.

La figura 2 ilustra un sistema de muestra 200 usado para monitorizar a un paciente 202. En ciertas implementaciones, un dispositivo médico portátil 204 (similar a los dispositivos médicos portátiles descritos anteriormente) puede conectarse operativamente a un conjunto de sensores eléctricos (por ejemplo, conectados al paciente 202 usando un cinturón tal como cinturón de electrodos 206). El dispositivo médico 204 puede configurarse para producir un conjunto de señales eléctricas (por ejemplo, a través del dispositivo generador programable como se describió anteriormente) y transmitir las señales al paciente 202 a través de los sensores. Los sensores pueden configurarse para medir una respuesta eléctrica producida por el paciente 202. Los sensores pueden retornar un valor al dispositivo médico 204 indicativo de la respuesta eléctrica medida. Sin embargo, a diferencia de la figura 1, el dispositivo médico 204 se puede configurar para realizar análisis adicionales sobre el valor retornado. Adicionalmente, en algunos ejemplos, el dispositivo médico 204 puede conectarse operativamente a una red encriptada 208 para la transmisión de cualquier información procesada para almacenamiento remoto y/o cálculos adicionales mediante un dispositivo informático remoto tal como un servidor remoto.

La figura 3 ilustra un diagrama de circuito de muestra de un dispositivo médico portátil 300 tal como los descritos en este documento. El dispositivo médico 300 puede incluir un oscilador de frecuencia portadora fija 302 y un modulador equilibrado de modo de corriente 304. En ciertas implementaciones, el oscilador de frecuencia 302 puede configurarse para producir una señal de 27.12 MHz. Sin embargo, debe anotarse que esta frecuencia de señal se proporciona solo a modo de ejemplo y puede variar con base en la funcionalidad prevista del dispositivo médico portátil 700. En ciertas implementaciones, el oscilador de frecuencia 702 puede configurarse para producir una señal que tiene una frecuencia entre 1.0 mHz y 1.0 Hz, 1.0 Hz y 1.0 kHz, 1.0 kHz y 1.0 MHz, 1.0 MHz y 1.0 GHz, y frecuencias por encima de 1.0 GHz.

En algunos ejemplos, el modulador 304 puede modularse mediante una corriente senoide generada por un sintetizador digital directo 306, produciendo de esa manera una señal portadora modulada. En ciertas implementaciones, la corriente senoide puede tener una resolución de frecuencia de 10 MHz y una precisión de frecuencia de 10 ppm.

La señal portadora modulada puede amplificarse mediante un amplificador 308. En ciertas implementaciones, el amplificador 308 puede ser un amplificador de RF equilibrado de clase AB. La salida del amplificador 308 puede filtrarse mediante un filtro 310 para reducir el contenido armónico. La señal filtrada puede ser procesada por un acoplador direccional 312 y pasada a un monitor de potencia 314 y un componente de coincidencia adaptativa 316. El monitor de potencia 314 puede configurarse para monitorizar el nivel de potencia de corriente de la señal filtrada y, si es necesario, proporcionar una señal de ajuste a un microprocesador 318. El microprocesador 318 puede alterar la corriente senoide generada por el sintetizador 306, alterando de esa

manera la potencia de salida. En algunas implementaciones, el microprocesador 318 puede conectarse operativamente a una interfaz óptica 320 del dispositivo médico 300 que está configurado para mostrar información recibida desde el microprocesador. En algunos ejemplos, la interfaz óptica 320 puede incluir un dispositivo de entrada tal como una pantalla táctil para recibir información de entrada de un paciente o un usuario del dispositivo médico 300.

El dispositivo médico 300 también puede incluir una batería 322 y un componente de gestión de potencia 324 configurado para gestionar y distribuir potencia generada por la batería. En algunos ejemplos, la batería 322 puede ser una batería recargable acoplada a un componente de carga 326 configurado para proporcionar una señal de carga a la batería cuando el dispositivo médico 300 está conectado a una fuente de potencia exterior.

Como se anotó anteriormente, la salida del acoplador direccional 312 se puede pasar a un componente de coincidencia adaptativa 316. El componente de coincidencia adaptativa 316 también puede conectarse a y controlarse mediante el microprocesador 318. Tras recibir instrucciones desde el microprocesador 318, el componente de coincidencia adaptativa 316 se puede configurar para proporcionar una señal de salida de RF a uno o más sensores posicionados en el cuerpo del paciente.

En ciertas implementaciones, la potencia filtrada se puede mantener a un nivel deseado por medio de un bucle de control de nivel automático que incluye, como se describió anteriormente, el monitor de potencia 314 y el microprocesador 318, asegurando que el cambio en voltaje a medida que se descarga la batería 322 no afecte significativamente el tratamiento. La potencia reflejada se minimiza ajustando el componente de coincidencia adaptativa 316 para asegurar una transferencia eficiente de señales terapéuticas al paciente. En algunos ejemplos, el dispositivo médico 300 puede controlarse directamente desde un ordenador a través de un enlace óptico usando un comando de frecuencia y duración y retornar a un estado de baja potencia después de un período de tiempo definido.

La figura 4 ilustra un diagrama de circuito de muestra para producir una señal portadora modulada como se describió anteriormente en la descripción de la figura 3. Como se anotó anteriormente, la señal sinusoidal de modulación puede generarse mediante un sintetizador digital directo (DDS) 402, el DDS incluye un convertidor digital a analógico (DAC) de salida de corriente integrado. En ciertas implementaciones, la señal sinusoidal de modulación puede estar en el rango de frecuencia de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 50 kHz.

Se puede usar un espejo de corriente 404 para accionar el modulador de amplitud equilibrado de modo de corriente. La entrada al espejo de corriente 404 puede incluir dos componentes, la senoide desde el DDS 402 y una corriente DC que es ajustable para establecer la profundidad de modulación en un rango deseado, por ejemplo, 85% a 90% de la señal original. La salida desde el espejo de corriente 404 puede formar la cola de un par de transistores que opera como una fuente de corriente de alta impedancia con corriente $2I_E = I_{DC} + I_0 \sin(\omega t)$, estableciendo la corriente la ganancia, g_m , de los amplificadores de transistores en el par diferencial. Las bases de los transistores se pueden desviar al voltaje V_b , un transistor se puede alimentar con la señal portadora a 27.12 MHz, y el segundo transistor se puede mantener en una pequeña conexión a tierra de señal. La señal portadora se puede amplificar diferencialmente con una ganancia que varía en simpatía con la señal de modulación, y las dos salidas se pueden combinar usando, por ejemplo, un transformador balun con derivación central. La señal modulada combinada puede alcanzar niveles de señal dos veces más altos que los que estarían disponibles a partir de una configuración de único extremo para el mismo voltaje de batería. La salida del modulador es de este modo la señal modulada de AM deseada, por ejemplo, una señal portadora de 27.12 MHz.

La figura 5 ilustra un diagrama de circuito de muestra para un amplificador 500 (por ejemplo, amplificador 308 como se describió anteriormente en la descripción de la figura 3). La señal desde el modulador de modo de corriente se puede amplificar para lograr un nivel de señal requerido usando un amplificador equilibrado 500.

La ganancia del amplificador 500, y por tanto el nivel de salida, es un poco dependiente del voltaje de batería, por lo tanto el amplificador puede estar precedido por un atenuador variable 502 que es ajustable para mantener una potencia de salida constante a medida que la batería se descarga. El atenuador 502 puede usar un diodo PIN en derivación en una configuración de atenuador T en la cual una corriente más alta a través del diodo da como resultado una atenuación más alta. Como se anotó anteriormente, en ciertas implementaciones, el amplificador 500 puede ser un diseño equilibrado de clase AB con dispositivos de RF paralelos para aumentar la capacidad actual.

El transformador de entrada puede convertir la entrada desde una señal de único extremo a una señal equilibrada y puede coincidir la impedancia de entrada de los dispositivos. Cada par de dispositivos puede amplificar medio ciclo de la señal. Como tal, la señal de salida puede acercarse al doble del voltaje de batería en amplitud pico antes del recorte. El transformador de salida puede combinar las dos señales para producir la señal de salida final. La desviación de clase AB asegura que se minimice cualquier distorsión cruzada. La relación de transformación de impedancia de transformador balun de salida se puede elegir de tal manera que se pueda generar la potencia de salida deseada dado el voltaje de suministro (batería) limitado. El diseño de amplificador equilibrado suprime los productos de distorsión de orden uniforme; sin embargo, los armónicos de

orden impar se pueden suprimir usando un filtro de paso bajo 502, por ejemplo, un filtro de paso bajo de 5to orden.

La figura 6 ilustra un diagrama de circuito de muestra para monitorizar la potencia directa y reflejada de RF producida por el amplificador. La salida desde el amplificador (por ejemplo, amplificador 500) se puede muestrear usando un acoplador direccional 602, y la señal detectada usando un detector de potencia de registro 604 con, por ejemplo, rango dinámico >30 dB. La señal de salida se puede filtrar de paso bajo para obtener la potencia envolvente promedio desde las señales de amplitud modulada. En ciertas implementaciones, la potencia envolvente promedio se puede medir mediante un convertidor de análogo a digital (ADC) 612 para permitir que el microprocesador reporte el valor al ordenador de control para uso en un bucle de control que mantiene una potencia de salida constante a medida que cambia el voltaje de batería.

En algunos ejemplos, el voltaje detectado que equivale a la potencia de salida promedio se puede comparar con el valor deseado usando un comparador 606. La salida digital se puede filtrar usando un filtro de bucle de adelanto-retraso pasivo 608 con constantes de tiempo apropiadas para mantener la estabilidad del bucle de control. La salida del filtro de bucle 608 se puede regular y usar para accionar un atenuador de diodo PIN para ajustar la ganancia global para obtener la potencia de salida deseada.

El acoplador direccional 602 también puede muestrear la potencia reflejada desde la carga, en este caso el aplicador, usando un detector de potencia de registro 610. El nivel promedio puede determinarse usando un filtro de paso bajo y puede muestrearse usando un ADC 612. El ordenador de control puede comparar las potencias directa y reflejada y ajustar una unidad de sintonización de aplicador 614 para encontrar las configuraciones con la potencia reflejada más baja o transferencia de potencia óptima al paciente. Se pueden usar diversos algoritmos. Por ejemplo, el ordenador de control puede ajustar cada uno de los tres elementos por turno, aumentando o disminuyendo en valor, y determinar si la reflexión se reduce o no, repitiendo este proceso iterativamente hasta que se encuentre un mínimo.

Como se describe en este documento, el diagnóstico de paciente se puede realizar con la ayuda de valores de Hdp medidos y valores de Hdp registrados. Los valores de Hdp registrados se pueden medir en un número de pacientes que ya sea son prediagnosticados que padecen una pobre condición de salud identificada o que están en una condición saludable. Los valores de Hdp pueden almacenarse en tiempos determinados y durante períodos de tiempo determinados, como se describe con mayor detalle a continuación (figuras 9-11).

En una realización, un sistema incluye un sistema de monitorización de Hdp usado para medir y registrar valores de Hdp y un generador de frecuencia configurado para proporcionar una o más frecuencias altamente específicas a un paciente a través de señales portadoras de radiofrecuencia (RF).

En una realización, el sistema puede identificar SFq, que son un subgrupo de las señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica. La SFq puede usarse para influir en las funciones o mal funcionamientos celulares en un sujeto mamífero de sangre caliente. La exposición de un sujeto mamífero de sangre caliente a la SFq puede causar que los valores de variación representativos de Hdp cambien de una manera que indique si una o más señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica tienen o no un efecto biológico potencial en el sujeto mamífero de sangre caliente. La especificidad de los cambios en los valores de variación representativos de Hdp puede ser un marcador sustituto para el diagnóstico y tratamiento del sujeto mamífero de sangre caliente.

En una realización, el sistema puede almacenar uno o más grupos de SFq identificada en un servidor conectado mediante una plataforma protegida basada en Internet para formar una biblioteca inteligente de SFq (ILf). Los datos almacenados pueden combinarse, organizarse, compararse y caracterizarse para uso en el diagnóstico de pacientes o individuos y en el tratamiento de condiciones de salud en pacientes que tienen diagnósticos similares.

El generador de frecuencia integrado usado para emitir o exponer un sujeto mamífero de sangre caliente a una o más señales portadoras de RF de alta frecuencia específica puede ser un generador programable y puede ser un componente electrónico que se puede activar mediante potencia eléctrica como parte de un sistema integrado. El generador programable puede emplearse para influir en funciones celulares o mal funcionamientos en un sujeto mamífero de sangre caliente. El generador programable puede incluir uno o más circuitos generadores de energía electromagnética de baja energía controlables configurados para generar una o más señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica. Se proporcionan uno o más microprocesadores o circuitos integrados que incluyen o se comunican con el uno o más circuitos generadores. En una realización, el uno o más microprocesadores también pueden usarse para controlar la transmisión y recepción de información de control desde un sistema de procesamiento. En una realización, el uno o más circuitos generadores pueden incluir uno o más generadores de señales de control de frecuencia de modulación de amplitud (AM) configurados para controlar variaciones de amplitud modulada de la una o más señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica. El uno o más circuitos generadores pueden incluir además uno o más generadores de señales de control de frecuencia de AM programables configurados para controlar la frecuencia a la cual se generan las modulaciones de amplitud.

- El sistema puede incluir además un sistema de procesamiento configurado para integrar y sincronizar el sistema de monitorización de Hdp y el uno o más generadores programables. El sistema de procesamiento puede procesar diversos valores de Hdp medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp mientras que se expone a un sujeto mamífero de sangre caliente a una o más señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica emitidas por el uno o más generadores programables. La información que resulta de tal procesamiento puede almacenarse, por ejemplo, en la ILf. El sistema de procesamiento puede controlar, sincronizar y cargar además un programa de control en el uno o más generadores programables con una serie específica de SFq. Como tal, el sistema de procesamiento puede integrar y sincronizar el monitor de Hdp, la ILf y el uno o más generadores programables para soportar una solución integrada.
- En una realización, el sistema de procesamiento y la ILf pueden ser parte de un servidor conectado al resto del sistema mediante una plataforma web protegida. La ILf puede incluir una capacidad de inteligencia artificial usada para almacenar, combinar, organizar, comparar, caracterizar y procesar valores de variación de SFq y representativos de Hdp registrados. La ILf puede almacenar y organizar una serie de valores de variación de SFq y representativos de Hdp identificados en un sujeto o paciente mamífero de sangre caliente. Luego se pueden cargar una o más series de SFq en el uno o más generadores programables. El uno o más generadores programables pueden controlar con precisión la emisión de la frecuencia de las modulaciones de amplitud con una precisión de al menos 1000 partes por millón (ppm) en relación con una o más frecuencias de AM de referencia determinadas o predeterminadas. En una realización, las frecuencias de AM pueden estar dentro de un rango de 0.01 Hz a 150 kHz. El sistema de procesamiento puede incluir además una conexión o una posición de acoplamiento. La posición de conexión o acoplamiento se puede usar para conectar o acoplar el sistema de procesamiento a un aplicador eléctricamente conductor que aplica la una o más emisiones de baja energía de amplitud modulada a las frecuencias de modulación controladas con precisión al sujeto mamífero de sangre caliente.
- A través del curso de la realización de numerosos ensayos clínicos en los cuales se han registrado múltiples mediciones de diversos valores de Hdp en pacientes, se ha determinado que tales valores de Hdp difieren con base en el tipo de condición de salud que enfrenta un paciente. En particular, se han identificado diferentes valores de Hdp con respecto a diferentes tipos de cáncer. Tales determinaciones han proporcionado una base para proponer un procedimiento de diagnóstico basado en valores medidos de Hdp que se usa para diagnosticar una forma particular de cáncer en un paciente. Estas determinaciones sugirieron además que muchas condiciones de salud que padece un paciente, incluyendo invasiones virales, parasitarias u otras patógenas, disfunciones orgánicas, que podrían llevar a toxinas que están presentes en la sangre de un paciente, abuso de drogas, venenos, niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), veneno de una mordedura de serpiente y similares, pueden diagnosticarse en un paciente sobre la base de ciertos valores medidos de Hdp identificados.
- Se puede usar un sintetizador de frecuencia para generar una frecuencia particular o una serie de frecuencias con precisión. Por ejemplo, un usuario puede usar un teclado u otro dispositivo de entrada para seleccionar una o más frecuencias, lo cual a su vez puede hacer que un circuito ENCIENDA o APAGUE una señal generada dentro de intervalos de tiempo bien definidos.
- En una realización, un sistema de procesamiento procesa los valores de Hdp medidos y registrados por un sistema de monitorización de Hdp conectado a un sujeto mamífero de sangre caliente durante la exposición a una o más señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica emitidas por un generador programable. El sistema de monitorización de Hdp puede medir y registrar valores de Hdp para procesamiento adicional. El sistema de procesamiento puede incorporar uno o más algoritmos que analizan los valores de Hdp registrados obtenidos por el sistema de monitorización de Hdp. El sistema de procesamiento usa diversos valores de Hdp medidos y registrados del sujeto e identifica SFq, caracterizado por patrones reconocibles de cambios de valores de variación de Hdp, denominados en este documento como valores de variación representativos de Hdp. La SFq es un subconjunto de las señales portadoras de RF de frecuencia altamente específica que influyen en las funciones o mal funcionamientos celulares en un sujeto mamífero de sangre caliente (es decir, un paciente). El sistema de procesamiento generalmente identifica los diversos valores de Hdp medidos y registrados del paciente usando electrodos colocados en contacto tópico con diversas partes determinadas del cuerpo como parte del sistema de monitorización de Hdp. El sistema de monitorización de Hdp comprende además un componente de registro que registra los diversos valores de Hdp medidos identificados del paciente. En una realización, el componente de registro puede almacenar los valores de Hdp medidos en un dispositivo de almacenamiento del sistema de monitorización de Hdp. En una realización alternativa, el componente de registro puede almacenar los valores de Hdp medidos en cualquier dispositivo de almacenamiento en el cual se puedan registrar los diversos valores de Hdp medidos identificados del paciente para procesamiento inmediato y/o futuro. Los valores de Hdp pueden incluir los valores de, por ejemplo, uno o más de los siguientes parámetros hemodinámicos:
- intervalo RR (intervalo desde un pico R hasta el siguiente pico R como se muestra, por ejemplo, en un electrocardiograma (ECG)) (RRI);
 - frecuencia cardíaca (HR);

- presión arterial sistólica (sBP);
- presión arterial diastólica (dBP);
- presión arterial media (mBP);
- presión de pulso (PP);
- 5 • volumen sistólico (SV);
- gasto cardíaco (CO); y
- resistencia periférica total (TPR).

En una realización, el sistema de procesamiento puede incluir un sincronizador de dispositivos, un agregador de datos, un dispositivo de almacenamiento y/o una interfaz de almacenamiento, y un controlador de interfaz. El controlador de interfaz puede ser responsable de hacer coincidir los valores de Hdp y la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica (sincronización). Adicionalmente, o alternativamente, el controlador de interfaz puede ser responsable de consolidar los registros (agregación de datos) que van a ser almacenados (almacenamiento) para procesamiento adicional (controlador de interfaz) de tal forma que los valores de Hdp estén vinculados a una exposición a uno o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica a partir de las cuales fueron medidos tales valores de Hdp. El sistema de monitorización de Hdp y el generador programable se pueden conectar a través del controlador de interfaz. Los módulos que corresponden a sincronización y agregación de datos, y la interfaz de almacenamiento pueden empaquetarse como una solución de hardware integrada portátil.

En otra realización, el sistema de procesamiento puede incluir, *inter alia*, dos componentes: un componente de minería estadística y un componente de aprendizaje automático/teoría de juegos evolutivos. Debe anotarse que, como se usa en este documento, el aprendizaje automático se refiere a diversos tipos de aprendizaje automático que incluyen, por ejemplo, aprendizaje automático profundo y el aprendizaje automático en capas. El componente de minería estadística puede incluir una serie de procedimientos matemáticos basados en análisis discriminante y máquina de vectores de soporte (SVM). Los valores de Hdp pueden ser variables métricas seleccionadas constantes y sus nuevos atributos dependientes que se analizan con base en diferentes métodos estadísticos bien establecidos. Usando análisis discriminante multivariado y otra transformación de coordenadas basada en análisis de componentes relevantes, los valores de Hdp se pueden representar como centroides de valores de variación representativos de Hdp con valores umbral bien definidos con el fin de optimizar las métricas comunes. El componente de aprendizaje automático/teoría de juegos evolutivos puede incluir análisis de grupos, permanentemente refinados y algoritmos matemáticos actualizados que o mediante nuevos atributos discriminatorios, realizan un refinamiento de límites para (1) identificar patrones de respuestas para frecuencias específicas de condiciones de salud, denominadas en este documento valores de variación representativos de Hdp, y (2) almacenar valores de variación representativos de Hdp y las correspondientes frecuencias específicas de condición de salud. Estos componentes pueden implementarse en un sistema de lado de servidor central y seguro conectado a la solución de hardware integrada a través de comunicación encriptada a través de una red, tal como el Internet.

En aún otra realización, se puede ubicar una ILf en el sistema de servidor central y seguro. En una realización, la biblioteca puede conectarse a todas las instancias de la solución de hardware integrada a través de comunicación encriptada a través de una red, tal como el Internet. En tal realización, la solución de red puede proporcionar un sistema integrado y evolutivo, en tiempo real que combine todos los dispositivos de trabajo. Los datos de información clínica y demográfica del paciente anonimizado actualizados permanentes recolectados desde los resultados reportados por el médico y paciente combinados con registros de valores de variación representativos de Hdp y las frecuencias específicas de condición de salud (SFq) correspondientes y los datos pueden almacenarse en la ILf. Los valores umbral para los valores de variación representativos de Hdp se pueden refinar con base en los valores recién agregados. Tales datos pueden estructurarse y procesarse para refinar los procedimientos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de una condición de salud de un paciente. ILf puede tener capacidades informáticas para soportar la minería de datos estadísticos y el aprendizaje automático para el reconocimiento de patrones y teoría de juegos evolutivos para la identificación de puntos de equilibrio, que caracterizan la mejor coincidencia posible para cada serie de valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp y que corresponden a la información de resultado de diagnóstico y tratamiento. Los procedimientos de refinamiento se implementan como metaprogramas basados en inteligencia artificial, que tienen en cuenta la segmentación de pacientes. El generador programable está conectado mediante el controlador de interfaz en el sistema de procesamiento con el fin de transferir datos entre el sistema de procesamiento y el generador programable. Los procedimientos refinados luego se descargan de vuelta al módulo de sistema de procesamiento de la solución de hardware integrada, con el fin de reprogramar el generador programable.

El controlador de interfaz puede conectar el generador de frecuencia programable al sistema de procesamiento con el fin de permitir la transferencia de datos. Se pueden descargar procedimientos refinados al sistema de

procesamiento con el fin de actualizar el generador de frecuencia programable antes de o durante una sesión de tratamiento.

En una realización, se puede determinar un diagnóstico de una condición de salud de un paciente con base en uno o un grupo de valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp identificados por el sistema de procesamiento. En una realización, se puede enviar una pluralidad de valores de Hdp medidos y registrados al sistema de procesamiento durante la exposición del paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El sistema de procesamiento puede identificar valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp en un paciente diagnosticado con una condición de salud. En una realización, los valores de variación de SFq y representativos de Hdp identificados pueden almacenarse en la ILf. El sujeto mamífero de sangre caliente, durante la exposición a un grupo seleccionado de SFq (es decir, un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica emitidas por un generador programable) puede tener diversos valores de Hdp que son medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp procesado para identificar el patrón de respuesta hemodinámica característico a la exposición de SFq. El sistema de procesamiento identifica valores de variación representativos de Hdp relacionados con el grupo de SFq seleccionado. La información procesada puede almacenarse en la ILf para comparaciones de bases de datos instantáneas y/o futuras. La identificación de diagnóstico puede ser el resultado de la búsqueda de patrones de respuesta que sean consistentes con una condición de salud específica de un paciente. El sistema de procesamiento puede diagnosticar una condición de salud de un paciente incorporando una serie de algoritmos matemáticos que analizan los datos de Hdp registrados obtenidos por el sistema de monitorización de Hdp.

En otra realización, se puede permitir a un usuario buscar SFq. El procedimiento de búsqueda se puede realizar durante la exposición de un paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. Por ejemplo, la búsqueda de SFq puede incluir un proceso que involucra que el sistema de monitorización de Hdp revise Hdp medido y registrado almacenado en el sistema de procesamiento durante la exposición del paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El procedimiento de búsqueda de SFq puede involucrar la aplicación de algoritmos matemáticos para determinar una serie de frecuencias específicas que van a ser proporcionadas por los generadores programables. En una realización, el proceso de búsqueda puede incluir el procesamiento de valores de Hdp medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una serie de frecuencias específicas, tales como un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica, producidas por un generador programable en un sujeto mamífero de sangre caliente con una condición de salud desconocida o un paciente con una condición de salud conocida. Con respecto a la exposición de un sujeto o paciente a una secuencia predeterminada de una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica, el término "controlado con precisión" significa que las emisiones electromagnéticas moduladas de baja energía se modulan dentro de una resolución de como máximo aproximadamente 1 Hz de frecuencias más altas (mayores que aproximadamente 1000 Hz). Por ejemplo, si una frecuencia de modulación determinada o predeterminada que va a ser aplicada al sujeto mamífero de sangre caliente es aproximadamente 2000 Hz, el control preciso de tal emisión modulada de baja energía requiere que la frecuencia generada esté entre aproximadamente 1999 Hz y aproximadamente 2001 Hz. El sistema de procesamiento identifica valores de variación de SFq y representativos de Hdp durante el procedimiento de búsqueda.

En una realización, se puede descubrir nueva SFq. El procedimiento de descubrimiento puede realizarse durante la exposición de un individuo o paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El descubrimiento de nueva SFq puede incluir que el sistema de procesamiento reciba valores de Hdp medidos y registrados desde el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El descubrimiento de nueva SFq puede involucrar además la aplicación de algoritmos matemáticos para determinar una serie de frecuencias específicas mediante los generadores programables. En una realización, el proceso de búsqueda puede procesar valores de Hdp medidos y registrados desde el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una serie de frecuencias específicas que son un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica producidas por un generador programable en un sujeto mamífero de sangre caliente con una condición de salud conocida. En una realización, el sistema de procesamiento identifica valores de variación de SFq y representativos de Hdp durante el proceso de descubrir nueva SFq.

En una realización, se puede determinar un diagnóstico de una condición de salud de un paciente con base en uno o un grupo de valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp identificados por el sistema de procesamiento. En una realización, se puede enviar una pluralidad de valores de Hdp medidos y registrados al sistema de procesamiento durante la exposición del paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El sistema de procesamiento puede identificar valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp en un paciente diagnosticado con una condición de salud. En una realización, los valores de variación de SFq y representativos de Hdp identificados pueden almacenarse en la ILf. El sujeto mamífero de sangre caliente, durante la exposición a un grupo seleccionado de SFq (es decir, un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica emitidas por un generador programable) puede tener diversos valores de Hdp que son medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp procesado para identificar el patrón de respuesta hemodinámica característico a la

exposición de SFq. El sistema de procesamiento identifica valores de variación representativos de Hdp relacionados con el grupo de SFq seleccionado. La información procesada puede almacenarse en la ILf para comparaciones de bases de datos instantáneas y/o futuras. La identificación de diagnóstico puede ser el resultado de la búsqueda de patrones de respuesta que sean consistentes con una condición de salud específica de un paciente. El sistema de procesamiento puede diagnosticar una condición de salud de un paciente incorporando una serie de algoritmos matemáticos que analizan los datos de Hdp registrados obtenidos por el sistema de monitorización de Hdp.

En otra realización, se puede permitir a un usuario buscar SFq. El procedimiento de búsqueda se puede realizar durante la exposición de un paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. Por ejemplo, la búsqueda de SFq puede incluir un proceso que involucra que el sistema de monitorización de Hdp revise Hdp medido y registrado almacenado en el sistema de procesamiento durante la exposición del paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El procedimiento de búsqueda de SFq puede involucrar la aplicación de algoritmos matemáticos para determinar una serie de frecuencias específicas que van a ser proporcionadas por los generadores programables. En una realización, el proceso de búsqueda puede incluir el procesamiento de valores de Hdp medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una serie de frecuencias específicas, tales como un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica, producidas por un generador programable en un sujeto mamífero de sangre caliente con una condición de salud desconocida o un paciente con una condición de salud conocida. Con respecto a la exposición de un sujeto o paciente a una secuencia predeterminada de una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica, el término "controlado con precisión" significa que las emisiones electromagnéticas moduladas de baja energía se modulan dentro de una resolución de como máximo aproximadamente 1 Hz de frecuencias más altas (mayores que aproximadamente 1000 Hz). Por ejemplo, si una frecuencia de modulación determinada o predeterminada que va a ser aplicada al sujeto mamífero de sangre caliente es aproximadamente 2000 Hz, el control preciso de tal emisión modulada de baja energía requiere que la frecuencia generada esté entre aproximadamente 1999 Hz y aproximadamente 2001 Hz. El sistema de procesamiento identifica valores de variación de SFq y representativos de Hdp durante el procedimiento de búsqueda.

En una realización, se pueden descubrir nueva SFq. El procedimiento de descubrimiento puede realizarse durante la exposición de un individuo o paciente a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El descubrimiento de nueva SFq puede incluir que el sistema de procesamiento reciba valores de Hdp medidos y registrados desde el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. El descubrimiento de nueva SFq puede involucrar además la aplicación de algoritmos matemáticos para determinar una serie de frecuencias específicas mediante los generadores programables. En una realización, el proceso de búsqueda puede procesar valores de Hdp medidos y registrados desde el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una serie de frecuencias específicas que son un subgrupo de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica producidas por un generador programable en un sujeto mamífero de sangre caliente con una condición de salud conocida. En una realización, el sistema de procesamiento identifica valores de variación de SFq y representativos de Hdp durante el proceso de descubrir nueva SFq.

En aún otra realización, el sistema puede usarse para construir y actualizar la ILf. El proceso usado para construir y actualizar la biblioteca ILf con frecuencias puede usar el sistema de procesamiento para identificar valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp en sujetos mamíferos de sangre caliente. El sistema de procesamiento puede almacenar valores de variación de SFq y Hdp representativos identificados en un servidor central conectado por una plataforma de Internet protegida. La ILf puede almacenar SFq recientemente identificada de sujetos mamíferos de sangre caliente con una condición de salud conocida. Las SFq almacenadas que se originan a partir de sujetos mamíferos de sangre caliente con condiciones de salud conocidas pueden someterse a un procesamiento de inteligencia artificial para permitir el diagnóstico, identificación, y generación de programas de tratamiento futuros para el tratamiento de pacientes diagnosticados con las mismas condiciones de salud. Por ejemplo, una o más SFq identificadas en un paciente diagnosticado con una condición de salud específica pueden usarse con otros sujetos mamíferos de sangre caliente para propuestas de diagnóstico y tratamiento.

En otra realización, un paciente puede ser tratado usando el presente sistema. El procedimiento de tratamiento puede incluir exponer a los pacientes a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica. Los generadores programables pueden cargarse con un control de programa con el fin de producir un grupo de SFq seleccionado y específico de condición de salud que se debe proporcionar a los sujetos mamíferos de sangre caliente con la condición de salud específica. La ILf puede almacenar y actualizar una pluralidad de grupos seleccionados de SFq identificada en sujetos mamíferos de sangre caliente con las mismas condiciones de salud. El sistema de procesamiento puede cargar los generadores programables con controles de programa para exponer sujetos mamíferos de sangre caliente con condición de salud seleccionada al grupo específico de SFq. En una realización, el grupo de SFq puede controlarse con precisión. En una realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.5 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista. En otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.1 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada.

prevista. En aún otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.01 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista. En todavía otra realización, el grupo de SFq puede tener una resolución de aproximadamente 0.001 Hz desde la frecuencia de modulación determinada o predeterminada prevista.

- 5 En una realización, el sistema puede usarse para proporcionar tratamiento de seguimiento a un paciente. El procedimiento de seguimiento puede incluir procedimientos de prueba en pacientes bajo tratamiento por una condición de salud durante un período de tiempo determinado o puede realizar prueba en tiempo real en pacientes durante la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica mientras están bajo un ciclo de tratamiento. El procedimiento de prueba de seguimiento puede realizarse durante la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica en un individuo o paciente. La prueba de seguimiento de un paciente con una condición de salud conocida puede involucrar la aplicación de algoritmos matemáticos para determinar una serie de frecuencias específicas que van a ser cargadas en el uno o más generadores programables. La prueba de seguimiento puede incluir proporcionar al sistema de procesamiento Hdp medido y registrado desde el sistema de monitorización de Hdp durante la exposición a una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica para comparación de seguimiento. El sistema de procesamiento puede identificar valores de variación de SFq y representativos de Hdp durante el procedimiento de prueba de seguimiento que pueden o pueden no modificarse como resultado del tratamiento de un paciente. El resultado de procedimiento de prueba de seguimiento puede ser capaz de identificar patrones de respuesta consistentes con una predicción no invasiva de respuesta al tratamiento de una condición de salud. El sistema de procesamiento puede incorporar una serie de algoritmos matemáticos que analizan los datos de Hdp registrados obtenidos por el sistema de monitorización de Hdp.

- 25 De importancia es que la exposición de emisiones de SFq sea a un nivel de energía muy bajo y seguro y que dé como resultado niveles bajos de absorción, la razón se cree que es que los intercambios fisiológicos o flujo de impulsos eléctricos dentro de los animales de sangre caliente (que van a ser afectados mediante la aplicación de las emisiones de la presente invención) son igualmente a niveles de energía muy bajos. En cualquier caso, en la región (en o cerca de la posición de contacto o inducción cercana del aplicador eléctricamente conductor con un sujeto que recibe tratamiento), la tasa de absorción específica (SAR) debe ser y lo más preferiblemente es sustancialmente menor que 1.6 mW/g de peso de tejido vivo.

- 30 Además de importancia para lograr el efecto terapéutico biológico previsto es que la estabilidad de las emisiones se mantenga durante la emisión, y que tal estabilidad debería ser preferiblemente del orden de 10^{-5} , más preferiblemente 10^{-6} , y lo más preferiblemente 10^{-7} , siendo la estabilidad determinada como la desviación relativa de la frecuencia dividida por la frecuencia deseada, por ejemplo, $0.01 \text{ Hz (desviación)} / 1,000 \text{ Hz (frec. deseada)} = 10^{-5}$.

- 35 La exposición de una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica por los generadores programables integrados en la invención. El generador programable es un componente electrónico con mejoras significativas a partir de un dispositivo médico patentado que incluye un microprocesador (que puede ser reemplazado más recientemente por un circuito integrado). El generador programable en la invención usa información de control que se carga desde el sistema de procesamiento. Las otras mejoras consisten en que el generador programable en la invención es la parte integrada de la invención, que combina otros dispositivos médicos tal como un sistema de monitorización de Hdp y otros servidores informáticos, todos ellos operando juntos y sincronizados por el sistema de procesamiento como un único dispositivo médico nuevo. Como resultado, el nuevo y mejorado generador programable se puede cargar instantáneamente con series actualizadas de SFq específica identificada en un único sujeto mamífero de sangre caliente o identificada en un grupo de sujetos mamíferos de sangre caliente con las mismas condiciones de salud. Además, el nuevo y mejorado generador programable en la invención soporta diferentes aplicaciones además del tratamiento de un paciente, tal como diagnóstico, búsqueda de SFq y seguimiento de un tratamiento. El microprocesador (o ahora alternativamente circuito integrado) controla entonces la función del generador programable para producir las emisiones terapéuticas deseadas. También se describe la provisión en el generador programable de un transformador de impedancia conectado intermedio del emisor de emisiones electromagnéticas de baja energía y una sonda (aquí se describe más ampliamente como un aplicador eléctricamente conductor) para aplicar las emisiones al paciente. El transformador de impedancia hace coincidir sustancialmente la impedancia del paciente visto desde el circuito emisor con la impedancia de la salida del circuito emisor.

- 55 El sistema de monitorización de Hdp es un dispositivo médico actualmente disponible y patentado con diferentes marcas y usado en diferentes aplicaciones que se integra en la presente invención. El sistema de monitorización de Hdp es necesario para medir y registrar los valores de Hdp usados por el sistema de procesamiento para la identificación de SFq. La SFq identificada se usa para el diagnóstico y tratamiento de una condición de salud de un paciente. El sistema integra el sistema de monitorización de Hdp que mide y registra diversos valores de Hdp identificados del paciente. El sistema generalmente mide diversos valores de Hdp identificados del paciente utilizando electrodos colocados en contacto tópico con diversas partes determinadas del cuerpo. El sistema de monitorización de Hdp comprende además medios de registro que

registran los diversos valores de Hdp identificados del paciente. Los medios de registro pueden utilizar cualquier dispositivo de almacenamiento en el cual se puedan registrar los diversos valores de Hdp medidos identificados del paciente. El almacenamiento de Hdp medido y registrado de acuerdo con la invención, que requiere que se mida y registre una variedad de valores de Hdp, que incluye los valores de al menos los siguientes nueve Hdp:

- 5 • intervalo RR (intervalo desde el pico R hasta el siguiente como se muestra en un electrocardiograma (ECG) (RRI);
- frecuencia cardíaca (HR);
- presión arterial sistólica (sBP);
- presión arterial diastólica (dBP);
- 10 • presión arterial media (mBP);
- presión de pulso (PP);
- volumen sistólico (SV);
- gasto cardíaco (CO); y
- resistencia periférica total (TPR).

- 15 Los valores de Hdp se miden y registran siguiendo procedimientos establecidos. Las mediciones iniciales durante períodos de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica de no exposición en un individuo o paciente o valores de Hdp de los mismos se denominan en este documento mediciones basales o valores de Hdp basales. En términos de procedimiento, las mediciones iniciales de los parámetros anteriores se realizan en sujetos mamíferos de sangre caliente después de un período de relajación, por ejemplo
- 20 aproximadamente 15 minutos, mientras el paciente está acostado en una posición supina (la cara y preferiblemente también las palmas de las manos mirando hacia arriba) o en otra posición cómoda y relajada.

- Después de haber realizado las mediciones iniciales anteriores, los sujetos mamíferos de sangre caliente diagnosticados o prediagnosticados son expuestos a o aplicación de los procedimientos descritos anteriormente, es decir diagnóstico, búsqueda de SFq, descubrimiento de nueva SFq, seguimiento del
- 25 tratamiento que involucra exposición a o aplicación de series seleccionadas de una o más señales de salida portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica, las mismas se denominan en este documento mediciones de exposición o valores de Hdp de exposición.

- Las una o más señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica mencionadas anteriormente son señales de salida de frecuencia de campo electromagnético (EMF) que pueden producirse mediante un
- 30 programa de control cargado en el generador programable capaz de generar señales de salida de EMF en ciertas frecuencias de modulación de amplitud (AM) predeterminadas. Los sujetos o pacientes están más preferiblemente expuestos a o las señales de salida de EMF se aplican a los pacientes durante los tiempos de latido del corazón durante un período de tiempo determinado, lo más preferiblemente durante el tiempo de al menos diez tiempos de latido del corazón del paciente o un período de al menos 10 segundos. En algunas
- 35 realizaciones, los sujetos o pacientes están expuestos a o las señales de salida de EMF se aplican a pacientes durante el tiempo de al menos tres tiempos de latidos del corazón del paciente o un período de al menos 3 segundos. Este procedimiento es parte de la solución integrada de la invención y en general tendría lugar mientras el paciente permanece conectado a o se reconecta tanto al sistema de monitorización de Hdp sincronizado como al generador programable del sistema de la invención de tal manera que los valores de Hdp
- 40 puedan ser medidos y registrados durante el período de exposición o aplicación. Sin embargo, los valores de Hdp pueden ser también o alternativamente la fuente de datos para identificar valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp después del procesamiento de software descrito anteriormente.

- Los valores de Hdp anteriores medidos durante o después de las exposiciones o aplicaciones anteriores a sujetos o pacientes se denominan en este documento como exposición o valores de Hdp de exposición y
- 45 postexposición o valores de Hdp postexposición, respectivamente.

- Los procedimientos anteriores, en general como se aplican a múltiples pacientes prediagnosticados o pacientes diagnosticados con condiciones de salud conocidas que padecen una forma identificada de pobre condición de salud, proporcionan múltiples valores de Hdp basales, múltiples valores de Hdp de exposición y múltiples
- 50 valores de Hdp postexposición en relación con la forma prediagnosticada o diagnosticada identificada de pobre condición de salud. Estos múltiples valores de Hdp, por ejemplo para la mayoría si no para todos los nueve parámetros de Hdp enumerados anteriormente, pueden ser en general valores algo dispersos. Por consiguiente, con los propósitos de definir valores representativos de Hdp, tales valores dispersos se enviarían regularmente al sistema de procesamiento que integra múltiples cálculos matemáticos con los propósitos de identificar valores de variación de SFq y representativos de Hdp.

En línea con lo anterior, el sistema de monitorización de Hdp es solo parte de la presente invención, proporciona medios para que el software procese valores de Hdp para uso en la identificación de SFq y el diagnóstico de las condiciones de salud de un paciente. La identificación de valores de variación de SFq y representativos de Hdp se denominan marcadores sustitutos representativos que se determinan a través del sistema de procesamiento del sistema de monitorización de Hdp que mide y registra los valores de Hdp realizados durante los períodos de no exposición y exposición en pacientes prediagnosticados y diagnosticados ya sea como sanos o que padecen una forma conocida de pobre condición de salud.

Los marcadores sustitutos representativos empleados para los propósitos de diagnóstico, búsqueda de SFq, tratamiento y seguimiento del tratamiento, en términos de la presente invención, se derivan desde combinaciones computacionales de información tanto de valores medidos de Hdp basales representativos, valores medidos de Hdp de exposición representativos como de valores representativos de Hdp postexposición. Dado que las frecuencias de EMF de exposición empleadas para influir en los valores de Hdp son diferentes para cada condición de salud y los valores de Hdp postexposición son similarmente diferentes, las combinaciones computacionales para derivar marcadores sustitutos representativos para una condición de salud especificada requieren cálculos diferentes se usan análisis discriminantes y métodos estadísticos bien establecidos para la determinación de valores umbral ideales.

La fiabilidad de los valores representativos de marcadores sustitutos es por supuesto dependiente del número de sustitutos prediagnosticados y diagnosticados incluidos para cada tipo de pobre condición de salud examinada. De este modo, ha recibido especial atención la incidencia de pobres condiciones de salud entre las poblaciones, más particularmente una alta incidencia de pobres condiciones de salud que son difíciles de diagnosticar, tales como Carcinoma Hepatocelular (HCC) o enfermedades hepáticas relacionadas. De manera similar, hasta ahora también ha recibido especial atención la incidencia relativamente alta del cáncer de mama, como se reporta a continuación.

Los valores medidos de Hdp postexposición, en la medida en que puedan reflejarse después de la exposición a o aplicación de señales portadoras de EMF de baja energía, en términos de la invención, pueden compararse con los valores de Hdp que se producen después de la exposición o aplicación a un paciente de valores de frecuencia de EMF predeterminados predeterminados para aliviar una causa de una pobre condición de salud especificada de un paciente. Hacer coincidir los valores de Hdp basales, de exposición y postexposición, por sí solos, o después de usar el sistema de procesamiento puede soportar la eficacia del tratamiento mediante la aplicación de dichas señales portadoras de EMF predeterminadas y proporcionar una indicación preliminar del diagnóstico de la condición de salud del paciente. A continuación se describen referencias a los detalles científicos adicionales relacionados, por ejemplo, específicamente con dos formas diferentes de diagnóstico de cáncer. Aquí, se hace mención al diagnóstico del paciente siguiendo el período basal de no exposición y las correlaciones del diagnóstico del paciente con los patrones hemodinámicos en HCC masculino y cáncer de mama femenino en comparación con controles sanos. De manera similar, se hace mención al patrón de respuesta hemodinámica específico de tumor durante los períodos de exposición.

Los períodos de tiempo de exposición o aplicación de señales de salida de frecuencia de EMF por medio de un dispositivo generador programable de frecuencia variable dentro de un amplio rango de frecuencias; por ejemplo, las frecuencias de EMF dentro de un rango entre desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 150 MHz, pueden requerir un corto período de tiempo para que los valores de Hdp varíen en cualquier valor de frecuencia particular. De este modo, pueden ser requeridas exposiciones o aplicaciones consecutivas de secciones del rango de frecuencias de EMF con el fin de identificar los valores de frecuencia de EMF en los cuales las variaciones de valor de Hdp basal, de exposición y postexposición realmente se producen durante los tiempos de latido del corazón en los cuales los valores de Hdp son, medidos y registrados por el sistema de monitorización de Hdp y procesados por el sistema de procesamiento.

El sistema de la invención incluye, además del generador programable de señal de salida de frecuencia de EMF, el sistema de procesamiento y el servidor central de ILf, los medios de medición y registro de frecuencia de señal de salida para medir y registrar tales valores de frecuencia en los cuales se exhiben variaciones de Hdp de frecuencias de al menos ciertos de los valores Hdp, en este documento valores umbral. De manera similar, medios de registro de valores de Hdp para registrar cada uno de los valores medidos para cada uno de los valores de Hdp identificados, preferiblemente por separado entre sí, medidos y registrados antes, durante o después del período de tiempo de exposición a o aplicación de señales de salida al paciente.

Un componente adicional de la invención integrada, adicional a los descritos anteriormente, es el componente de sistema de procesamiento que puede integrarse con o acoplarse a los medios de registro para registrar los valores de Hdp antes, durante o después de realizar o exponer al paciente a un procedimiento de excitación celular. El componente de sistema de procesamiento puede incluir medios de cálculo controlados por programa para realizar una serie de análisis matemáticos de diversos de los valores de Hdp registrados para obtener valores sustitutos representativos, tales como la identificación de valores de variación de SFq y representativos de Hdp, para cada uno de los diferentes valores de Hdp registrados, haciendo opcionalmente una determinación de relaciones entre diferentes valores representativos de Hdp, y comparando uno o ambos de tales valores representativos o relaciones entre diferentes valores, con valores o relaciones representativos

- predeterminados (valores umbral) característicos de un valor de variación de SFq y/o representativo de Hdp que cambia mientras que se expone al paciente a un procedimiento de excitación celular, predeterminado en pacientes que se conoce que están sanos o que se conoce que padecen o es probable que desarrollen una pobre condición de salud identificada. La comparación de valores sustitutos representativos calculados, tales como valores o relaciones de Hdp registrados y valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp identificados en pacientes diagnosticados con la misma condición de salud, que coinciden con valores o relaciones representativos de Hdp predeterminados y/o valores de variación de SFq y/o representativos de Hdp identificados, lleva a proporcionar una indicación de un diagnóstico de una condición de salud de un paciente.
- El componente de sistema de procesamiento puede, alternativa o adicional a estar integrado o acoplado a los medios de registro como se describió anteriormente, estar ubicado en un servidor central conectado a la invención mediante una plataforma web protegida, que puede realizar el análisis con base en información de Hdp registrada, recibida o comunicada al centro.
- La exposición de SFq identificada ha demostrado actividad biológica y soporta su uso como una novedosa modalidad de tratamiento.
- La figura 7 representa una estructura esquemática ilustrativa para un sistema médico integrado de acuerdo con una realización. Como se muestra en la figura 7, un sistema para diagnosticar una condición de salud de un paciente integra un sistema de monitorización de Hdp y un generador de frecuencia. En una realización, el sistema puede incluir además un sistema de procesamiento.
- El sistema de monitorización de Hdp determina una reserva de rendimiento cardiovascular para cada paciente individual. En una realización, el sistema de monitorización de Hdp puede recibir datos fisiológicos de entrada desde un paciente. Los datos fisiológicos de entrada se pueden usar para obtener un parámetro Z que es o se aproxima a un producto del Volumen Sistólico (SV) del paciente y la Resistencia Vascular Sistémica (SVR) del paciente. El sistema de monitorización de Hdp puede proporcionar además un valor que represente la Tasa Respiratoria (RR) del paciente. El valor de RR puede determinarse mediante una o más de una medición usando un dispositivo dedicado, un cálculo realizado usando los datos fisiológicos de entrada o manualmente usando la mejor estimación, tal como hacer una estimación basada en la frecuencia cardíaca del paciente.
- Se puede usar un generador de sistema de aplicación de emisión electromagnética modulada de baja energía para emitir ondas electromagnéticas de radiofrecuencia (RF) de baja energía a un sujeto mamífero de sangre caliente. Las ondas electromagnéticas de RF de baja energía pueden usarse para tratar a un sujeto mamífero de sangre caliente que padece algún número limitado de condiciones de salud descritas. El sistema descrito en este documento integra y sincroniza el sistema de monitorización de Hdp y el generador a través del sistema de procesamiento, que además puede estar conectado a un servidor central mediante una plataforma basada en web protegida.
- El sistema descrito en este documento puede ser una solución integrada que tiene un componente de lado de paciente y un componente de lado de servidor. El componente de lado de paciente puede incluir el sistema de monitorización de Hdp conectado al generador programable. Tanto el sistema de monitorización de Hdp como el generador programable pueden conectarse al sistema de procesamiento para permitir la sincronización de los dispositivos y permitir la agregación de datos compatibles. El componente de lado de servidor central puede conectarse con el componente de lado de paciente a través de la plataforma basada en web protegida y puede proporcionar almacenamiento de datos y computación basada en inteligencia artificial.
- En ciertas implementaciones, el generador de radiofrecuencia se puede configurar para medir y almacenar valores de potencia de reflexión durante la exposición que están sincronizados con los valores de monitorización de Hdp para un almacenamiento de datos y computación basado en inteligencia artificial adicional como se describe con detalle adicional a continuación.
- Los dos componentes del sistema pueden permitir la transferencia de datos bidireccional en tiempo real como se describió anteriormente. Por ejemplo, una vez que el generador programable se carga con uno o más programas de control de series seleccionadas de SFq, el generador programable puede desconectarse de la solución integrada para permitir el uso ambulatorio. El generador programable se puede reconectar en la solución integrada para permitir la carga por lotes de datos de actualización y para permitir que el perfil de tratamiento automático se transfiera de vuelta al sistema de procesamiento.
- Con referencia a la figura 7, el nuevo dispositivo médico relacionado con la invención es la integración de otros dispositivos médicos. El monitor de Hdp proporciona un método para determinar una reserva de rendimiento cardiovascular para cada paciente individual, que comprende las etapas de: a) recibir datos fisiológicos de entrada del paciente para obtener un parámetro Z que es o se aproxima al producto del Volumen Sistólico (SV) por la Resistencia Vascular Sistémica (SVR); b) proporcionar un valor que represente la Tasa Respiratoria (RR) de dicho paciente, en donde el valor de Tasa Respiratoria (RR) se proporciona mediante mediciones usando dispositivos dedicados, cálculos a partir de los datos fisiológicos de entrada o manualmente usando la mejor estimación, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No.

2015/0005647. c) Electrocardiografía (ECG) y fotopletimografía (PPG), donde ECG mide el biopotencial generado por la actividad eléctrica del corazón y PPG detecta la tasa de flujo sanguíneo, d) Variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV), que es la oscilación en ciclos cardíacos consecutivos.

5 Generador de sistema de aplicación de emisión electromagnética 11, se relaciona con la práctica de emisiones de ondas electromagnéticas de radiofrecuencia (RF) de baja energía a un sujeto mamífero de sangre caliente para tratar a un sujeto mamífero de sangre caliente que padece algún número limitado de condiciones de salud descritas como se describe en Patentes de los Estados Unidos anteriores Nos. 4,649,935 y 4,765,322. El nuevo dispositivo relacionado con la invención integra y sincroniza ambos dispositivos médicos mediante el sistema de procesamiento que conecta el nuevo dispositivo a un servidor central mediante una plataforma basada en web protegida.

10 Con referencia a la figura 7, el nuevo dispositivo médico puede ser una solución integrada con dos componentes: el componente de lado de paciente y el componente de lado de servidor central. El componente de lado de paciente puede incluir el sistema de monitorización de Hdp conectado al generador programable, ambos conectados al sistema de procesamiento en el hardware integrado para hacer sincronización y agregación de datos compatibles. El componente de lado de servidor central está conectado con el componente de lado de paciente mediante una plataforma basada en web protegida y proporciona computación y almacenamiento de datos basados en inteligencia artificial.

15 Con referencia a la figura 7, los dos componentes del nuevo dispositivo médico relacionado con la invención están conectados en tiempo real a una transferencia de datos bidireccional como se describió anteriormente. El generador programable una vez cargado con programas de control de series seleccionadas de SFq se puede desconectar de la solución integrada en la invención para uso ambulatorio. El generador programable se puede reconectar en la solución integrada en la invención para la carga por lotes de datos de actualización y transferencia automática de perfil de tratamiento de vuelta al sistema de procesamiento.

20 El sistema 11 incluye un aplicador eléctricamente conductor 12, 13 para aplicar una o más emisiones electromagnéticas al sujeto mamífero de sangre caliente. Hay un número de formas diferentes de aplicadores que pueden consistir en una sonda eléctricamente conductora 13 que tiene un estrecho contacto con un sujeto que se somete a tratamiento. La sonda 13 está conectada a un emisor de energía electromagnética (véase también la figura 8), a través de un cable coaxial 12 y transformador de coincidencia de impedancia 14.

25 El sistema electrónico 11 también incluye un conector o acoplador para conexión a un dispositivo programable tal como un ordenador o una interfaz o receptor 16 que está adaptado para recibir un dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 tal como, por ejemplo, medios magnéticos, medios semiconductores, medios ópticos o medios codificados mecánicamente, o emisiones programadas programadas con información de control empleada para controlar la operación del sistema 11 de tal manera que se aplique al paciente el tipo deseado de terapia de emisión de baja energía.

30 El dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 puede estar provisto de un microprocesador que, cuando se aplica a la interfaz 16, opera para controlar la función de sistema 11 para aplicar la terapia de emisión de baja energía deseada. El dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 está provisto de un microprocesador que se usa en combinación con el microprocesador 21 dentro del sistema 11. En tal caso, el microprocesador dentro del dispositivo 52 ayuda en la interconexión de dispositivo de almacenamiento 52 con el sistema 11 y otros servidores centrales.

35 El sistema 11 también puede incluir una pantalla 17 que puede mostrar diversas indicaciones de la operación de sistema 11. Además, el sistema 11 puede incluir botones de encendido y apagado 18 y 19, opcionalmente reemplazados por la interfaz de usuario 21A (refiérase a la figura 8).

40 La figura 8 representa un diagrama de bloques ilustrativo de un sistema de monitorización de Hdp de acuerdo con una realización. El sistema incluye un dispositivo informático 600. El dispositivo informático puede incluir diversos componentes adicionales tales como configuración básica 601, un controlador de bus/interfaz 640, dispositivos de almacenamiento 650, dispositivos de salida 660, dispositivos periféricos 670, interfaces de comunicación 680, y/u otros dispositivos informáticos 690. Uno o más buses eléctricos pueden configurarse para conectar operativamente los componentes identificados anteriormente. Por ejemplo, el bus de interfaz de almacenamiento 641 puede configurarse para conectar operativamente los dispositivos de almacenamiento 650 y el controlador de bus/interfaz 640. Adicionalmente, un bus de interfaz 642 puede configurarse para conectar operativamente el controlador de bus/interfaz 640 con las interfaces de salida 660, las interfaces periféricas 670, y las interfaces de comunicación 680.

45 La configuración básica 601 puede incluir un procesador 610, una memoria de sistema 620, y un bus de memoria 630 configurado para conectar operativamente el procesador y la memoria de sistema. En algunos ejemplos, el procesador 610 puede incluir una caché de nivel 1 611, una caché de nivel 2 612, un núcleo de procesador 613, uno o más registros 614, y un controlador de memoria 615. En algunas implementaciones, la

memoria de sistema 620 puede incluir diversos software o módulos operativos tales como un sistema operativo 621, una o más aplicaciones 622, y datos de programa 624.

En algunos ejemplos, los dispositivos de almacenamiento 650 pueden incluir un dispositivo de almacenamiento removible 651 que incluye, por ejemplo, un dispositivo de almacenamiento USB u otros medios removibles similares. Los dispositivos de almacenamiento 650 también pueden incluir un dispositivo de almacenamiento no removible 652 tal como una unidad de disco duro. En algunas implementaciones, las interfaces de salida 660 pueden incluir una unidad de procesamiento de gráficos 661, una unidad de procesamiento de audio 662, uno o más puertos A/V 663 conectados operativamente a la unidad de procesamiento de gráficos y la unidad de procesamiento de audio. En algunos ejemplos, un dispositivo de salida externo tal como un monitor u otra pantalla similar y/o un altavoz u otro dispositivo de salida de audio similar se puede conectar operativamente a los puertos A/V 663.

En algunos ejemplos, las interfaces periféricas 670 pueden incluir un controlador de interfaz en serie 671, un controlador de interfaz en paralelo 672, y uno o más puertos de E/S 673 conectados operativamente al controlador de interfaz en serie 671 y al controlador de interfaz en paralelo 672. En algunos ejemplos, un dispositivo externo tal como un dispositivo de impresión puede conectarse operativamente al dispositivo informático 600 a través del uno o más puertos de E/S 673. En algunas implementaciones, las interfaces de comunicación 680 pueden incluir un controlador de red 681 configurado para facilitar la comunicación con los otros dispositivos de comunicación 690. En algunos ejemplos, el controlador de red 681 puede estar conectado operativamente a uno o más puertos de comunicación 682 para establecer comunicaciones con los otros dispositivos de comunicación 690. Por ejemplo, las comunicaciones establecidas pueden ser a través de un enlace de comunicación de datos cableado o inalámbrico.

En algunas implementaciones, el sistema como se ilustra en la figura 8 puede configurarse para medir los valores de Hdp antes, durante y/o después de la aplicación de señales de salida electromagnéticas a un paciente. En una realización, la circuitería puede estar provista de un conector configurado para conectarse con el sistema de monitorización de Hdp. Alternativamente, la circuitería puede integrarse en el sistema de monitorización de Hdp. Se incluyen descripciones de cada uno de los bloques del diagrama de bloques o funciones de los mismos para facilitar un entendimiento de los mismos.

El diagrama de bloques de la circuitería electrónica del sistema de monitorización de Hdp aplica señales de salida de RF de AM a un paciente en frecuencias de AM seleccionadas predeterminadas. Las frecuencias seleccionadas predeterminadas se controlan mediante valores de frecuencia de AM almacenados en el dispositivo de almacenamiento 52 y/u otros servidores. Diversas frecuencias de AM seleccionadas predeterminadas aplicadas a un paciente están indicadas para el tratamiento de pacientes que padecen una pobre condición de salud para la cual el paciente ha sido diagnosticado.

En una realización, un dispositivo integrado o combinado puede permitir la detección de valores de Hdp y energía de potencia de reflexión de un paciente antes, durante o después de la aplicación de señales electromagnéticas de RF de AM u otras de tales señales. De particular interés a este respecto es que los valores de energía de potencia de reflexión y Hdp medidos y registrados pueden diferir dependiendo de la condición del paciente. Por ejemplo, los valores de energía de potencia de reflexión y Hdp medidos y registrados pueden diferir entre pacientes que padecen diferentes formas de cáncer. Además, los valores de energía de potencia de reflexión y Hdp medidos y registrados pueden diferir de pacientes que padecen una forma de cáncer y de pacientes sanos. Sin embargo, tales valores de energía de potencia de reflexión y Hdp pueden ser sustancialmente similares para pacientes que padecen la misma o estrechamente relacionada condición de salud. Los valores de variación de energía de potencia de reflexión y representativos de Hdp medidos y registrados y la identificación de SFq en consiguiente ofrecen oportunidades de diagnóstico y tratamiento para diversas formas de pobres condiciones de salud. Además, tales valores de variación de Hdp pueden permitir el diagnóstico de condiciones de pacientes sanos.

Con referencia de vuelta a la figura 7, que describe aquí exclusivamente la porción de generador programado de la invención, el microprocesador 21 opera como el controlador para el sistema de aplicación y está conectado para controlar los diversos componentes del sistema a través del bus de direcciones 22, bus de datos 23 y líneas de entrada/salida (E/S) 25. El microprocesador 21 incluye preferiblemente almacenamiento interno para el código de operación, programa de control, y datos temporales. Además, el microprocesador 21 incluye puertos de entrada/salida (I/O) y temporizadores internos. El microprocesador 21 puede ser, por ejemplo, un microcontrolador de único chip de 8 bits, 8048 u 8051 disponible de Intel Corporation de Santa Clara, California. La temporización del microprocesador 21 se proporciona por el reloj de sistema 24, que incluye un cristal de reloj 26 junto con condensadores 27 y 28. El reloj de sistema 24 puede funcionar a cualquier frecuencia de reloj adecuada para el tipo particular de microprocesador usado. De acuerdo con una realización, el reloj de sistema 24 opera a una frecuencia de reloj de 8.0 MHz.

En general, el microprocesador 21 funciona para controlar el circuito generador de energía electromagnética controlable 29 para producir una forma deseada de emisión electromagnética modulada de baja energía para aplicación a un paciente a través de la sonda 13. El circuito generador controlable 29 incluye el circuito

generador de frecuencia de modulación 31 y oscilador de señal portadora 32. El microprocesador 21 opera para activar o desactivar el circuito generador controlable 29 a través de la línea de desactivación de oscilador 33. El circuito generador controlable 29 también incluye un modulador de AM y generador de potencia 34 que opera para modular en amplitud una señal portadora producida por el oscilador portador 32 en la línea de señal portadora 36, con una señal de modulación producida por el circuito generador de señal de modulación 31 en la línea de señal de modulación 37. El modulador 34 produce una señal portadora de amplitud modulada en la línea de señal portadora modulada 38, que luego se aplica al circuito de filtro 39. El circuito de filtro 39 está conectado a sonda 13 a través de cable coaxial 12 y transformador de impedancia 14.

El microprocesador 21 controla el circuito generador de señales de modulación 31 del circuito generador controlable 29 a través del bus de direcciones 22, bus de datos 23 y líneas de E/S 25. En particular, el microprocesador 21 selecciona la forma de onda deseada almacenada en el dispositivo de almacenamiento de formas de onda de modulación 43 a través de las líneas de E/S 25. El microprocesador 21 también controla el generador de direcciones de formas de onda 41 para producir en el bus de direcciones de formas de onda 42 una secuencia de direcciones que se aplican al dispositivo de almacenamiento de señales de modulación 43 con el fin de recuperar la señal de modulación seleccionada. La señal de modulación deseada se recupera a partir de la tabla de búsqueda de formas de onda 43 y se aplica al bus de señales de modulación 44 en forma digital. El bus de señales de modulación 44 se aplica al convertidor de digital a analógico (DAC) 46 que convierte la señal de modulación digital en forma analógica. Esta señal de modulación analógica se aplica luego al filtro selectivo 47 que, bajo el control del microprocesador 21, filtra la señal de modulación analógica mediante uso de una red de filtro variable que incluye una resistencia 48 y condensadores 49 y 51 con el fin de suavizar la forma de onda producida por el DAC 46 en la línea de señal de modulación 20.

En la presente realización, las diversas formas de onda de señal de modulación se almacenan en la tabla de búsqueda 43. En una realización, una tabla de búsqueda 43 puede contener hasta 8 formas de onda de señal de modulación diferentes, aunque se pueden almacenar más o menos en la tabla de búsqueda. Las formas de onda que se han empleado con éxito incluyen formas de onda cuadrada o formas de onda sinusoidal. Otras posibles formas de onda de señal de modulación incluyen sinusoidal rectificada, triangular, y combinaciones de todas las anteriores.

En una realización, cada forma de onda de señal de modulación usa 256 bytes de memoria y se recupera desde la tabla de búsqueda 43 ejecutando a través las 256 direcciones consecutivas. Hay que anotar que cada forma de onda puede usar más o menos bytes de memoria dentro del alcance de esta divulgación como será evidente para un experto normal en la técnica relacionada. La frecuencia de la señal de modulación se controla mediante qué tan rápido se recupera la forma de onda desde la tabla de búsqueda 43. En una realización, esto se logra descargando un código de control desde el microprocesador 21 en contadores programables contenidos dentro del generador de direcciones de forma de onda 41. La salida de los contadores programables activa entonces un contador de ondulación que genera la secuencia de direcciones en el bus de direcciones de forma de onda 42.

El generador de direcciones de forma de onda 41 puede ser, por ejemplo, un temporizador/contador programable uPD65042C, disponible de NEC. El dispositivo de almacenamiento de señales de modulación o tabla de consulta 43 puede ser, por ejemplo, una Memoria de Solo Lectura Programable y Borrable Eléctricamente (EEPROM) tipo 28C16 programada con la tabla de formas de onda deseada. El convertidor de digital a analógico 46 puede ser, por ejemplo, un puerto de DAC, tal como AD557JN disponible de Analog Devices, y el filtro selectivo 47 puede ser un multiplexor tipo 4052 disponible de National Semiconductor o Harris Semiconductor. Se pueden usar componentes adicionales o alternativos dentro del alcance de esta divulgación.

La información de control de modulación particular usada por el microprocesador 21 para controlar la operación del circuito generador controlable 29, de acuerdo con la presente invención, se almacena en el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 o, en términos de la presente invención puede ser un dispositivo de sintonización de frecuencia de AM variable adaptado para cargar la interfaz 16 con frecuencias de AM entre y niveles de frecuencia alta y baja. El dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 puede ser cualquier dispositivo de almacenamiento capaz de almacenar información para posterior recuperación. El dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 está conectado al sistema de procesamiento mediante la interfaz 16 para completar la solución integrada en la invención.

Se debe enfatizar que aunque las figuras ilustran el microprocesador 21 separado del dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52, el microprocesador 21 y dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 donde los programas de control cargados desde el sistema de procesamiento se almacenan en el generador programable. Los programas de control una vez cargados en el sistema controlan la operación del sistema como se describe en este documento. En este caso, existiría una interfaz 16 entre la combinación de microprocesador 21 y dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 y el resto del sistema.

La interfaz 16 está configurada según sea apropiado para el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones particular 52 en uso. La interfaz 16 traduce la información de control almacenada en el dispositivo de

almacenamiento de aplicaciones 52 a una forma utilizable para almacenamiento dentro de la memoria de microprocesador 21 para permitir que el microprocesador 21 controle el circuito generador controlable 29 para producir la emisión de baja energía modulada deseada. La interfaz 16 puede leer directamente la información almacenada en el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52, o puede leer la información a través de un enlace de comunicación con el sistema de procesamiento. Cuando el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 y microprocesador 21 se incorporan en el mismo dispositivo, la interfaz 16 se configura para conectar el microprocesador 21 al resto del sistema.

La información de control almacenada en el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52 especifica diversos parámetros controlables de la emisión electromagnética de RF de baja energía modulada que se aplica a un paciente a través de la sonda 13. Tales parámetros controlables incluyen, por ejemplo, la frecuencia y amplitud del portador, las amplitudes y frecuencias de la modulación del portador, la duración de la emisión, el nivel de potencia de la emisión, el ciclo de trabajo de la emisión (es decir, la relación de tiempo de encendido con tiempo apagado de las emisiones pulsadas aplicadas durante una aplicación), la secuencia de aplicación de diferentes frecuencias de modulación para una aplicación particular, y el número total de tratamientos y duración de cada tratamiento prescrito para un paciente particular.

Por ejemplo, la señal portadora y señal de modulación pueden seleccionarse para accionar la sonda 13 con una señal de amplitud modulada en la cual la señal portadora incluye componentes de frecuencia espectral por debajo de 1 GHz, y preferiblemente entre 1 MHz y 900 MHz, y en la cual la señal de modulación comprende componentes de frecuencia espectral entre aproximadamente 0.1 Hz y aproximadamente 10 MHz, entre aproximadamente 1 Hz y aproximadamente 150 KHz, entre aproximadamente 0.01 Hz y aproximadamente 1,000 Hz, o entre aproximadamente 0.01 Hz y aproximadamente 2,000 Hz. En una realización, se pueden secuenciar una o más frecuencias de modulación para formar la señal de modulación.

Como una característica adicional, se puede proporcionar un sensor de emisión electromagnética 53 para detectar la presencia de emisiones electromagnéticas a la frecuencia del oscilador portador 32. El sensor de emisión 53 proporciona al microprocesador 21 una indicación de si están presentes o no emisiones electromagnéticas a la frecuencia deseada. Entonces el microprocesador 21 toma la acción apropiada, por ejemplo, mostrar un mensaje de error en la pantalla de salida de información 17, desactivar el circuito generador controlable 29, o similares.

El sistema puede incluir además un sensor de potencia 54, que detecta la cantidad de potencia aplicada al paciente a través de la sonda 13 en comparación con la cantidad de potencia retornada o reflejada desde el paciente. Esta relación es indicativa del uso adecuado del sistema durante una sesión terapéutica. El sensor de potencia 54 aplica al microprocesador 21 a través de la línea de detección de potencia 56 una indicación de la cantidad de potencia aplicada al paciente a través de la sonda 13 en relación con la cantidad de potencia reflejada desde el paciente.

La indicación proporcionada en la línea de detección de potencia 56 puede ser digitalizada y usada por el microprocesador 21, por ejemplo, para detectar y controlar un nivel de potencia aplicada, y para registrar en el dispositivo de almacenamiento de aplicaciones 52, información relacionada con los tratamientos reales aplicados. La información de transferencia de datos al sistema de procesamiento puede incluir, por ejemplo: el número de tratamientos aplicados durante un período de tiempo dado; la hora y fecha reales de cada tratamiento; el número de tratamientos intentados; el cumplimiento de tratamiento (es decir, si la sonda estuvo en su lugar o no en su lugar durante la sesión de tratamiento); y la dosis acumulada de una frecuencia de modulación particular.

El nivel de potencia aplicado se controla preferiblemente para provocar que la tasa de absorción específica (SAR) de energía absorbida por el paciente sea desde 1 microvatios por kilogramo de tejido a 50 vatios por kilogramo de tejido. Preferiblemente, el nivel de potencia se controla para provocar una SAR de desde 100 microvatios por kilogramo de tejido a 10 vatios por kilogramo de tejido. Lo más preferiblemente, el nivel de potencia se controla para suministrar una SAR media de todo el cuerpo en el rango de solo 0.2 a 1 mW/kg, con una SAR espacial pico de 1 g entre 150 y 350 mW/kg. Estas SARs pueden estar en cualquier tejido del paciente. El sistema también incluye circuitería de alimentación que incluye el circuito de batería y cargador 57 y el detector de cambio de voltaje de batería 58.

En la solución integrada, combinación o uso de dos dispositivos médicos de la naturaleza descrita anteriormente pero ejecutando tareas diferentes y sincronizadas que se derivan de su concepción y aplicación inicial tales como medir y registrar valores de Hdp, al menos nueve valores de parámetros mencionados, antes, durante o después de la exposición o aplicación de señales de salida de frecuencia de EMF e identificar valores de variación representativos de Hdp y SFq han proporcionado un método científico y reproducible de diagnóstico y tratamiento de condiciones de salud de un paciente, se proporcionan a continuación detalles científicos adicionales relacionados, por ejemplo, específicamente con una forma diferente de diagnóstico de cáncer.

Previamente se ha reportado la identificación de cambios en la amplitud de pulso en pacientes con un diagnóstico de cáncer cuando se exponen a niveles bajos y seguros de campos electromagnéticos de radiofrecuencia de 27.12 MHz de amplitud modulada en frecuencias específicas. (Barbault, A. et al., Amplitude-modulated electromagnetic fields for the treatment of cancer: discovery of tumor-specific frequencies and assessment of a novel therapeutic approach, J. Exp. Clin. Cancer Res. 28, 51, doi:10.1186/1756-9966-28-51 (2009)). La observación de que los cambios en la amplitud de pulso se producen exactamente con las mismas frecuencias en pacientes con el mismo tipo de cáncer llevó a una hipótesis de que cada tipo de cáncer posee una firma de frecuencia específica. (Id.) Los experimentos *in vitro* han demostrado que las frecuencias específicas de tumores tienen efectos antiproliferativos en células cancerosas, modulan la expresión de genes involucrados en la migración e invasión celular, y son capaces de alterar el huso mitótico. (Zimmerman, J. W. et al., Cancer cell proliferation is inhibited by specific modulation frequencies, British Journal of Cancer 106, 307-313 (2012)). La actividad clínica de estas frecuencias específicas de tumores fue evaluada en dos estudios separados en los cuales los pacientes fueron tratados con EMF de RF de AM administrado por vía intrabucal, que fue modulado en frecuencias específicas de tumores. Fue observada actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico (Barbault, A. et al. (2009)) y carcinoma hepatocelular avanzado (Costa, F. P. et al., Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with very low levels of amplitude-modulated electromagnetic fields, British Journal of Cancer 105, 640-648 (2011)) y fue observada enfermedad estable en pacientes con otros tipos de tumores.

Este estudio fue diseñado para probar la hipótesis de que el análisis de los cambios en Hdp tras exposición a frecuencias específicas de tumores es un enfoque de diagnóstico novedoso, no invasivo en sujetos mamíferos de sangre caliente. El método también es capaz de identificar SFq que va a ser usada en el tratamiento de la condición de salud en pacientes.

Los procedimientos experimentales que se describen a continuación fueron revisados y aprobados por la Junta de Revisión Institucional (IRB) del Hospital Sírio Libanês, Rua Dona Adma Jafet, 50 Conj. 41/43, Sao Paulo SP 01.308-050 Brasil. Todos los pacientes e individuos sanos inscritos en este estudio firmaron un consentimiento informado, que fue aprobado por la IRB. El protocolo fue registrado antes de la inscripción del 1er paciente: clinicaltrials.gov identificó no. NCT 01686412. Fueron examinados 87 individuos, y fueron inscritos prospectivamente 82 individuos. El diagnóstico del paciente y la naturaleza de la exposición de EMF de RF de AM (frecuencias específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, y elegidas aleatoriamente) fueron divulgados antes del análisis computacional con el fin de constituir una base de conocimientos. El grupo de validación incluyó pacientes con cáncer comprobado por biopsia (HCC avanzado y cáncer de mama avanzado), y controles sanos. El último grupo incluyó pacientes con HCC potencialmente resecable.

El dispositivo EMF de RF de AM usado para este estudio ha sido descrito en detalle previamente. (Costa, F. P. et al., British Journal of Cancer 105, 640-648 (2011)). Mientras que los pacientes que reciben tratamiento con EMF de RF de AM están expuestos a uno, dos, o tres tratamientos diarios de aproximadamente 35 minutos a aproximadamente 1 hora, la viabilidad diagnóstica de administración de EMF de RF de AM fue probada durante una exposición única de aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 35 minutos con el fin de exponer a todos los individuos una vez a cada una de las 194 frecuencias específicas de tumores (específicas de HCC y específicas de cáncer de mama), cada una de las cuales se emite durante aproximadamente tres o aproximadamente diez segundos. (Barbault, A. et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 28, 51, doi:10.1186/1756-9966-28-51 (2009); Zimmerman, J. W. et al., British Journal of Cancer 106, 307-313 (2012); Costa, F. P. et al., British Journal of Cancer 105, 640-648 (2011)). De manera similar, fueron seleccionadas 194 de las 236 frecuencias elegidas aleatoriamente reportadas previamente (Zimmerman, J. W. et al., British Journal of Cancer 106, 307-313 (2012)) para que coincidan con el número y duración de exposición de las frecuencias específicas de tumores. Por tanto, cada individuo estuvo expuesto a todas las frecuencias incluidas en cada uno de los programas de tratamiento (específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, y frecuencias elegidas aleatoriamente). Cada frecuencia de modulación fue emitida durante aproximadamente tres segundos desde la frecuencia más baja a la más alta como se describió previamente. ((Barbault, A. et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 28, 51, doi:10.1186/1756-9966-28-51 (2009); Zimmerman, J. W. et al., British Journal of Cancer 106, 307-313 (2012); Costa, F. P. et al., British Journal of Cancer 105, 640-648 (2011)).

Diversos ejemplos del uso del sistema anterior para registrar y analizar los valores de Hdp se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. US 2018/0296099 presentada el 15 de diciembre de 2017 y titulada "System for Characterization, Diagnosis, and Treatment of a Health Condition of a Patient and Methods of Using Same".

En ciertas aplicaciones de los sistemas y técnicas como se describen en este documento, la aplicación de una señal de frecuencia específica o conjunto de frecuencias puede ser beneficiosa tanto para proporcionar un beneficio pronóstico y predictivo para un paciente así como para proporcionar un tratamiento al paciente. Por ejemplo, cuando se tratan tipos particulares de cáncer tales como HCC, la aplicación de una serie de frecuencias electromagnéticas específicas (por ejemplo, un conjunto de 194 frecuencias específicamente seleccionadas como se muestra en la figura 13E), o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, o en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 2 KHz, pueden ser terapéuticas en naturaleza

así como proporcionar información de pronóstico y predictiva (mediante, por ejemplo, medir respuesta de HRV de paciente a la aplicación de las frecuencias). También se puede medir información adicionalmente tal como cantidad de energía absorbida por el paciente, cantidad de energía reflejada por el paciente, y otras cantidades mensurables similares que se pueden registrar y analizar para proporcionar información adicional como se describe a continuación.

Como se anotó anteriormente, con el fin de administrar las frecuencias seleccionadas a un paciente, se puede usar una señal portadora. Por ejemplo, el oscilador 302 puede configurarse para producir una señal portadora que tenga una frecuencia específica tal como 27.12 MHz. Sin embargo, tanto al modular la amplitud de la onda portadora, se puede producir una señal modulada en, por ejemplo, cada una de las 194 frecuencias, como se muestra en la figura 13E, o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas como se ilustra en la tabla 1 a continuación. En aún otras realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen aproximadamente cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen aproximadamente cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen aproximadamente cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen aproximadamente cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, se puede producir una señal modulada en una serie de frecuencias electromagnéticas como se ilustra en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1 (en Hz)

10	76	142	208	274	340	406	472	538	604	670	736	802	868	934	1000
13	79	145	211	277	343	409	475	541	607	673	739	805	871	937	
16	82	148	214	280	346	412	478	544	610	676	742	808	874	940	
19	85	151	217	283	349	415	481	547	613	679	745	811	877	943	
22	88	154	220	286	352	418	484	550	616	682	748	814	880	946	
25	91	157	223	289	355	421	487	553	619	685	751	817	883	949	
28	94	160	226	292	358	424	490	556	622	688	754	820	886	952	
31	97	163	229	295	361	427	493	559	625	691	757	823	889	955	
34	100	166	232	298	364	430	496	562	628	694	760	826	892	958	
37	103	169	235	301	367	433	499	565	631	697	763	829	895	961	
40	106	172	238	304	370	436	502	568	634	700	766	832	898	964	
43	109	175	241	307	373	439	505	571	637	703	769	835	901	967	
46	112	178	244	310	376	442	508	574	640	706	772	838	904	970	
49	115	181	247	313	379	445	511	577	643	709	775	841	907	973	

52	118	184	250	316	382	448	514	580	646	712	778	844	910	976	
55	121	187	253	319	385	451	517	583	649	715	781	847	913	979	
58	124	190	256	322	388	454	520	586	652	718	784	850	916	982	
61	127	193	259	325	391	457	523	589	655	721	787	853	919	985	
64	130	196	262	328	394	460	526	592	658	724	790	856	922	988	
67	133	199	265	331	397	463	529	595	661	727	793	859	925	991	
70	136	202	268	334	400	466	532	598	664	730	796	862	928	994	
73	139	205	271	337	403	469	535	601	667	733	799	865	931	997	

En ciertas implementaciones, la señal como se muestra en la figura 13A puede ser representativa de una señal de EMF de RF de AM producida modulando la amplitud de la señal portadora. Como se muestra en la figura 13A, al modular la amplitud de la señal, se pueden lograr profundidades de modulación variables, produciendo de esa manera una señal modulada que tiene una frecuencia de modulación específica. Sin embargo, como se muestra además en la figura 13A, durante la modulación de amplitud, la frecuencia de la señal portadora permanece sin cambios, por ejemplo, 27.12 MHz en este ejemplo.

Para la medición precisa de HRV, con el fin de identificar el sustituto biológico en humanos, un sistema altamente preciso e integrado capaz de identificar señales en sistemas no lineales en dominio de tiempo en intervalos de períodos muy cortos. Por ejemplo, un sistema de Exposición Electromagnética de Baja Energía Orquestada en Tiempo Real (R.O.L.E.X.) tal como sistema 900 como se muestra en la figura 9B puede sincronizar un dispositivo de monitorización 902, un generador de radiofrecuencia 904, una base de datos 908 configurada para almacenar la biblioteca de datos dinámicos para registro hemodinámico y procesamiento de datos de una forma precisa, fiable y reproducible, y un dispositivo informático configurado para almacenar y ejecutar algoritmos informáticos y técnicas de procesamiento de Inteligencia Artificial.

En ciertas implementaciones, y considerando que todos los parámetros hemodinámicos se registran para cada latido del corazón (latido a latido) y el tiempo de exposición a modulación de frecuencia se mide en unos pocos segundos, se puede configurar un orquestador de programa 906 para controlar el monitor 902 y el generador de frecuencia 904 así como enviar señales de intervención al monitor para cada nueva exposición a modulación de frecuencia para la posterior sincronización de datos. Filtrado de datos, sincronización de datos, procesamiento de datos para cálculo de parámetros en dominio de tiempo y transformación de datos de A.I. todos fueron realizados automáticamente siguiendo estrictos procesos informáticos y usando las técnicas y procesos que se describen a continuación.

Con el fin de recolectar datos para entrenar y mejorar la A.I. como se describe en este documento, los datos iniciales de paciente se pueden recolectar para entrenar los algoritmos iniciales de aprendizaje automático (explicados con mayor detalle a continuación en la discusión de la figura 65). Por ejemplo, la figura 10 ilustra dos flujos de datos que pueden representar la recolección de datos para un conjunto de pacientes. Un flujo inicial 1005 incluye recolectar información de tratamiento convencional para un conjunto de pacientes. Estos pacientes pueden ser diagnosticados como sanos o que tienen una o más dolencias o enfermedades tales como HCC. Los parámetros hemodinámicos de los pacientes se pueden monitorizar y recolectar en un conjunto de datos inicial 1007.

Similar, un segundo flujo de datos 1010 también puede incluir recolectar datos para pacientes que usan exposición electromagnética. Por ejemplo, se puede determinar un conjunto de frecuencias específicas (o se puede usar un conjunto estándar de frecuencias) tal como el conjunto de frecuencias que se muestra en la figura 13E. Un generador de RF puede producir esas frecuencias y exponer a un conjunto de pacientes a las frecuencias. Un monitor HD puede medir la respuesta hemodinámica de los pacientes a la exposición y recolectar y registrar esos datos como conjunto de datos 1012.

En ciertas implementaciones, los procesos y técnicas como se describen en la figura 10 se pueden usar para sintonizar un tratamiento a un paciente específico. Por ejemplo, como se muestra en la figura 11, se puede determinar o calcular automáticamente un tratamiento especializado o sintonizado para el paciente 1105 con base en los registros recolectados para otros pacientes, los resultados de pruebas iniciales para el paciente 1105, y técnicas de aprendizaje automático/A.I. Por ejemplo, como se muestra en la figura 11, los registros de pacientes se pueden recolectar como se describió anteriormente en la discusión de la figura 10. Los registros de pacientes luego se pueden analizar y procesar además para transformar los registros en un formato de datos configurado para ser ingresado en uno o más algoritmos de aprendizaje automático. El resultado de los algoritmos de aprendizaje automático entonces se puede analizar además y comparar con la información de

un paciente específico (por ejemplo, información demográfica, resultados de pruebas anteriores, información de exposición inicial a energía) para determinar un régimen de tratamiento específico para ese paciente. En ciertas implementaciones, el régimen de tratamiento personalizado puede incluir un conjunto autosintonizado 1110 de frecuencias o niveles de energía para usar durante la exposición del paciente 1105 a la energía electromagnética como se describe en este documento.

Como se muestra en las figuras 18A, 18C, y 18D se puede implementar un cronograma de tratamiento específico para la exposición de un paciente a un conjunto de señales de frecuencia moduladas. Como se muestra en las figuras 18A, 18C, y 18D el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período inicial de aproximadamente diez minutos de no exposición para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y HRV. Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a la señal portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante un período de aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz, puede producirse aproximadamente cada 3 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 4 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 5 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 6 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 7 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 8 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse aproximadamente cada 9 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 4 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 5 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 6 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 7 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 8 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20

KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 9 Hz a aproximadamente cada 10 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 9 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 8 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 7 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 6 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 5 Hz. En algunas realizaciones, la serie de frecuencias electromagnéticas en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz puede producirse en un rango desde aproximadamente cada 3 Hz a aproximadamente cada 4 Hz. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 2 o aproximadamente 3 segundos por frecuencia. En realizaciones adicionales, el período de tiempo particular es aproximadamente 10 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 2 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 3 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 4 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 5 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 6 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 7 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 8 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 9 segundos por frecuencia. En algunas realizaciones, el período de tiempo particular es aproximadamente 10 segundos por frecuencia.

En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. En algunas realizaciones, el período de exposición es aproximadamente 35 minutos (figuras 18A, 18C, 18D). En realizaciones adicionales, el período de exposición es aproximadamente 10 minutos (figuras 18C y 18D). En algunas realizaciones, el período de exposición es aproximadamente 120 minutos o aproximadamente 60 minutos. Después del período de exposición inicial, el sistema puede exponer al paciente a otro período de señal portadora durante aproximadamente 10 minutos durante los cuales el cuerpo del paciente puede recuperarse del período de exposición inicial de aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos (figuras 18A y 18C). En la conclusión del segundo período de señal portadora de aproximadamente diez minutos, el paciente puede de nuevo estar expuesto a un segundo período de señal de frecuencia modulada de aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos (figuras 18A y 18C). Como antes, durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, desde aproximadamente 2 segundos a

aproximadamente 3 segundos por frecuencia, o aproximadamente 10 segundos por frecuencia). El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición, en donde el período de exposición puede ser aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o ser aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. Después de este segundo período de exposición, el paciente puede de nuevo estar expuesto a la frecuencia portadora durante aproximadamente diez minutos, tras lo cual concluye la sesión de tratamiento.

Los cronogramas de tratamiento descritos anteriormente pueden comprender una sesión de tratamiento. Como se muestra en las figuras 18A y 18C, la sesión de tratamiento se puede repetir para un paciente en un segundo día. La sesión de tratamiento puede producirse durante uno o más días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante un día. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce 1 vez por mes, 2 veces por mes, 3 veces por mes, 4 veces por mes, 5 veces por mes, 6 veces por mes, 7 veces por mes, 8 veces por mes, 9 veces por mes, 10 veces por mes, 11 veces por mes, 12 veces por mes, 13 veces por mes, 14 veces por mes, 15 veces por mes, 16 veces por mes, 17 veces por mes, 18 veces por mes, 19 veces por mes, 20 veces por mes, 21 veces por mes, 22 veces por mes, 23 veces por mes, 24 veces por mes, 25 veces por mes, 26 veces por mes, 27 veces por mes, 28 veces por mes, 29 veces por mes, 30 veces por mes, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente para un total de aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, aproximadamente 8 años, aproximadamente 9 años, aproximadamente 10 años, aproximadamente 11 años, aproximadamente 12 años, aproximadamente 13 años, aproximadamente 14 años, aproximadamente 15 años, aproximadamente 16 años, aproximadamente 17 años, aproximadamente 18 años, aproximadamente 19 años, aproximadamente 20 años, aproximadamente 21 años, aproximadamente 22 años, aproximadamente 23 años, aproximadamente 24 años, aproximadamente 25 años, aproximadamente 26 años, aproximadamente 27 años, aproximadamente 28 años, aproximadamente 29 años, aproximadamente 30 años, aproximadamente 31 años, aproximadamente 32 años, aproximadamente 33 años, aproximadamente 34 años, aproximadamente 35 años, aproximadamente 36 años, aproximadamente 37 años, aproximadamente 38 años, aproximadamente 39 años, aproximadamente 40 años, aproximadamente 41 años, aproximadamente 42 años, aproximadamente 43 años, aproximadamente 44 años, aproximadamente 45 años, aproximadamente 46 años, aproximadamente 47 años, aproximadamente 48 años, aproximadamente 49 años, aproximadamente 50 años, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 1 año. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 2 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 3 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 4 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 5 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 6 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no

consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 7 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 8 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 9 años. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente, o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante un total de aproximadamente 10 años.

En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante cualquier número de años descritos anteriormente hasta que se reduzca la progresión del tumor. En algunas realizaciones, la progresión del tumor se reduce en aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aproximadamente 1% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la progresión del tumor se reduce en aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, aproximadamente 20% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la progresión del tumor se reduce en aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la progresión del tumor se reduce en aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, aproximadamente 60% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 99%.

En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante cualquier número de años descritos anteriormente hasta que se observa la regresión del tumor. En algunas realizaciones, la regresión tumoral se determina midiendo el porcentaje de reducción en el tamaño del tumor. En algunas realizaciones, la regresión del tumor es aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aproximadamente 1% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la regresión del tumor es aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, aproximadamente 20% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la regresión del tumor es aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la regresión del tumor es aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, aproximadamente 60% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 99%.

En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante cualquier número de días consecutivos o no consecutivos descritos anteriormente o cualquier número de sesiones de tratamiento mensuales descritas anteriormente durante cualquier número de años descritos anteriormente hasta que el tumor ya no sea mensurable.

Debe anotarse que la programación de tratamiento como se muestra en la figura 18A se proporciona solamente a modo de ejemplo. En ciertas implementaciones o cronogramas de tratamiento específicos de paciente, se pueden cambiar o alterar de otro modo diversos detalles específicos como se muestra en la figura 18A. Por ejemplo, el número de períodos de exposición a frecuencia modulada se puede cambiar a menos de o más de dos. Además, el número de períodos de exposición a frecuencia portadora se puede cambiar a menos de o más de dos. De manera similar, se pueden cambiar la longitud de la frecuencia portadora y/o períodos de exposición a frecuencia modulada. Además, las frecuencias moduladas pueden funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante uno o más períodos de exposición.

En algunas realizaciones, el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período inicial de aproximadamente diez minutos de tiempo de no exposición para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y HRV. Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de señal portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 35 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, 10 segundos por frecuencia o 3 segundos por frecuencia). En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después del período de exposición inicial de aproximadamente 35 minutos, el sistema puede exponer al paciente a otro período de señal portadora de aproximadamente 10 minutos durante el cual el cuerpo del paciente puede recuperarse del período de exposición inicial de aproximadamente 35 minutos. En la conclusión del segundo período de señal portadora de aproximadamente diez minutos, el paciente puede estar expuesto a un período de señal de frecuencia modulada de aproximadamente 10 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, 2 o 3 segundos por frecuencia o 10 segundos por frecuencia). En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después de este segundo período de exposición a frecuencia modulada, el paciente puede de nuevo estar expuesto a la frecuencia portadora durante aproximadamente diez minutos, después de lo cual concluye la sesión de tratamiento. La misma sesión de tratamiento se puede repetir para un paciente en un segundo día. La sesión de tratamiento puede producirse durante uno o más días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante un día. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días no consecutivos.

En algunas realizaciones, el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período de no exposición inicial de aproximadamente diez minutos para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y HRV. Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de señal portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada de aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, o aproximadamente 120 minutos. Durante este tiempo, la serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a

aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, desde aproximadamente 100 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz se puede aplicar al paciente durante aproximadamente 3 segundos por frecuencia (figura 18E). El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después de este período de exposición inicial, el sistema puede exponer al paciente a otro período de señal portadora durante aproximadamente 10 minutos durante los cuales el cuerpo del paciente puede recuperarse del período de exposición inicial, después de lo cual concluye la sesión de tratamiento. La misma sesión de tratamiento se puede repetir para un paciente en un segundo día. La sesión de tratamiento puede producirse durante uno o más días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante un día. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días no consecutivos.

En algunas realizaciones, el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período de no exposición inicial de aproximadamente diez minutos para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y HRV. Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de señal portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, o aproximadamente 120 minutos. Durante este tiempo, la serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, desde aproximadamente 100 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz se puede aplicar al paciente durante aproximadamente 3 segundos por frecuencia (figura 18E). El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después de este período de exposición inicial, el sistema puede exponer al paciente a otro período de señal portadora durante aproximadamente 10 minutos durante los cuales el cuerpo del paciente puede recuperarse del período de exposición inicial. En algunas realizaciones, el sistema puede determinar si el paciente va a estar expuesto durante un período adicional a la señal de frecuencia modulada. Si el paciente va a estar expuesto durante otro período, el sistema puede exponer al paciente a otro período de exposición a frecuencia modulada. En algunas realizaciones, la exposición a frecuencia modulada adicional comprende las frecuencias moduladas que alteraron un parámetro hemodinámico, por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca, en el período de exposición a frecuencia modulada inicial. En algunas realizaciones, la exposición a frecuencia modulada adicional comprende la serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. Después de la exposición a frecuencia modulada inicial o adicional, el sistema puede exponer al paciente a otro período de exposición a onda portadora durante aproximadamente diez minutos. Si el paciente no va a ser expuesto a otro período de frecuencia modulada, el proceso puede finalizar. La misma sesión de tratamiento se puede repetir para un paciente en un segundo día. La sesión de tratamiento puede producirse durante uno o más días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante un día. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días no consecutivos.

Como se ilustra en la figura 18D, en algunas realizaciones el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período de no exposición inicial de aproximadamente diez minutos para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y HRV. Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de señal portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 35 minutos o aproximadamente 10 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, aproximadamente 10 segundos por frecuencia o aproximadamente 3 segundos por frecuencia). En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden

ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después del período de exposición inicial de aproximadamente 35 minutos o aproximadamente 10 minutos, el sistema puede exponer al paciente a otro período de exposición que comprende las frecuencias moduladas iniciales que alteraron un parámetro hemodinámico (por ejemplo, variabilidad de frecuencia cardíaca). En algunas realizaciones, después del período de exposición inicial de aproximadamente 35 minutos o aproximadamente 10 minutos, el sistema puede exponer al paciente a otro período de exposición que comprende la totalidad de las 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. Después de este segundo período de exposición a frecuencia modulada, el paciente puede de nuevo estar expuesto a la frecuencia portadora durante aproximadamente diez minutos, después de lo cual concluye la sesión de tratamiento. La misma sesión de tratamiento se puede repetir para un paciente en un segundo día. La sesión de tratamiento puede producirse durante uno o más días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante un día. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días consecutivos. En algunas realizaciones, la sesión de tratamiento se produce durante dos días no consecutivos.

Como se anotó anteriormente, para un paciente específico el tratamiento se puede personalizar o autosintonizar de tal manera que la energía directa (por ejemplo, energía usada en las señales de frecuencia portadora y modulada) se elija específicamente para un paciente en particular. Esta autosintonización se puede determinar para un paciente particular con base en diversos factores tales como información de paciente (por ejemplo, condición de salud, tamaño y peso, información de tratamiento anterior) de tal manera que la energía directa aplicada al paciente durante el tratamiento, y la energía absorbida por las células del paciente durante el tratamiento, está dentro de un rango o umbral específico de los valores de energía normales o promedio para otros pacientes similares. Como se muestra en la figura 18B, esta autosintonización se puede realizar antes del período inicial de frecuencia portadora de aproximadamente diez minutos.

Adicionalmente, como se muestra en la figura 18B, durante el período de exposición a frecuencia modulada, también se puede medir la energía reflectante. La energía reflectante proporciona una indicación de cuánta energía directa no está siendo absorbida ni transmitida a través del paciente. Como la energía de transmisión es generalmente constante para un paciente, la energía de transmisión puede considerarse insignificante para un paciente durante el tratamiento. De este modo, al medir la energía reflectante, el sistema puede aproximarse a la cantidad de energía que es absorbida por el paciente durante los períodos de exposición.

Adicionalmente, al medir la energía reflectante, el sistema también puede determinar un punto de datos alternativo para usar en la evaluación y diagnóstico de una dolencia o enfermedad particular. Por ejemplo, en estudios relacionados hechos durante el desarrollo de los procesos y técnicas como se describen en este documento, fueron observados los datos de la figura 63B. Como se muestra en la figura 63B, al medir y trazar la energía directa versus la energía reflectante para una población de pacientes, se pueden ver diversas bandas de niveles de energía. Adicionalmente, para los pacientes con HCC, la energía reflectante cae en una banda generalmente por debajo de la banda de energía reflectante para pacientes sanos. Tal hecho puede usarse como otro factor cuando se determina si a un paciente va a ser (o es probable que va a ser) diagnosticado con HCC. Adicionalmente, como los niveles de energía reflectante son más bajos para pacientes con HCC, esto podría indicar potencialmente que los pacientes con HCC están absorbiendo más energía en un nivel celular que los pacientes sanos, proporcionando de este modo posiblemente al menos una porción de una explicación

de por qué la exposición a frecuencia modulada como se describe en este documento provoca un mal funcionamiento celular en células cancerosas.

Como se anotó anteriormente, las figuras 18A - 18D ilustran diversos cronogramas de tratamiento para el tratamiento de paciente. Estos cronogramas también se resumen en el flujo de proceso como se muestra en la figura 64. Como se muestra en la figura 64, el sistema (por ejemplo, el orquestador 906 como se muestra en la figura 9B) puede inicialmente autosintonizar 6405 la energía directa para un paciente específico. Después de la autosintonización, el sistema puede exponer 6410 al paciente a la señal de onda portadora inicial de aproximadamente diez minutos. Después de la exposición inicial de aproximadamente diez minutos, el sistema puede exponer 6415 al paciente a la señal de frecuencia modulada inicial durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos como se describe en este documento. Después de la exposición a frecuencia modulada inicial, el sistema puede exponer 6420 al paciente a otro período de exposición a onda portadora durante aproximadamente diez minutos. Luego el sistema puede determinar 6425 si el paciente va a estar expuesto durante un período adicional a la señal de frecuencia modulada. Si el paciente va a estar expuesto durante otro período, el proceso puede retornar a la etapa 6415 donde el sistema expone al paciente a otro período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos. Si el paciente no va a ser expuesto a otro período de frecuencia modulada, el proceso como se muestra en la figura 64 puede finalizar.

En algunas realizaciones, el sistema puede inicialmente autosintonizar 6405 la energía directa para un paciente específico. Después de la autosintonización, el sistema puede exponer 6410 al paciente a la señal de onda portadora inicial durante aproximadamente diez minutos. Después de la exposición inicial de aproximadamente diez minutos, el sistema puede exponer 6415 al paciente a la señal de frecuencia modulada inicial durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos como se describe en este documento. El sistema puede luego determinar 6425 si el paciente va a estar expuesto durante un período adicional a la señal de frecuencia modulada. Si el paciente va a estar expuesto durante otro período, el proceso puede retornar a la etapa 6415 donde el sistema expone al paciente a otro período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones, después de la exposición a frecuencia modulada inicial, el sistema puede exponer 6420 al paciente a otra exposición a frecuencia modulada. En algunas realizaciones, la exposición a frecuencia modulada adicional comprende las frecuencias moduladas que alteraron un parámetro hemodinámico, por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca. En algunas realizaciones, la exposición a frecuencia modulada adicional comprende las frecuencias moduladas que no alteraron un parámetro hemodinámico, por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca. En algunas realizaciones, la exposición a frecuencia modulada adicional comprende las 194 frecuencias de amplitud modulada o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz hasta aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. Después de la exposición a frecuencia modulada inicial o adicional, el sistema puede exponer 6420 al paciente a otro período de exposición a onda portadora durante aproximadamente diez minutos. Si el paciente no va a ser expuesto a otro período de frecuencia modulada, el proceso como se muestra en la figura 64 puede finalizar.

Como se anotó anteriormente, la temporización y orden de períodos de exposición como se muestran en la figura 64 se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Adicionalmente, en ciertas implementaciones, la determinación de si realizar otro período de exposición puede ser determinada por otra persona que toma decisiones tal como el médico de un paciente.

La I.A. y algoritmos relacionados como se describen en este documento pueden incluir aprendizaje automático u otras técnicas de modelado basadas en estadísticas similares. Por ejemplo, el algoritmo usado puede depender de un resultado esperado del algoritmo. Por ejemplo, un dispositivo de procesamiento puede configurarse para usar un primer proceso o algoritmo para calcular refinamientos a un peso derivado como se describió anteriormente con base en un primer conjunto de datos de resultados mientras que se usa un segundo

o diferente proceso/algoritmo para calcular refinamientos a un peso derivado como se describió anteriormente con base en un segundo conjunto de datos de resultados. Se pueden usar diferentes métodos y algoritmos para calcular los pesos refinados de manera concertada o sustancialmente simultánea. El resultado de cada uno de los diferentes métodos y algoritmos luego se puede comparar/analizar además para determinar qué resultado es el más valorado, o el resultado de cada método y algoritmo se puede combinar en una métrica combinacional.

En algunas implementaciones, un modelo de aprendizaje automático como se describe con detalle adicional a continuación se puede entrenar en una población grande, por ejemplo, una población que puede oscilar desde varios miles y decenas de miles de registros de pacientes que comprenden información electrofisiológica, demográfica y de historial médico. La herramienta de aprendizaje automático puede incluir pero no se limita a técnicas de regresión/clasificación penalizadas tales como bosque aleatorio e impulso de gradiente (por ejemplo, implementadas usando R o cualquier otro lenguaje de programación estadística/matemática), redes de creencias Bayesianas, filtros colaborativos, máquinas de vectores de soporte, y otras técnicas similares de clasificación y aprendizaje automático. Se puede usar cualquier otra herramienta de aprendizaje automático basada en clasificación, incluyendo redes neuronales (como se describe con más detalle a continuación) y máquinas de vectores de soporte. Debido a que la herramienta de aprendizaje automático puede ser computacionalmente intensiva, algo o todo el procesamiento de la herramienta de aprendizaje automático puede realizarse en un servidor que está separado del dispositivo médico.

Una visión general de cómo se puede aplicar una herramienta de bosque aleatorio a un conjunto de datos dado puede ilustrar cómo puede funcionar una herramienta de clasificación al interpretar datos de entrada dados. Un bosque aleatorio es una recolección de árboles de decisión. Un árbol de decisión es una estructura similar a un diagrama de flujo en la cual cada nodo representa una prueba en una métrica y cada rama representa el resultado de la prueba. El árbol culmina en una etiqueta de clasificación, por ejemplo, una decisión que se toma al final después de calcular cada una de las métricas. Cada árbol en una herramienta de bosque aleatorio obtiene un "voto" al clasificar un conjunto dado de métricas. Hay dos componentes de aleatoriedad involucrados en la construcción de un bosque aleatorio. Primero, en la creación de cada árbol, se selecciona una submuestra aleatoria del conjunto de datos total para hacer crecer el árbol. En segundo lugar, en cada nodo del árbol, se selecciona una "variable divisoria" y los pacientes subyacentes se separan en dos clases. Por ejemplo, los pacientes en una clase (por ejemplo, respuesta positiva a un fármaco específico) se pueden separar de aquellos en otra clase (por ejemplo, respuesta negativa a un fármaco específico). El árbol se hace crecer con variables divisorias adicionales hasta que todos los nodos terminales (hojas) del árbol sean puramente de una clase o la otra. El árbol se "prueba" contra registros de pacientes que se han reservado previamente. Cada registro de prueba de paciente recorre el árbol, bajando por una rama u otra dependiendo de las métricas incluidas en el registro para cada variable divisoria. Al registro de pruebas de paciente se le asigna un resultado previsto con base en dónde se ubica el registro en el árbol (un voto). Todo el proceso puede repetirse con nuevas divisiones aleatorias del conjunto de datos subyacente para producir árboles adicionales y en última instancia un "bosque". En cada caso, se puede usar un subconjunto diferente de pacientes para construir el árbol y probar su rendimiento.

Al desarrollar los resultados descritos en la implementación de ejemplo a continuación, se entrena un número predeterminado de variaciones de modelo. Por ejemplo, cada variación de modelo está etiquetada secuencialmente (por ejemplo, para 100 ejecuciones, etiquetada desde 1-100). En cada ejecución del modelo, el software toma muestras aleatoriamente de una porción predeterminada (por ejemplo, una porción de 80%) de la población como el conjunto de entrenamiento y reserva el resto (por ejemplo, 20%) como el conjunto de validación.

Como se anotó anteriormente, la herramienta de aprendizaje automático puede entrenar el modelo en una primera porción del conjunto de datos subyacente y validar el modelo en una segunda porción del conjunto de datos o en otro conjunto de datos separado. Cuando se evalúa el rendimiento de cada modelo, el rendimiento de las decisiones subyacentes dentro de los árboles de decisión en el bosque aleatorio se puede evaluar con base en parámetros de especificidad y sensibilidad. Por ejemplo, el parámetro de sensibilidad puede basarse en una medida de la capacidad del modelo para predecir correctamente si un paciente está en riesgo de reaccionar negativamente a un tratamiento de fármaco. Por ejemplo, el parámetro de sensibilidad puede basarse en una proporción de pacientes que son tratados que el modelo predice correctamente que reaccionarán negativamente al tratamiento. El parámetro de especificidad puede basarse en la proporción de pacientes que van a ser tratados con un fármaco específico, y que se predicen por el modelo relevante que reaccionarán positivo al tratamiento de fármaco. Puede ser ventajoso equilibrar de manera óptima las variables de rendimiento individuales tales como sensibilidad y especificidad en un alto nivel. Por ejemplo, al establecer la especificidad en un valor relativamente alto, por ejemplo, 95%, los umbrales subyacentes dentro del modelo de clasificador pueden ajustarse para minimizar los falsos positivos. Después de que se define la especificidad, la medida de sensibilidad puede tratarse como un tipo de medida de rendimiento, por ejemplo, generalmente en el rango de 15-35% para un modelo dado, sin embargo, también son posibles valores de sensibilidad menores o mayores.

Se puede emplear un protocolo de validación, por ejemplo, como se describe a continuación, para validar el rendimiento predictivo de los modelos entrenados. En una implementación, la fase de validación se puede usar para establecer puntuaciones de umbral apropiadas para clasificar a futuros pacientes (donde actualmente se desconoce un resultado y se desea una predicción del resultado) y para determinar el rendimiento predictivo de cada modelo de clasificador generado por la herramienta de aprendizaje automático. Para validar los diversos modelos y las puntuaciones de umbral asociadas, se puede usar un segundo grupo de individuos, por ejemplo, una población (o cohorte) de validación. Por ejemplo, la población de validación usada puede ser una nueva población de validación. El resultado de los pacientes en la cohorte de validación finalmente se aprende a medida que estos pacientes progresan a través del tratamiento. En una realización, los pacientes en la población de validación pueden ser diferentes del grupo de pacientes de entrenamiento y prueba descritos anteriormente para entrenar el modelo. Por ejemplo, una población de validación de pacientes y sus métricas asociadas (métricas de validación) pueden ser independientes de una población de pacientes de entrenamiento y métricas asociadas (métricas de entrenamiento). En algunas implementaciones, puede haber una superposición entre las métricas de validación y las métricas de entrenamiento.

En algunas implementaciones, la población de validación se puede actualizar mediante al menos uno de 1) ajustar una o más de las métricas en las métricas de validación, y 2) expandir las métricas de validación con base en anexar uno o más sujetos adicionales a la población de sujetos que componen la población de validación. Los umbrales para clasificar a futuros pacientes se pueden refinar con base en las métricas de validación actualizadas. Por ejemplo, las métricas de un paciente que actualmente está siendo tratado o monitorizado o que de otro modo no ha progresado a través del tratamiento se pueden usar para ajustar la una o más métricas en las métricas de validación o las métricas del paciente se pueden agregar a la población de validación como métricas de un nuevo sujeto. Las métricas de validación se pueden ajustar a medida que se determinan nuevas métricas para el paciente durante la monitorización o tratamiento del paciente. En algunos ejemplos, a medida que un paciente monitorizado progresa a través del tratamiento, las métricas del paciente pueden agregarse a la población de validación y/o usarse para ajustar las métricas en las métricas de validación después de que el paciente haya progresado a través del tratamiento.

En algunas implementaciones, la población de entrenamiento se puede actualizar mediante al menos uno de 1) ajustar una o más de las métricas en las métricas de entrenamiento, y 2) expandir las métricas de entrenamiento con base en anexar uno o más sujetos adicionales a la primera pluralidad de sujetos. Los modelos de clasificador de aprendizaje automático se pueden reentrenar con base en las métricas de entrenamiento actualizadas. Por ejemplo, a medida que se determinan métricas de pacientes adicionales a partir de pacientes actuales y/o se determinan métricas de pacientes nuevos, el modelo de aprendizaje automático se puede reentrenar, por ejemplo, en el número aumentado de métricas o en métricas nuevas, diferentes, para proporcionar modelos de clasificador actualizados. La población de entrenamiento se puede actualizar a medida que se determinan nuevas métricas para pacientes actuales y/o métricas para pacientes nuevos o después de que los pacientes hayan progresado a través del tratamiento.

La figura 65 ilustra un flujo de muestra para entrenar y validar uno o más modelos de clasificador para un algoritmo de aprendizaje automático como se describió anteriormente. Se puede proporcionar un conjunto o población de datos de entrada conocidos 6502, 6504, 6506 como el conjunto de datos usado para entrenar y validar los modelos de clasificador. Por ejemplo, el conjunto de datos de registros de pacientes conocidos puede incluir 1000 pacientes a los que se les ha diagnosticado una dolencia específica tal como HCC, sus regímenes de tratamiento de fármaco, y los resultados asociados para cada paciente. Se puede usar un porcentaje de los registros de datos de pacientes conocidos como los datos de entrada 6502, 6504, 6506. Por ejemplo, se puede usar 80%, u 800, de los registros de pacientes como la entrada 6502, 6504, 6506.

Los datos de entrada 6502, 6504, 6506 se pueden alimentar en un agregador de datos 6508. El agregador de datos 6508 se puede configurar para hacer coincidir los datos de paciente en una única entrada de entrenamiento para el algoritmo de aprendizaje automático y configurar la entrada de entrenamiento en un formato legible por el algoritmo de aprendizaje automático. El agregador de datos 6508 puede alimentar los datos de entrenamiento en el algoritmo 6510. El algoritmo 6510 puede incluir una o más estructuras de datos no entrenados tales como una serie de árboles de datos (por ejemplo, organizados usando una herramienta de bosque aleatoria como se describió anteriormente). Usando las variables de entrada de entrenamiento y los resultados conocidos de los datos de entrada 6502, 6504, 6506, el algoritmo 6510 puede procesar iterativamente cada punto de datos en el conjunto de entrenamiento, entrenando de esa manera las estructuras de datos para producir con mayor precisión los resultados esperados (y conocidos).

Una vez que el algoritmo 6510 ha agotado los datos de entrada 6502, 6504, 6506, el algoritmo puede generar una o más salidas 6512. Las salidas 6510 se pueden comparar contra la salida esperada (como se conoce a partir de la población inicial) para determinar la especificidad y sensibilidad del algoritmo ahora entrenado 6510. En ciertas implementaciones, los datos de validación 6514 se pueden usar para refinar además el algoritmo entrenado 6510 usando registros de pacientes adicionales. Por ejemplo, los datos de validación 6514 se pueden ingresar en un módulo de validación para la validación del uno o más algoritmos entrenados 6510. Para continuar con el ejemplo anterior, los datos de validación 6514 pueden incluir 200 registros de pacientes.

Típicamente, no hay superposición entre un conjunto de datos de entrenamiento y un conjunto de datos de validación ya que no hay ninguna ventaja en ejecutar el mismo conjunto de datos dos veces.

Como los modelos de clasificador validados se usan para clasificar nuevos pacientes (por ejemplo, para producir nuevas salidas para un conjunto de métricas de pacientes como se describe en este documento), los resultados producidos se pueden usar para validar mejor el proceso usando un sistema de retroalimentación de bucle cerrado. Por ejemplo, cuando un paciente es clasificado y tratado, el resultado de ese tratamiento puede incluirse en el registro de paciente, y verificarse, por ejemplo, por el médico del paciente. El registro del paciente, ahora actualizado para incluir un resultado conocido, se puede proporcionar entonces como retroalimentación al módulo de validación. El módulo de validación puede procesar la retroalimentación, comparando un resultado generado contra el resultado conocido para el paciente. Con base en esta comparación, el módulo de validación puede refinar además los algoritmos validados, proporcionando de esa manera un sistema de bucle cerrado donde los modelos se actualizan y renuevan regularmente.

Una vez entrenados, los algoritmos 6510 se pueden implementar en la Inteligencia Artificial como se describe en este documento. Por ejemplo, los algoritmos 6510 se pueden implementar en la Inteligencia Artificial 6510 como se discutió anteriormente. Luego, usando los algoritmos entrenados, un sistema tal como sistema 900 puede monitorizar la respuesta de un paciente a la energía electromagnética aplicada (por ejemplo, midiendo la HRV del paciente durante la exposición) tanto para diagnosticar si el paciente tiene, por ejemplo, HCC como cuál es el pronóstico para el tratamiento del paciente. Como se anotó anteriormente, un beneficio agregado de la exposición a la energía electromagnética puede ser el tratamiento simultáneo del cáncer durante diagnóstico y pronóstico a largo plazo.

En ciertos ejemplos, se pueden observar cambios inmediatos en la respuesta de un paciente a la energía aplicada. Por ejemplo, como se muestra en la figura 66, el gráfico de la izquierda indica la respuesta de un paciente a diversas frecuencias aplicadas durante una primera sesión de terapia de aproximadamente 35 minutos (por ejemplo, como se describió anteriormente en relación con las figuras 18A, 18C, o 18D). El gráfico de la derecha de la figura 66 ilustra la respuesta de un paciente al mismo conjunto de frecuencias después de un período de descanso de aproximadamente diez minutos. En algunas realizaciones, la respuesta de un paciente al mismo conjunto de frecuencias se produce sin un período de descanso de aproximadamente diez minutos como se representa en la figura 18D. Como se muestra en la figura 66, aunque diversas frecuencias causan una reacción similar en el paciente, ahora hay nuevas frecuencias que causan una reacción en el paciente (por ejemplo, cambios notables en la HRV del paciente) y varias frecuencias previamente identificadas a las que el paciente no está respondiendo después del período de descanso. Tal resultado puede ser indicativo de una indicación de cambios celulares inmediatos en el paciente causados por el período de exposición inicial de aproximadamente 35 minutos.

Como se ilustra en la figura 67A, en algunas realizaciones el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período de no exposición inicial (es decir descanso) de aproximadamente diez minutos para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV). Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a una frecuencia portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada de un minuto durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, 10 segundos por frecuencia o 3 segundos por frecuencia). En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después del período de exposición inicial de 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos, el sistema puede determinar el conjunto de frecuencias (es decir "frecuencias

activas") que alteró un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca). En algunas realizaciones, el sistema puede determinar un conjunto de nuevas frecuencias que alteró o no alteró un parámetro hemodinámico durante el primer período de exposición. En algunas realizaciones, el conjunto de nuevas frecuencias está dentro de un rango desde aproximadamente 0 Hz a aproximadamente 10 Hz del primer conjunto de frecuencias que alteró o no alteró un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca), preferiblemente desde aproximadamente 0 Hz a aproximadamente 7 Hz como se representa en la figura 67B en pacientes con carga tumoral alta y con carga tumoral baja. En algunas realizaciones, el conjunto de nuevas frecuencias se puede combinar con las 194 frecuencias originales o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento para proporcionar un protocolo de tratamiento específico de paciente. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, el protocolo de tratamiento específico de paciente se administra al paciente. En algunas realizaciones, el protocolo de tratamiento específico de paciente se administra antes o después de un período de descanso de aproximadamente diez minutos. En algunas realizaciones, el protocolo de tratamiento específico de paciente retira las frecuencias que no produjeron una alteración en el parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca).

En algunas realizaciones, las nuevas frecuencias activas están determinadas por la distribución de frecuencias activas, como se ilustra en la figura 68. En algunas realizaciones, la distribución de frecuencias activas se transforma mediante la ecuación:

$X \cap N(\mu; \sigma^2)$, en donde X es una variable aleatoria con distribución normal de media μ y varianza σ^2 . Entonces $\sigma = +\sqrt{\sigma^2}$ es la desviación estándar. La transformación Gaussiana que lleva una variable aleatoria $X \cap N(\mu; \sigma^2)$ a la distribución normal estándar $Z \cap N(0; 1)$ puede ser: $Z_i(X) = x_i - \mu(x) / \sigma(x)$. ($\pi.1$) (Variable estandarizada). En algunas realizaciones, con esta transformación de variables, una variable aleatoria X con media $\mu(x)$ y varianza $\sigma^2(x)$ puede transformarse en una variable aleatoria con media $\mu(z) = 0$ y varianza $\sigma^2(z) = 1$, cualquier que sea $\mu(x)$ y $\sigma^2(x)$.

En algunas realizaciones, el teorema de límite central puede proporcionar una distribución de muestra de medias en donde $Z(\bar{x}_i) = \bar{x}_i - \mu(x) / \sigma(x) / \sqrt{n}$. ($\pi.2$). En algunas realizaciones, la distribución de muestra de medias tiende a una distribución normal a medida que crece: $Z(\bar{x}_i) \cap N(0; 1)$. En algunas realizaciones, se puede hacer referencia a grupos especiales de frecuencias como frecuencias delineadas de la forma θ_i , $i = 1, 2, \dots, 2\mu + 1$, donde $\theta_i =$

$$\begin{cases} -(u-j)\delta, & \text{se } f < \tilde{f} \\ 0, & \text{se } f = \tilde{f} \\ +(u-j)\delta, & \text{se } f > \tilde{f} \end{cases};$$

$$j = 0, 1, \dots, (u-1).$$

$$f - (u-0)\delta, f - (u-1)\delta, f - (u-2)\delta, \dots, f - \delta, f = \tilde{f}, f + \delta, \dots, f + (u-2)\delta, f + (u-1)\delta, f + (u-0)\delta$$

($\pi.3$)

En donde:

f puede ser una frecuencia activa seleccionada en la etapa anterior. Por construcción $f = 103\tilde{f}$;

μ puede ser el número de frecuencias que se pueden agregar por debajo y por encima de f ; ($\pi.4$)

δ puede ser la diferencia constante entre estas frecuencias.

Entonces, el número de frecuencias en estudio puede ser: $n = 2u + 1$.

- 5 Por construcción, la distribución de frecuencia delineada ($\pi.3$) puede tener una media $\bar{\theta} = \bar{f}$, donde naturalmente puede ser una frecuencia activa $\bar{f} = f$ obtenida en las exposiciones previas. Además, puede probar que su desviación estándar de muestra puede ser:

$$S(\theta) = \left[\frac{\delta^2}{6} (u+1)(2u+1) \right]^{1/2} (\pi.5)$$

El conjunto de frecuencias delimitadas puede ser distribuido normalmente:

$$\theta \cap N \left\{ \bar{f}; \frac{\delta^2}{6} (u+1)(u+2) \right\}$$

- 10 En algunas realizaciones, la normalidad puede no producirse con las variables distales de línea base (DISD1, variabilidad de frecuencia cardíaca). En algunas realizaciones, puede haber casos de valores atípicos. Como se ilustra en la figura 69, se pueden considerar dos tipos de valores atípicos: los valores atípicos y los puntos influyentes o puntos de apalancamiento.

- 15 En algunas realizaciones, se puede realizar la identificación de valores atípicos y puntos influyentes. En algunas realizaciones, la identificación de valores atípicos y puntos influyentes se puede realizar mediante el criterio gráfico de Gráfica de Probabilidad Normal para detectar valores atípicos y/o puntos influyentes potencialmente, el residuo estudentizado (RS)_i y la distancia de Cook (D_i) para "confirmar o no" los puntos influyentes.

En algunas realizaciones, se puede considerar un modelo de regresión lineal:

$$y = X\beta + e; \beta = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{bmatrix}; \text{ caracterizado por:}$$

20 $Z(DISD1)_i = \beta_0 + \beta_1 (\text{frec.}_{Hz})_i + e_i$

(a) Las observaciones (DISD1) presentadas pueden considerarse valores atípicos. $\|RS\| > 2.0$

(b) La distancia de Cook para analizar la influencia del i - orden de la respuesta puede definirse por:

$$D_i = \frac{r_i^2 h_{ii}}{k(l - h_{ii})^2}$$

Donde, en un modelo de regresión lineal de $Z(DISD1)$ con una función en $Z(\text{frec.})$:

- 25 r_i puede ser el residuo de estudios de la respuesta;

k puede ser el número de parámetros del modelo;

h_{ii} el i -ésimo valor diagonal del proyector ortogonal del vector de las respuestas sobre el espacio generado por las columnas de la matriz X del diseño: $H = X(X'X)^{-1}X'$ también conocida como matriz Hat y.

En algunas realizaciones, $(DISD1)_i$ puede ser influyente si $D_i > \frac{2(k+1)}{2u+1}$

- 30 Como se representa en la figura 70, un ejemplo de punto influyente de una construcción de gráfica de probabilidad normal, de acuerdo con las realizaciones divulgadas anteriormente, puede tener un Delta para la respuesta de frecuencia de aproximadamente 3 Hz. En algunas realizaciones, el delta para la respuesta de frecuencia de aproximadamente 3 Hz puede ser independiente del valor de frecuencia.

- 35 En algunas realizaciones el paciente puede estar relajado en una posición supina. Se puede incluir un período de no exposición inicial (es decir descanso) de aproximadamente diez minutos para permitir que el paciente se relaje y establezca líneas base para diversos parámetros hemodinámicos y variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV). Después del período de no exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a una frecuencia

portadora (es decir, a una amplitud constante sin modulación de amplitud) durante aproximadamente diez minutos. Después del período de exposición inicial, el paciente puede estar expuesto a un período de exposición a frecuencia modulada durante aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos. Durante este tiempo, cada uno del conjunto de frecuencias (por ejemplo, 194 frecuencias o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz como se describe en este documento) se puede aplicar al paciente durante un período de tiempo particular (por ejemplo, 10 segundos por frecuencia o 3 segundos por frecuencia). En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. El sistema puede funcionar en ciclos repetidamente a través de cada una de las frecuencias durante el período de exposición. Después del período de exposición inicial de aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 35 minutos, o aproximadamente 10 minutos, el sistema puede determinar el conjunto de frecuencias (es decir "frecuencias activas") que alteró un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca). En algunas realizaciones, el sistema puede determinar un conjunto de nuevas frecuencias que alteró o no alteró un parámetro hemodinámico durante el primer período de exposición. En realizaciones adicionales, el sistema puede determinar un atributo de frecuencia para el conjunto de frecuencias que alteró o no alteró un parámetro hemodinámico. En algunas realizaciones, el atributo de frecuencia puede ser, como un ejemplo no limitante, un sistema de codificación de barras como se representa en la figura 71. En algunas realizaciones, al atributo de frecuencia se le puede asignar un código en donde el código puede ser código 0, código -1, código 1, código 2, o una combinación de los mismos. Como se ilustra en la figura 72, en algunas realizaciones, el atributo de frecuencia puede ser código 0 en donde el código 0 se ilustra como 0 barras en el sistema de codificación de barras, el atributo de frecuencia puede ser código -1 en donde el código -1 se ilustra como 1 barra en el sistema de codificación de barras, el atributo de frecuencia puede ser código 1 en donde el código 1 se ilustra como 2 barras en el sistema de codificación de barras, el atributo de frecuencia puede ser código 2 en donde el código 2 se ilustra como 3 barras, 3 barras secuenciales sin ningún vacío en medio de las 3 barras secuenciales, en el sistema de codificación de barras, o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, el código 0 puede indicar que una frecuencia no produjo un cambio en un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca), el código -1 puede indicar que una frecuencia produjo una disminución en un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca), el código 1 puede indicar que una frecuencia produjo un aumento en un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca), y el código 2 puede indicar que una frecuencia produjo un aumento o disminución muy alto en un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca).

En algunas realizaciones, el sistema de codificación de barras tiene un intervalo de frecuencia. En algunas realizaciones, el sistema de codificación de barras tiene un intervalo de frecuencia de aproximadamente 1 Hz, aproximadamente 3 Hz, aproximadamente 5 Hz, aproximadamente 10 Hz, aproximadamente 20 Hz, aproximadamente 30 Hz, aproximadamente 40 Hz, aproximadamente 50 Hz, aproximadamente 60 Hz, aproximadamente 70 Hz, aproximadamente 80 Hz, aproximadamente 90 Hz, aproximadamente 100 Hz, aproximadamente 125 Hz, aproximadamente 150 Hz, aproximadamente 175 Hz, aproximadamente 200 Hz, o cualquier rango en medio inclusive. En algunas realizaciones, el sistema de codificación de barras tiene un intervalo de frecuencia de aproximadamente 100 Hz.

El Sistema de Exposición Electromagnética de Baja Energía Orquestado en Tiempo Real (sistema de R.O.L.E.X.), como se describe en este documento (por ejemplo, sistema 900 como se muestra en la figura 9B) puede proporcionar el almacenamiento de datos sin procesar completos del dispositivo de monitorización, registros de comandos de generador de radiofrecuencia, archivos de datos fusionados y transformados para cada exposición de paciente, y otros datos relacionados. Los datos se pueden encriptar y almacenar de acuerdo con un formato de Biblioteca Dinámica Inteligente para facilitar la captura de datos, procesamiento de nuevos datos y recuperación de datos para soportar un número de análisis de datos para futuras actividades de investigación. Para el control de calidad, todos los datos se pueden organizar para soportar la auditoría de datos y validación de datos independientes.

Adicionalmente, el sustituto biológico puede ser un biomarcador que puede ser rastreable en humanos usando una tecnología no invasiva. Como cualquier otro biomarcador, este sustituto biológico puede proporcionar prueba (o reflejar una respuesta fisiológica a una intervención) de que los campos electromagnéticos de amplitud modulada tienen una interferencia significativa en una función de órgano u otros aspectos de salud.

El sustituto biológico, por medio de cambios significativos de HRV durante la exposición a una modulación de frecuencia específica identificada por el sistema de R.O.L.E.X., puede permitir la construcción de una lista individual de modulación de frecuencias activas (capaces de causar cambio en HRV) para usarse en una modalidad de tratamiento sistémico preciso y no invasivo. Esta solución técnica soporta la evaluación de un número infinito de pacientes y, por consiguiente, puede generar un gran volumen de datos para minería de datos y aprendizaje automático.

Además de la construcción instantánea de frecuencias específicas de cáncer en diferentes tipos de tumores como se describe en este documento, el sustituto biológico puede estudiarse como un potencial marcador de cáncer pronóstico y predictivo con una potencial aplicación clínica inmediata.

En algunas realizaciones, las frecuencias de EMF de RF de AM pueden absorberse, transmitirse o reflejarse en un sujeto (figura 62A). En algunas realizaciones, las frecuencias reflejadas pueden tener un coeficiente de reflexión (figura 62B). En algunas realizaciones, se pueden medir las frecuencias reflejadas. En realizaciones adicionales, las frecuencias reflejadas se pueden usar para determinar el diagnóstico de un paciente. En algunas realizaciones, las frecuencias reflejadas se pueden usar para autosintonizar las frecuencias de EMF de RF de AM a las cuales está expuesto un paciente. En algunas realizaciones, un sujeto con un diagnóstico de una enfermedad puede tener un cambio en su frecuencia de reflexión en comparación con controles sanos. En algunas realizaciones, un sujeto con un diagnóstico de carcinoma hepatocelular puede tener una reducción en su frecuencia de reflexión en comparación con controles sanos (figuras 63A-D).

En algunas realizaciones, las células cancerosas expuestas a campos electromagnéticos de radiofrecuencia de 27.12 MHz pueden replicarse en condiciones *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, las células cancerosas son células de carcinoma hepatocelular (HCC). En realizaciones adicionales, las células cancerosas pueden exponerse a frecuencias de modulación específicas de tumores que pueden haber sido identificadas previamente mediante métodos de biorretroalimentación en pacientes con un diagnóstico de cáncer. En algunas realizaciones los cánceres que están expuestos a frecuencias de modulación específicas de tumores pueden experimentar muerte celular, modificar su capacidad proliferativa, o una combinación de los mismos. Las frecuencias de modulación de control pueden consistir en frecuencias de modulación elegidas aleatoriamente dentro de un rango de aproximadamente 100 Hz a aproximadamente 21 kHz, aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz, aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz, o aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 0.01 Hz a aproximadamente 20 KHz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 1,000 Hz. En algunas realizaciones, las frecuencias moduladas aplicadas al paciente pueden ser una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 10 Hz en un rango desde aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 2,000 Hz. Los campos alternos pueden interferir con la electrostática de polimerización y despolimerización de los microtúbulos debido a la fuerza de los campos alternos que actúan sobre los dímeros de tubulina que forman los microtúbulos. El momento dipolar de los dímeros de tubulina podría afectarse por estos campos externos, especialmente en la mitosis debido a la protección disminuida. Los cálculos teóricos pueden explicar cómo las fuerzas electrostáticas generadas por los microtúbulos están en trabajo durante la mitosis e influyen en el movimiento cromosómico, o sugerir otros efectos que podrían estar involucrados cuando se aplican campos alternos a las células en mitosis.

En algunas realizaciones, una célula cancerosa puede tener una tasa de metabolismo energético. En realizaciones adicionales, una tasa de células cancerosas de metabolismo energético puede alterarse cuando se compara con una célula no cancerosa. En realizaciones adicionales, una tasa alterada de células cancerosas de metabolismo energético puede indicar una transición de fase. En realizaciones adicionales, una transición de fase puede incluir una célula que hace transición desde una célula no excitable a una célula excitable. En algunas realizaciones, una transición de fase puede incluir una célula que hace transición desde una célula excitable a una célula no excitable. En realizaciones adicionales, una célula cancerosa puede ser una célula excitable que absorbe un campo electromagnético. En realización adicional, una célula cancerosa

puede ser una célula excitable que absorbe más de un campo electromagnético cuando se compara con una célula no cancerosa, una célula no excitable, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, una frecuencia portadora de un campo electromagnético puede proporcionar a un microtúbulo un aumento en sensibilidad a una frecuencia de amplitud modulada.

- 5 En algunas realizaciones, los polímeros biológicos pueden estar formados por diversas proteínas, tales como actina o tubulina, o ácidos nucleicos tales como ADN o ARN (figuras 35-36). Estas estructuras pueden tener cargas eléctricas no compensadas cuando se sumergen en agua pero las soluciones iónicas tal como el citoplasma pueden proporcionar un baño de contraiones que al menos parcialmente pueden neutralizar la carga eléctrica neta. Esto puede dar como resultado distribuciones de campo eléctrico dipolares y de mayor momento
- 10 (figura 37). El agua biológica puede crear estructuras con momentos dipolares ordenados y dinámicas complejas en múltiples escalas. Además, los iones libres pueden dotar a la célula de propiedades conductoras a lo largo de vías poliméricas así como de una forma difusiva. Las membranas pueden soportar campos eléctricos, que, debido a la calibración, pueden decaer exponencialmente pero no desaparecer por completo cuando se miden en el interior de la célula.
- 15 En realizaciones adicionales, las proteínas en los organismos pueden tener propiedades semiconductoras. La conductividad de proteínas puede ser dependiente del estado de hidratación de las proteínas.

- En algunas realizaciones, los organismos pueden conducir electricidad para la función de los potenciales de membrana, corrientes iónicas, y campos electromagnéticos endógenos en la proliferación, morfogénesis, y regeneración. El agua también puede transmitir pulsos eléctricos debido a la estructura impartida por las
- 20 superficies hidrófilas. Los portadores de carga relacionados con la semiconducción de proteínas pueden ser electrones, protones o iones que rodean las proteínas en una solución fisiológica. Esta conducción protónica en las proteínas se puede encontrar en el colágeno, queratina, citocromo c y hemoglobina. En algunas realizaciones, los filamentos de actina (AFs) y microtúbulos (MTs) pueden estar implicados en numerosas formas de procesos eléctricos que involucran conducción iónica y electrónica. En realizaciones adicionales, los
- 25 AFs y MTs pueden soportar ondas de solitón dipolares y/o iónicas similares a torsión, que pueden recorrer a velocidades en el rango de aproximadamente 2-100 m/s (figura 39).

- En algunas realizaciones, los MTs se pueden fabricar a partir de tubulina polimerizada (figura 36). Los MTs pueden mantener la estructura de la célula y pueden proporcionar vías para el transporte intracelular, y para crear el huso mitótico en la división celular. El componente básico de un MT puede ser un dímero de tubulina que tiene aproximadamente 900 residuos de aminoácidos y puede comprender aproximadamente 14,000 átomos con una masa combinada de aproximadamente 110 kDa. El dímero de tubulina puede estar formado por dos monómeros distintos llamados tubulina α y β . Además, cada uno de los monómeros de tubulina puede expresarse mediante un gen diferente lo que lleva a un conjunto de isotipos de tubulina expresados de manera diferente por diferentes células.
- 30

- En realizaciones adicionales, cada dímero en el MT puede tener una longitud de aproximadamente 8 nm a lo largo de un eje de cilindro de MT, un ancho de aproximadamente 6.5 nm y la dimensión radial de aproximadamente 4.6 nm. El núcleo interior del cilindro, conocido como el lumen, es aproximadamente 15 nm en diámetro. La pared de los MTs se caracteriza principalmente por una estructura denominada red B, que es aproximadamente hexagonal con al menos un protofilamento formando una costura, teniendo de este modo una compensación entre dos dímeros vecinos que se encuentran en la costura.
- 35
- 40

En algunas realizaciones, las cargas eléctricas de la tubulina pueden depender de los isotipos usados y oscilar desde aproximadamente -5 y aproximadamente -35 cargas elementales. Los momentos dipolares pueden variar desde aproximadamente 500 a aproximadamente 4000 debye.

- En algunas realizaciones, los microtúbulos pueden exhibir conductividad intrínseca así como conductividad iónica a lo largo de su longitud. La conductividad intrínseca puede incluir conductividad electrónica a través de la propia macromolécula, con electrones atravesando una propiedad semiconductor de la tubulina. En realizaciones adicionales, debido a las grandes cargas eléctricas en la tubulina, los microtúbulos pueden tener una superficie exterior cargada electronegativamente así como colas de terminales C (TTs), dando como resultado una nube de contraiones que los rodea (figura 38). Las ondas iónicas pueden amplificarse a lo largo de los MTs. En realizaciones adicionales, los MTs pueden formar un cilindro con un volumen interior hueco (lumen) y pueden tener propiedades conductoras que involucran al lumen.
- 45
- 50

La Tabla 2 resume los datos que miden las diversas conductividades de los microtúbulos. En algunas realizaciones, las conductividades a lo largo de los MTs pueden no depender de la longitud lo cual puede indicar una resistencia no óhmica.

Tabla 2. Datos de conductividad para microtúbulos.

Tabla 2

Método usado	Tipo de conductividad	Conductividad σ (S/m)
Electroorientación	Iónico	0.15
Electrocinética de AC	Iónico	0.25
Sonda de 4 puntos, recubierta con TMR	Iónico	~40
Citoplasma		2.5
seco	Intrínseco	Menos de 3
Axoplasma		3.4
DC	Intrínseco	0.6 a 136
Electrodos de oro, canal	Iónico/Intrínseco	Menos de 80
Pipeta de parche	Iónico	367
Aire		200-2000
AC. Agua en interior.	Intrínseco	10 - 10
Espectroscopia de reflectancia de RF	Iónico/Intrínseco	1-5x10
Dispositivo de caracterización de semiconductores Kiethley.	Iónico/protónico	20 S/m

En algunas realizaciones, los MTs pueden aumentar su conductividad iónica en comparación con la solución de regulador libre de tubulina. En realizaciones adicionales, la conductividad de MTs puede aumentar a aproximadamente 15 veces en comparación con la de la solución circundante. En algunas realizaciones, los MTs pueden amplificar la conductividad de carga iónica que tienen un aumento de transmisión de corriente en aproximadamente 69% a lo largo de los MTs en un regulador similar al de la concentración iónica intracelular, usando aproximadamente 135 mM KCl. En realizaciones adicionales, la amplificación de corriente iónica a lo largo de los MTs puede explicarse por la densidad de carga superficial altamente negativa a lo largo del exterior de los microtúbulos que puede crear una nube contraiónica, que puede permitir la amplificación de señales transferidas axialmente. En algunas realizaciones, los MTs tienen una conductividad de aproximadamente 367 S/m.

Como se representa en la figura 37, en algunas realizaciones, la conductividad eléctrica de microtúbulos aumenta en un regulador iónico cuando aumenta la concentración de microtúbulos.

En algunas realizaciones, la conductividad de microtúbulos se mide en solución y se mide una conductividad iónica aumentada debido a una nube de contraiones formada alrededor de la superficie altamente electronegativa de MTs. En realizaciones adicionales, se mide la conductividad de proteína seca. En algunas realizaciones, la conductividad puede deberse a los microelectrodos y no al filamento de proteína. En realizaciones adicionales, los MTs se adsorben en un sustrato de vidrio y producen una conductividad intrínseca de aproximadamente menos de aproximadamente 3 S/m. En algunas realizaciones, la conductividad intrínseca de MTs se mide en una solución de agua ultrapura que une electrodos de oro. En algunas realizaciones, la conductividad iónica de MTs se mide a lo largo de la periferia de MTs. En realizaciones adicionales, los MTs se adsorben sobre sustratos de vidrio y HOPG y se realiza una medición con cuatro sondas de las conductividades de DC y AC. En algunas realizaciones, la conductividad intrínseca de DC de MTs, a partir de una brecha de aproximadamente 200 nm, puede estar en el rango de aproximadamente 10^{-1} a aproximadamente 10^2 S/m. En algunas realizaciones, los MTs en varios rangos de frecuencia de AC se vuelven aproximadamente 1000 veces más conductores y tienen valores para las conductividades de MT en el rango de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^5 S/m. En realizaciones adicionales, los picos de resonancia para los dímeros de tubulina solubilizados pueden ser aproximadamente 37 MHz, aproximadamente 46 MHz, aproximadamente 91 MHz, aproximadamente 137 MHz, aproximadamente 176 MHz, aproximadamente 281 MHz, aproximadamente 430 MHz, aproximadamente 9 GHz, aproximadamente 19 GHz, aproximadamente 78 GHz, aproximadamente 160 GHz, aproximadamente 224 GHz, aproximadamente 28 THz, aproximadamente 88 THz, aproximadamente 127 THz, o aproximadamente 340 THz. En algunas realizaciones, los MTs pueden tener picos de resonancia de aproximadamente 120 kHz, aproximadamente 240 kHz, aproximadamente 320

kHz, aproximadamente 12 MHz, aproximadamente 20 MHz, aproximadamente 22 MHz, aproximadamente 30 MHz, aproximadamente 101 MHz, aproximadamente 113 MHz, aproximadamente 185 MHz, aproximadamente 204 MHz aproximadamente 3 GHz, aproximadamente 7 GHz, aproximadamente 13 GHz, aproximadamente 18 GHz. En algunas realizaciones, los MTs que tienen una conductancia iónica pueden superponerse con el rango de 100 KHz lo cual puede indicar una sensibilidad de los MTs a este rango de frecuencia. En algunas realizaciones, el canal de agua dentro del MT puede tener una alta conductividad del MT en frecuencias de AC específicas. En realizaciones adicionales, los MTs tienen una conductividad balística en el rango de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 MHz. En algunas realizaciones, se pueden adsorber películas delgadas de agua sobre una superficie sólida y pueden tener una alta conductividad medida usando un microscopio de barrido de efecto túnel (STM). En algunas realizaciones, los MTs pueden tener una conductividad de AC de aproximadamente 1 kHz a aproximadamente 1 MHz en el rango y se encontró que es aproximadamente 20 S/m.

En algunas realizaciones, la conductividad de MTs y constante dieléctrica se pueden medir usando un método de electroorientación. En realizaciones adicionales, en ausencia de campos eléctricos, los MTs exhiben movimientos 'Brownianos' aleatorios. En algunas realizaciones, en campos con frecuencias de AC por debajo de aproximadamente 10 kHz los MTs pueden exhibir un movimiento de flujo como resultado de la convección iónica. En realizaciones adicionales, el efecto de convección se puede evitar aplicando campos eléctricos con una frecuencia mayor que aproximadamente 10 kHz. En algunas realizaciones, una intensidad de campo superior a aproximadamente 500 V/cm y frecuencias en el rango de aproximadamente 10 kHz a aproximadamente 5 MHz los MTs pueden orientarse en solución mediante un campo eléctrico. En algunas realizaciones, en un campo de aproximadamente 90 kV/m a aproximadamente 1 MHz, los MTs pueden alinearse dentro de varios segundos. En realizaciones adicionales, la conductividad iónica de MT puede ser aproximadamente 150 mS/m. En algunas realizaciones, la tubulina tiene una constante dieléctrica de aproximadamente $\epsilon = 8.41$.

En algunas realizaciones, los valores de resistencia se pueden medir en microtúbulos, tanto intrínsecamente como cables de conducción iónica. En algunas realizaciones, se pueden hacer contactos eléctricos con microtúbulos individuales después del grabado en seco de un sustrato que contiene microelectrodos de oro. En realizaciones adicionales, la resistencia intrínseca de un microtúbulo de aproximadamente 12 μm en longitud está en el rango de aproximadamente 500 M Ω dando un valor de resistividad de aproximadamente 40 M $\Omega/\mu\text{m}$ en un estado seco. En realizaciones adicionales, las mediciones se pueden realizar en microtúbulos recubiertos de oro que se pueden cubrir con una capa de oro después de una pulverización de aproximadamente 30-nm. En realizaciones adicionales, la resistencia de un MT metalizado configurado puede estar por debajo de aproximadamente 50 Ω .

En algunas realizaciones, la conductividad de MTs se puede medir mediante espectroscopia de reflectancia de radiofrecuencia. En realizaciones adicionales, la conductividad de MTs puede ser aproximadamente 10^6 S/m. En algunas realizaciones, la conductividad de MTs se puede medir mediante espectroscopia de reflectancia de RF de muestras de MT que contienen una solución de regulador, tubulina libre en regulador, microtúbulos en regulador, y, microtúbulos con MAP en regulador. La concentración de tubulina puede ser aproximadamente 5 mg/ml y en la concentración de MAP2 y proteína tau puede ser aproximadamente 0.3 mg/ml. La resistencia de DC promedio puede ser aproximadamente 0.999 k Ω (regulador), aproximadamente 0.424 k Ω (tubulina), aproximadamente 0.883 k Ω (microtúbulos) y aproximadamente 0.836 k Ω (MT + MAP). En algunas realizaciones, la resistencia de un microtúbulo de aproximadamente 10 μm en longitud, que tiene un elemento eléctrico básico en tal circuito, puede ser aproximadamente 8 M Ω de resistencia. En algunas realizaciones, un microtúbulo de aproximadamente 1- μm en longitud puede estar en el rango de aproximadamente 200 k Ω , y un microtúbulo de aproximadamente 10- μm puede tener una resistencia intrínseca de aproximadamente 2 M.

La Tabla 3 ilustra diversas conductividades a través de microtúbulos.

Tabla 3

Tipo	Resultado
Intrínseco	Conductividad 10^5 - 10^9 S/m usando diferentes suposiciones
Iónico	Velocidad de pulso iónico: 0.26 m/s
Iónico, terminales C	Importancia de terminales C y MAP2 en transmitir señales iónicas

En algunas realizaciones, la conductancia de MT puede producirse a lo largo del reborde exterior del MT, la conductividad intrínseca a través del propio MT, y la posible conducción y conductividad de salto de protones a través del lumen interior de MT.

En algunas realizaciones, se puede medir un campo eléctrico alrededor de un MT. En algunas realizaciones, los MTs pueden ser ferroeléctricos. En algunas realizaciones, se pueden aplicar campos eléctricos en el rango de aproximadamente 300 V/m a microtúbulos suspendidos, que se mueven a pH de aproximadamente 6.8 desde el electrodo negativo al positivo indicando una carga neta negativa. En realizaciones adicionales, se puede determinar una movilidad electroforética de aproximadamente 2.6×10^{-4} cm²/Vs. En algunas realizaciones, los MTs pueden alinearse en arreglos paralelos debido a la aplicación de campos eléctricos. Las intensidades de campo eléctrico pueden estar en un rango de aproximadamente 20 V/m a aproximadamente 50 V/m y pueden ser de conformación en pulsos.

En algunas realizaciones, los MTs en solución pueden estabilizarse con taxol y exponerse a un campo de AC. En algunas realizaciones, los MTs muestran un flujo electroosmótico o electrotérmico, así como un efecto de dielectroforesis de MT. En realizaciones adicionales, la conductividad de MTs puede ser aproximadamente 0.25 S/m a aproximadamente 5 MHz.

La figura 40A representa un par de electrodos fabricados sobre una superficie de vidrio para observar la respuesta al voltaje de AC. Las dimensiones de electrodo son aproximadamente: 15 µm × 12 mm, la brecha: 20 µm, y se aplica una desviación de voltaje de 40 V.

La figura 40B representa una representación esquemática de una respuesta de microtúbulos a señales de AC.

En algunas realizaciones, por debajo de aproximadamente 500 kHz los microtúbulos pueden fluir hacia la línea central de electrodos. La fuerza electroosmótica puede provocar el movimiento del fluido en una forma similar a vórtice. Esto representa la fuerza de Coulomb experimentada por el fluido iónico debido al voltaje aplicado.

En algunas realizaciones, la velocidad de flujo de fluido puede ser proporcional a la amplitud de campo eléctrico E, densidad de carga superficial σ, inversamente proporcional a la viscosidad η y la longitud de Debye inversa κ de tal manera que: $v = E \sigma / \kappa \eta$. En algunas realizaciones, a frecuencias más bajas, la velocidad de flujo es mayor. En realizaciones adicionales, la fuerza electrotérmica puede provocar el movimiento de los microtúbulos a lo largo de la longitud de los electrodos debido a los fuertes efectos de calentamiento del campo de AC.

En algunas realizaciones, por encima de aproximadamente 500 kHz, los microtúbulos pueden fluir hacia la brecha entre los electrodos debido a la dielectroforesis. Esta es la fuerza que experimentan los microtúbulos en un campo eléctrico no uniforme y es dada por la fórmula:

$$\langle F_{DEP} \rangle = \frac{1}{4} v \epsilon_m \left[\frac{\omega^2 \epsilon_m (\epsilon_p - \epsilon_m) + \sigma_m (\sigma_p - \sigma_m)}{\omega^2 \epsilon_m^2 + \sigma_m^2} \right] \nabla |E|^2$$

donde los símbolos con subíndice "m" se refieren al medio y "p" a la partícula. Como tal, este proceso puede ser accionado por una diferencia entre las conductividades y permitividades de los microtúbulos y el medio, ($\sigma_p - \sigma_m$) y ($\epsilon_p - \epsilon_m$), respectivamente. Reducir el pH de la solución al punto isoelectrico de MTs de aproximadamente pH 5 puede reducir este efecto y adicionalmente reducir la frecuencia puede reducirlo además debido a la dependencia del primer término en el cuadrado de la frecuencia. La diferencia entre la constante dieléctrica se mantendrá (aproximadamente 7.8 para agua y aproximadamente 8.4 para tubulina).

Las figuras 41A-E representan las geometrías de los haces de MT cerca de los electrodos a diferentes frecuencias de campo: A=100 kHz, B=250 kHz, C=500 kHz, D=1 MHz, y E=2.5 MHz. En algunas realizaciones, a aproximadamente 5 MHz, el flujo electroosmótico y electrotérmico pueden equilibrarse entre sí, el flujo de microtúbulos ahora puede deberse a la dielectroforesis. En algunas realizaciones, la geometría de los MTs en las cercanías de los electrodos puede tener una curvatura que es opuesta a la que se ve en los husos mitóticos lo cual puede indicar que tales campos de alta frecuencia podrían alterar la formación de huso mitótico. Además, las figuras 41A-E proporcionan una medición independiente de la conductividad de MT como σ_m aproximadamente 250 mS m⁻¹ como se representa en la Tabla 2 anterior.

Es importante comparar la fuerza dielectroforética con el movimiento Browniano con el fin de ser capaz de evaluar si los campos eléctricos son lo suficientemente fuertes o no para superar el movimiento aleatorio. La forma más sencilla de hacer esta comparación es determinar si el potencial dieléctrico excede la energía térmica, es decir:

$$\pi r^3 \epsilon_m [(\epsilon_p - \epsilon_m) / (\epsilon_p + 2\epsilon_m)] E^2 > kT$$

donde ϵ_m es la constante dieléctrica del medio y ϵ_p es la constante dieléctrica de la partícula. E es la intensidad de campo eléctrico y r el radio de la partícula. Tomando como ejemplo un dímero de tubulina en solución y los valores correspondientes de las constantes dieléctricas, E puede exceder aproximadamente 25 V/m para que el campo sea efectivo al orientar los dímeros de tubulina polarizables. De manera similar, para un microtúbulo

5 de aproximadamente 10- μ m en longitud, reemplazando el factor πr^3 con $\pi r^2 L$, donde r es el radio de un MT (12.5 nm) y L su longitud, se puede obtener una condición de que $E > 1$ V/m. Los valores de campo eléctrico de aproximadamente 100 V/m pueden ser suficientes para ejercer efectos electroforéticos sobre la tubulina y MTs. En algunas realizaciones, cuanto más largo sea el microtúbulo, más pronunciado se podría predecir que se producirá el efecto dielectroforético.

10 En algunas realizaciones, las propiedades eléctricas de MTs pueden estar compuestas tanto por efectos proteicos intrínsecos como por efectos iónicos debidos a nubes de contraiones condensadas, que podrían surgir debido a la atracción electrostática de iones positivos por la carga superficial negativa de MTs. En algunas realizaciones, los MTs alineados pueden ensamblarse *in vitro* en la presencia de campos eléctricos con intensidades en un rango de aproximadamente 10 V/cm a aproximadamente 300 V/m (figura 36). En algunas

15 realizaciones, los MTs pueden ser ferroeléctricos. En realizaciones adicionales, se pueden aplicar campos eléctricos a MTs suspendidos y a MTs que interactúan con una superficie de vidrio recubierta de quinesina. En suspensión, los MTs sin proteínas asociadas a MT (MAPs) pueden moverse a un pH de aproximadamente 6.8 desde un electrodo negativo a un electrodo positivo lo cual puede sugerir una carga neta negativa y puede sugerir que una movilidad electroforética de aproximadamente 2.6×10^{-4} cm²/Vs estaba determinada.

20 En algunas realizaciones, los MTs se pueden marcar con ADN para ajustar la cantidad de carga neta y observar la movilidad de estas estructuras de MT. Esto fue comparado con el control donde los MTs solo estaban marcados de manera fluorescente con dos etiquetas diferentes. En algunas realizaciones, los MTs de control pueden tener una movilidad electroforética de aproximadamente 2×10^{-8} m² V⁻¹ s⁻¹. Para resistencias de campo de aproximadamente 100 V/m, se puede estimar la velocidad promedio de las translocaciones de MT como

25 aproximadamente 2 μ m/s con $\lambda D = 0.74$ nm como longitud de Debye, $\eta = 8.90 \times 10^{-4}$ kg m⁻¹ s⁻¹ y $\epsilon = 6.93 \times 10^{-10}$ C V⁻¹ m⁻¹ como la viscosidad y constante dieléctrica del regulador. Las cargas efectivas estimadas del dímero de tubulina etiquetado con TAMRA y AlexaFluor 488 pueden ser aproximadamente 10 e⁻ y aproximadamente 9.7 e⁻.

30 En algunas realizaciones, las ondas iónicas pueden activar que los terminales C de MTs cambien desde conformaciones verticales a descendentes. Este modelo considera que MAP2 funciona como una guía de ondas iónicas que puede transferir un cambio conformacional en un estado de terminal C a un MT adyacente. Las perturbaciones aplicadas a los contraiones condensados al final de MAP2 pueden forzarlos a salir del equilibrio iniciando una onda viajera. Esta onda puede recorrer como una onda solitaria de "torsión" con una velocidad de fase de $v_{ph} = 2$ nm/ps. Una escala de tiempo para el movimiento de terminales C podría ser

35 aproximadamente 100 ps, lo cual podría ser demasiado rápido para un rango de frecuencia de 100 kHz.

En algunas realizaciones, un terminal C de MT que es flexible y está cargado, con aproximadamente 40% de la carga de la tubulina ubicada en el terminal C, podría responder dinámicamente a campos eléctricos como se representa en las figuras 42A-C, donde los cambios locales de pH pueden correlacionarse con polaridades del campo eléctrico positiva y negativa, respectivamente. En realizaciones adicionales, este efecto puede causar

40 inestabilidad de MT así como interferencia con el transporte de proteínas motoras. En algunas realizaciones, los terminales C pueden oscilar dinámicamente en un rango entre MHz y GHz (figura 43).

En algunas realizaciones, una conformación de dímero estable puede tener terminales C reticulados entre los monómeros (figura 44). En realizaciones adicionales, una conformación reticulada de los terminales C estabiliza una orientación recta de un dímero de tubulina.

45 En algunas realizaciones, la fuerza de enlace H en MTs puede oscilar desde aproximadamente 11.9 kJ/mol hasta aproximadamente 42.2 kJ/mol. En realizaciones adicionales, la fuerza de enlace H en MTs puede tener un total de aproximadamente 462 kJ/mol para las interacciones α -tubulina/ β -tubulina y aproximadamente 472 kJ/mol para las interacciones β -tubulina β -tubulina, lo cual se traduce con base en la relación de Planck entre frecuencia y energía en un rango de valores de frecuencia entre aproximadamente 0.3×10^{14} Hz y

50 aproximadamente 1.3×10^{15} Hz. Por lo tanto, no se espera que se produzca la rotura de enlaces de hidrógeno como resultado de ondas portadoras de rango de MHz.

En algunas realizaciones, pueden producirse resonancias electromagnéticas en moléculas biológicas que incluyen proteínas, ADN y ARN en los rangos de THz, GHz, MHz y kHz. En algunas realizaciones, un modelo de reconocimiento resonante (RRM) puede basarse en la distribución de energía de proteínas deslocalizadas

55 en un sistema biológico y la transferencia de carga bajo resonancia con una velocidad de aproximadamente 7.87×10^5 m/s y puede cubrir distancias de aproximadamente 3.8 Å entre aminoácidos, dando una frecuencia en un rango de aproximadamente 10^{13} a aproximadamente 10^{15} Hz. En algunas realizaciones, una velocidad de transferencia de carga puede tener diversas frecuencias resonantes. En algunas realizaciones, una velocidad de transferencia de carga de aproximadamente $v = 0.0005$ m/s puede producir un EMF en el rango de

60 aproximadamente 108 a aproximadamente 325 kHz para la telomerasa transcriptasa inversa (TERT), ARNm

de TERT, o un Telómero. Esta velocidad puede corresponder a la propagación de solitones en hélices α . En algunas realizaciones, unos rangos de frecuencias resonantes de aproximadamente 97 a aproximadamente 101 THz, aproximadamente 340 a aproximadamente 350 THz, o aproximadamente 445 a aproximadamente 470 THz se pueden predecir mediante el enfoque de RRM para tubulina y microtúbulos. En algunas realizaciones, las interacciones electromagnéticas dipolo-dipolo que tienen una alta frecuencia pueden llevar a una atracción entre dipolos oscilantes sobre distancias que son comparables al tamaño de la célula.

En algunas realizaciones, los polielectrolitos pueden tener iones condensados en su entorno. En realizaciones adicionales, los contraiones pueden "condensarse" a lo largo de un tramo de polímero si hay una alta densidad de carga lineal presente en la superficie del polímero. En algunas realizaciones, un polímero lineal puede estar rodeado por contraiones desde una solución salina de tal manera que los contraiones estén rodeando más estrechamente la superficie del polímero, y los coiones de una solución salina pueden repelerse de tal manera que se cree un área de agotamiento. En realizaciones adicionales, la suma de cargas superficiales y contraiones asociados puede caer a un valor dado por una fórmula que depende de la valencia de los contraiones y la longitud de Bjerrum. La longitud de Bjerrum es una propiedad fenomenológica de la capacidad del ion para compensar las cargas superficiales, dependiendo del solvente y la temperatura de la solución. La longitud de Bjerrum, λ_B , describe la distancia más allá de la cual las fluctuaciones térmicas son más fuertes que las atracciones o repulsiones electrostáticas entre cargas en solución cuya constante dieléctrica es ϵ para una temperatura dada T en Kelvin. Aquí e es la carga electrónica, ϵ_0 la permitividad del vacío y k_B es la constante de Boltzmann. La condensación de contraiones puede producirse cuando la distancia media entre cargas, b , es de tal manera que $\lambda_B/b = S > 1$. Suponiendo por simplicidad una distribución de carga lineal alrededor del filamento de actina, la densidad de carga lineal, ξ , es mucho mayor que $1/z$ donde z es la valencia de los contraiones en solución. El parámetro, ξ , es dado por:

$$\xi = \frac{e^2}{4\pi[\epsilonpsilon]_0[\epsilonpsilon]_r k_B T b}$$

donde e es la carga electrónica, $[\epsilonpsilon]_0$ la constante dieléctrica del agua, y b el espaciado axial promedio de cargas en el polielectrolito. En algunas realizaciones, el volumen cilíndrico de iones agotados fuera de la nube de iones que rodea al polímero puede servir como un escudo eléctrico. El comportamiento "similar a cable" de tal estructura puede estar soportado por el propio polímero, y los contraiones "adsorbidos" podrían unirse al polímero. En algunas realizaciones, la fuerza de esta interacción podría ser de tal manera que incluso bajo condiciones de dilución infinitas (es decir fuerza iónica > 0), los contraiones podrían ser atraídos al polímero y no podrían difundirse fuera de las cercanías del polímero.

En algunas realizaciones, la actina F o microfilamentos pueden ser aproximadamente 7 nm en diámetro teniendo una hélice que se repite aproximadamente cada 37 nm. La actina F o microfilamentos pueden tener una alta densidad de carga electrostática y pueden ser capaces de conducir corrientes iónicas a través de una nube contraiónica. La actina puede representar aproximadamente 1-5% de la proteína celular, y hasta aproximadamente 10% de la proteína celular en las células musculares.

En algunas realizaciones, los filamentos de actina pueden ser polímeros unidimensionales con una distribución desigual de cargas eléctricas a lo largo de la longitud del polímero dando lugar a un campo eléctrico espacialmente dependiente dispuesto en picos. Esto puede proporcionar grandes cambios en la densidad de pequeños iones alrededor del polímero con una gran discontinuidad dieléctrica en la distribución iónica. Esta distribución iónica desigual a lo largo de un tramo corto del polímero (el paso promedio de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 nm) puede ser un circuito eléctrico con componentes no lineales que puede incluir (a) un condensador no lineal asociado con la distribución espacial de carga entre los iones ubicados en las regiones exterior e interior del polímero (b) una inductancia y (c) una resistencia. La actina F puede actuar como un polielectrolito que puede contener una fracción de sus contraiones circundantes en la forma de una nube condensada alrededor de su superficie. Tal nube puede ser altamente insensible a grandes cambios en la fuerza iónica de la solución salina circundante. Debido a la presencia de la vaina de contraiones alrededor del filamento de actina, estos polímeros pueden actuar como "cables eléctricos" biológicos y pueden modelarse como líneas de transmisión no homogéneas no lineales que propagan ondas solitarias dispersivas no lineales.

En realizaciones adicionales, la propagación de ondas iónicas de largo alcance a lo largo de filamentos de actina (y también redes de microtúbulos) puede llevar a diversas funciones de sincronización incluyendo el control subcelular de actividad de canal iónico. Los biopolímeros citoesqueléticos, incluyendo filamentos de actina (AFs) y microtúbulos (MT), pueden constituir la columna vertebral de la propagación de ondas, y a su vez pueden interactuar con los componentes de membrana para modular conexiones sinápticas y canales de membrana. En realizaciones adicionales, puede existir una interacción directa entre AFs y canales iónicos junto con un papel funcional regulador asociado con la actina lo que sugiere que el citoesqueleto puede tener una conexión directa con los componentes de membrana, en particular canales y sinapsis. En realizaciones adicionales, la nube condensada de contraiones puede separar el núcleo de filamento del resto de los iones en la solución a granel y puede actuar como un medio dieléctrico entre los dos. Puede tener tanto componentes

resistivos como capacitivos asociados con cada monómero que constituye el AF. El flujo de iones puede producirse a una distancia radial desde la superficie del filamento aproximadamente igual a la longitud de Bjerrum. Podría surgir un componente inductivo debido a la estructura helicoidal de cadena doble de la actina que induce el flujo iónico de una manera solenoidal. Debido a la presencia de la vaina de contraiones alrededor del AF, estos polímeros pueden actuar como "cables eléctricos" biológicos, y podrían modelarse como líneas de transmisión no homogéneas no lineales que propagan ondas solitarias dispersivas no lineales. En algunas realizaciones, se puede aplicar un pulso de voltaje de entrada con una amplitud de aproximadamente 200 mV y duración de aproximadamente 800 ms a un AF y las señales eléctricas medidas en el extremo opuesto del AF podrían indicar que los AFs soportan ondas iónicas en la forma de corrientes axiales no lineales. En realizaciones adicionales, los patrones de onda observados en AFs individuales estimulados eléctricamente podrían ser similares a las formas de onda solitarias registradas para líneas de transmisión no lineales estimuladas eléctricamente. Teniendo en cuenta la compleja estructura física altamente no lineal de los AFs y las fluctuaciones térmicas de la nube contraiónica, la observación de ondas iónicas similares a solitones podría ser consistente con la idea de que los AFs funcionan como líneas de transmisión biológica.

Los filamentos de actina se pueden modelar como líneas de transmisión eléctrica para flujos de iones y se puede estimar que estos flujos tienen una velocidad de propagación entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 m/s, lo cual puede proporcionar un modelo realista de actina que pueda soportar ondas de recorrido iónicas similares a solitón. En algunas realizaciones, la condensación iónica de calcio a lo largo de la actina en particular puede tener una función en la transducción de señales dentro de la célula. En realizaciones adicionales, y similar a los MTs descritos anteriormente, los filamentos de actina pueden manipularse mediante campos eléctricos externos.

En alguna realización, el agua dentro de un organismo puede ser similar a gel. Las proteínas con superficies hidrofílicas pueden crear agua interfacial estructurada. Esta capa interfacial puede extenderse más allá de las 1 o 2 capas previstas previamente. El citosol de las células puede ser un volumen empaquetado de proteínas, y de este modo el agua en una célula puede estructurarse en una gran medida. Esta agua estructurada, absorbida por ejemplo por colágeno, podría entonces soportar la conducción del salto de protones. El agua interfacial a lo largo de las membranas también puede soportar la rápida migración de protones. En algunas realizaciones, una porción sustancial de agua puede no ser similar a voluminosa. El agua también puede ser necesaria para la conductividad electrónica de proteínas, ya que la hidratación puede dar como resultado que la conductividad de albúmina aumente en ocho órdenes de magnitud. En realizaciones adicionales, el agua puede soportar movimientos de salto de protones de corto y largo alcance. La movilidad de protones en el agua puede ser aproximadamente cinco veces mayor que la de Na^+ . Su movilidad puede mejorarse mediante el mecanismo de Grotthuss, que es el salto de protones que se produce a lo largo de las cadenas de agua sin la necesidad de difusión hidrodinámica.

La figura 45 ilustra una estructura de agua ordenada entre superficies cargadas.

En algunas realizaciones, la evidencia de NMR puede indicar que el agua celular posee más estructura que el agua líquida, y que gran parte del Na y K en la célula no está libre en solución acuosa, sino que está asociado con sitios cargados en macromoléculas. En realizaciones adicionales, los cationes de Na y K complejados se han comparado con electrones de valencia en conductores sólidos y los cationes libres con electrones de banda de conducción. Con barreras de energía de activación e interfaces sólido-líquido presentes en la célula, el modelo catiónico libre de estado líquido de la célula puede no ser factible mientras que un modelo basado en agua estructurada y cationes asociados es compatible con la evidencia termodinámica. Una parte sustancial de las moléculas de agua en la célula está en la forma de agua de hidratación unida a diversas macromoléculas.

En algunas realizaciones, la célula biológica puede crear una "matriz viva" de macromoléculas semiconductoras que son capaces de transmitir, almacenar, y procesar información involucrada en la regulación de procesos fisiológicos.

En algunas realizaciones, la activación de un modo de bombeo de Na^+ con un campo eléctrico oscilante de la intensidad de aproximadamente 20 V/cm puede producirse a una frecuencia de aproximadamente 1.0 MHz. En realizaciones adicionales, ni el eflujo de Rb^+ ni influjo de Na^+ pueden ser estimuladas por el campo aplicado en el rango de frecuencia desde aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 10 MHz. Estos resultados pueden indicar que solo aquellos modos de transporte que requieren la división de ATP en condición fisiológica fueron afectados por los campos eléctricos aplicados, aunque el influjo de Rb^+ estimulado por campo y el eflujo de Na^+ no dependieron de la concentración celular de ATP en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 800 μM . La simulación por ordenador de una enzima de cuatro estados electroconformacionalmente acoplada a un campo eléctrico alterno puede reproducir las características principales de los resultados anteriores.

En algunas realizaciones, las densidades de canales pueden variar entre diferentes fenotipos neuronales que reflejan diferentes estabildades de los potenciales en reposo y fiabilidades de señal. En tipos de células modelo tales como en células de corteza entorrinal medial (MECs) de mamíferos, los resultados modelados y experimentales pueden coincidir con un promedio de aproximadamente $5 \cdot 10^5$ canales de Na^+ de conductancia rápida y de K^+ rectificadores retrasados por neurona. En los calamares desmielinizados el conteo de axones

puede alcanzar hasta aproximadamente 10^8 canales por célula. En canales modelo tal como el canal bacteriano KcsA un ion K^+ cruza el canal por 10-20 ns bajo una conductancia fisiológica de aproximadamente alrededor de 80 a aproximadamente 100 pS (Roux y Schulten, 2004), lo cual puede ser consistente con las frecuencias de estimulación eléctrica externa mencionadas arriba. Esto puede permitir una tasa de conducción máxima de aproximadamente 10^8 iones. Estimando las distancias entre el centro del poro de canal y la superficie de membrana a una escala a lo largo de $5 \cdot 10^{-9}$ m (5 nm) y suponiendo el modelo de canales de electrodifusión continua y de orificio acuoso más simple, esto puede proporcionar una velocidad promedio de aproximadamente $5 \cdot 10^{-1}$ m/s por ion (0.5 m/s). La transición iónica puede producirse a través de una secuencia de configuraciones estables de múltiples iones a través de la región de filtro de los canales, lo cual puede permitir una conducción rápida y selectiva de iones. El movimiento de los iones dentro del filtro se puede estudiar aplicando métodos de dinámica molecular (MD) y estudios funcionales de densidad. Los métodos de MD usados en las simulaciones pueden resolver las ecuaciones de movimiento de Newton para la trayectoria de iones.

En algunas realizaciones, las señales iónicas pueden estar relacionadas con la morfogénesis y cáncer. Las corrientes de lesión y señales eléctricas asociadas pueden ser tanto necesarias como suficientes para la regeneración. La información de patrones durante la embriogénesis y reparación regenerativa puede influenciarse por señales iónicas bioeléctricas. La señalización iónica, y los gradientes de voltaje endógeno afectados por el flujo iónico, pueden estar implicados en la proliferación y progresión de ciclo celular, apoptosis, migración y orientación, y la diferenciación y desdiferenciación. Los iones pueden permitir que el paso de mensajes tenga lugar en escalas de tiempo, que son órdenes de magnitud más rápidas que las moléculas.

En algunas realizaciones, se puede observar un número de efectos, que implicarían campos eléctricos y/o corrientes en los procesos de autoorganización citoesquelética o citoplasmática. Pueden producirse electroterapias y cicatrización de heridas que pueden involucrar flujos de corriente iónica para un número de fenómenos a un nivel celular, por ejemplo la partícula de enzima citocromo oxidasa, en la división celular, se ha implicado que las ondas de polarización coherente desempeñan la función clave en la alineación de cromosomas así como en su subsecuente separación. Numerosos ejemplos de células vegetales y animales pueden tener campos eléctricos estables en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 V/m inducidos cambios significativos (en ambas direcciones, dependiendo del caso) en las tasas de crecimiento de regeneración. En algunas realizaciones, los campos de EM pueden influir en la mitosis y meiosis. En algunas realizaciones, puede producirse una reducción de aproximadamente 55% en el índice mitótico al exponerse a campos eléctricos de aproximadamente 60 Hz a una intensidad de aproximadamente 430 V/m y después de aproximadamente 4 horas de exposición. En realizaciones adicionales, puede producirse el efecto de un campo eléctrico de aproximadamente 50 Hz a una intensidad de aproximadamente 50 kV/m sobre el índice mitótico de células fibroblastoides de embriones humanos cultivadas y se puede medir una reducción de hasta aproximadamente 30% después de aproximadamente 48 horas de exposición. Estas frecuencias pueden estar cercanas a las de la onda envolvente, lo cual indica que esto puede proporcionar un efecto adicional a nivel de células y tejidos.

El impacto de los campos eléctricos externos sobre una célula puede depender de la conformación de la célula. En algunas realizaciones, los cálculos sobre la intensidad de campo eléctrico en una célula esférica pueden indicar que, suponiendo que las conductividades de los fluidos extracelulares e intracelulares de la célula son las mismas, debido a la pequeña conductividad de la membrana versus a estos fluidos, la intensidad de campo eléctrico dentro de una célula típica puede ser aproximadamente 5 órdenes de magnitud menor que la del exterior de la célula. En alguna realización, dado un campo eléctrico aplicado en el aire de aproximadamente 300 V/m, una célula con un diámetro de aproximadamente 10^{-6} m experimentaría teóricamente un campo de 5.4×10^{-10} V/m, haciendo de esa manera que el espacio intracelular esté protegido contra en gran medida de los campos eléctricos extracelulares. En realizaciones adicionales, los cálculos para una célula esférica pueden indicar que el campo eléctrico en el protoplasma de la célula es insignificamente pequeño en comparación con el tejido salino alrededor de la célula, de nuevo aproximadamente 5 órdenes de magnitud más pequeño. En realizaciones adicionales, cuando la célula no es esférica, como se vuelve el caso cada vez más cuando las células entran en mitosis. En realizaciones adicionales, la protección se produce en células alargadas tales como las que se encuentran en los músculos y células nerviosas largas. En células suficientemente alargadas, puede que no se produzca ninguna protección. En haces de células alargadas tales como las del músculo, todavía no puede producirse protección.

En algunas realizaciones, se pueden detectar flujos de corriente endógenos en células animales. En la fase entre la fertilización y la primera escisión, una corriente constante puede entrar en el polo animal y salir del polo vegetal (ecuador). (b) En el complejo ovocito-nodriz de polilla de seda, el citoplasma de ovocito podría ser ligeramente más positivo (en aproximadamente 10 mV) que el citoplasma de célula nodriza a pesar de su conexión a través de un amplio puente citoplasmático cuya resistencia fue estimada que estaba en el orden de aproximadamente 10 k Ω y permite el paso de una pequeña corriente eléctrica. Esta diferencia de potencial puede ser requerida para el transporte macromolecular a través del puente con una corriente en el orden de aproximadamente $5 \cdot 10^{-8}$ A, (c) Una corriente constante puede entrar en el posible surco de escisión tanto en huevos de rana como de erizo de mar durante el período de aproximadamente 10 min antes del inicio de

escisión y aproximadamente 8 minutos después del inicio, esta corriente invierte su dirección y abandona la región de surco.

En algunas realizaciones, las magnitudes de las densidades de corriente medidas, j , en las células podrían oscilar desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente $60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, lo cual se traduce en un rango desde aproximadamente 0.002 a aproximadamente $0.6 \text{ A}/\text{m}^2$. En realizaciones adicionales, pueden existir potenciales endógenos a través de células de metazoos en epitelios donde se han medido diferencias de potencial en el orden de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mV o más. Los campos bioeléctricos pueden actuar para orientar diversos filamentos que guían el crecimiento. Las magnitudes de campo eléctrico medidas o estimadas que existen en la célula parecen ser demasiado débiles para ser de uso para reorientar tales moléculas como colágeno (se necesitan aproximadamente $4 \cdot 10^5 \text{ V}/\text{m}$) o largas cadenas de ADN (se necesitan aproximadamente $5 \cdot 10^4 \text{ V}/\text{m}$) con una posible excepción de filamentos de actina donde son suficientes campos tan bajos como aproximadamente $5 \cdot 10^3 \text{ V}/\text{m}$.

En algunas realizaciones, las oscilaciones metabólicas en las células pueden producirse con un período de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 12 segundos, que puede ser dos o tres órdenes de magnitud más lento que cualquier efecto de campo electromagnético de envolvente descrito anteriormente. En realizaciones adicionales, la envoltura o las ondas portadoras pueden no interferir con los ciclos metabólicos ni a un nivel celular ni tisular.

Dos aspectos relevantes de los efectos electrostáticos que se producen durante la mitosis pueden relacionarse con los campos eléctricos externos y posibles campos eléctricos endógenos. Los campos electromagnéticos (EM) son cada vez más relevantes para entender la vida. Los campos electromagnéticos (EM) pueden modular directamente la regulación del crecimiento y diferenciación celular, incluyendo el crecimiento de tumores. Tanto los campos magnéticos como eléctricos estáticos pueden alterar el índice mitótico y la progresión de ciclo celular de un número de tipos de células en diversas especies.

En algunas realizaciones, pueden existir similitudes entre el patrón del aparato de huso mitótico y la geometría de campo de momentos dipolares eléctricos. En realizaciones adicionales, la transformación $G_2 \rightarrow M$ puede estar asociada con una transición de fase ferroeléctrica que establece un eje de oscilación para la onda de polarización celular. El aparato de huso mitótico puede delinear el campo de polarización con microtúbulos alineados a lo largo de las líneas de campo eléctrico. Los polos podrían representar regiones de mayor intensidad de campo y el plano ecuatorial proporcionaría un colector nodal. La condensación cromosómica durante la transformación $G_2 \rightarrow M$ podría ser inducida por la polarización dieléctrica estática del complejo de cromatina que resulta de la transición de fase ferroeléctrica celular. El campo es altamente no homogéneo dando lugar a una fuerza que actúa sobre el momento dipolar d de una molécula de acuerdo con: $F = d \times \text{grad } E$. Se ha asumido además que a lo largo de los procesos $S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ y de mitosis, la polarización celular podría aumentar en amplitud. El campo eléctrico durante la metafase debe ser muy alto lo que induce un movimiento rápido de cromosomas. Las fuerzas de repulsión de Coulomb pueden actuar para separar las cromátidas y los campos eléctricos fortalecen las fuerzas táctiles de los husos.

La regulación de crecimiento y diferenciación celular (incluyendo el crecimiento de tumores) puede modularse directamente mediante campos de EM. Los campos eléctricos estáticos pueden alterar el índice mitótico y progresión de ciclo celular de un número de tipos de células en diversas especies. Los campos de EM de baja frecuencia en el rango de aproximadamente 50 Hz a aproximadamente 75 Hz pueden causar perturbaciones en la actividad mitótica de las células vegetales y animales y se produce un efecto inhibitorio significativo sobre la actividad mitótica temprana durante la exposición. El inicio de la mitosis puede estar asociado con una transición de fase ferroeléctrica, que establece un eje de oscilación para la onda de polarización celular. El aparato de huso mitótico podría delinear el campo de polarización con microtúbulos alineados a lo largo de las líneas de campo eléctrico. Los polos pueden representar regiones de mayor intensidad de campo y el plano ecuatorial proporcionaría un colector nodal. La condensación cromosómica durante esta transformación podría ser inducida por la polarización dieléctrica estática del complejo de cromatina que resulta de las transiciones de fase ferroeléctrica celular.

El impacto de los campos eléctricos externos en una célula teóricamente puede depender de la conformación de la célula. Los cálculos de la intensidad de campo eléctrico en una célula esférica pueden indicar que, suponiendo que las conductividades de los fluidos extracelular e intracelular de la célula sean las mismas, debido a la pequeña conductividad de la membrana versus a estos fluidos, la intensidad de campo eléctrico dentro de una célula típica es aproximadamente 5 órdenes de magnitud menor que la del exterior de la célula. Dado un campo eléctrico aplicado en el aire de aproximadamente $300 \text{ V}/\text{m}$, una célula con un diámetro de aproximadamente $10 \mu\text{m}$ podría experimentar un campo de aproximadamente $5.4 \times 10^{-10} \text{ V}/\text{m}$, haciendo de esa manera el espacio intracelular protegido en gran medida de los campos eléctricos extracelulares. El campo eléctrico en el protoplasma de la célula podría ser insignificamente pequeño en comparación con el tejido salino que rodea la célula, de nuevo aproximadamente 5 órdenes de magnitud más pequeño. En algunas realizaciones, la célula no es esférica, como se vuelve el caso cada vez más cuando las células entran en mitosis. La protección que se produce en las células alargadas, tales como las que se encuentran en los músculos y células nerviosas largas calculando el campo eléctrico teórico dentro de una célula modelada como

un cilindro, podría ser mínima o sin protección. En haces de células alargadas tales como las del músculo, todavía no se podría producir la protección. El contenido de ADN en el núcleo todavía podría estar protegido de campos externos debido a que está encerrado en la membrana nuclear esférica. Durante la mitosis, cuando típicamente se produce el alargamiento celular, los efectos de campo eléctrico externo pueden ser mucho más relevantes para los procesos celulares. Una imagen más interesante surge cuando la célula no es esférica, como se vuelve el caso cada vez más cuando las células entran en mitosis.

Durante la mitosis, cuando típicamente se produce el alargamiento celular, los efectos de campo eléctrico externo pueden ser mucho más relevantes para los procesos celulares. Los campos eléctricos alternos de baja intensidad, frecuencia intermedia (por ejemplo aproximadamente 100 a aproximadamente 300 kHz), pueden tener un efecto profundamente inhibitorio sobre la tasa de crecimiento de diversas líneas celulares tumorales humanas y de roedores. Los efectos pueden incluir tanto la detención de la proliferación celular debido a la interferencia de la formación adecuada del huso mitótico como la destrucción de células que se somete a división. Esto podría ser efectivo para aumentar tasas de supervivencia tales como un tratamiento adyuvante a la quimioterapia en el glioblastoma multiforme (GBM), y subsecuentemente ha sido aprobado por FDA. Durante la mitosis, en lugar de que el campo eléctrico en la célula sea uniforme, el campo puede concentrarse en el surco de escisión. Esto puede tener el efecto de atraer cualquier dipolo hacia el surco, y provocar la ruptura de membrana celular y muerte celular apoptótica posmitótica. Las células en división del sistema hematopoyético pueden no afectarse por estos campos alternos debido a que los músculos que rodean la médula ósea sirven como una protección contra los efectos de campo eléctrico externo. En la presencia de un campo eléctrico externo, el campo puede alinear la división celular, haciendo que una alta proporción de células tengan su escisión ortogonal al plano al campo eléctrico. Durante la mitosis, los efectos de campo eléctrico pueden ser relevantes para el funcionamiento celular, especialmente en la creación del huso mitótico.

Las células pueden generar campos eléctricos a través de microtúbulos y mitocondrias y posiblemente de otros sistemas. La actividad electromagnética de las células de levadura puede alcanzar su pico durante la mitosis, lo que sugiere que las células de levadura en la fase M pueden emitir el campo eléctrico más fuerte. Típicamente las intensidades de campos eléctricos solo han sido capaces de medirse dentro de las membranas con técnicas de tinte de voltaje y pinza con parche, lo que deja hasta ahora desconocida la intensidad de los campos eléctricos dentro del citoplasma. Los intentos iniciales de usar nanosensores embebidos en el citoplasma de las células para medir el campo eléctrico endógeno en las células han mostrado grandes intensidades de campo (aproximadamente 10^7 V/m) que fueron disipadas tras la adición de un desacoplador mitocondrial. Esto puede crear perfiles de campo eléctrico 3D de la célula, lo cual puede permitir el estudio del cambio de perfiles de campo eléctrico que se producen específicamente durante la mitosis.

El campo morfogenético de la célula, que se define como la suma de señales de patrones que portan información sobre los patrones existentes y futuros del organismo, puede ser importante para el desarrollo embrionario, regeneración después de lesión, y envejecimiento adecuado. Las señales bioeléctricas en este campo pueden alterarse en células cancerosas. Las células cancerosas pueden tener membranas que se despolarizan, y esto se asocia con la proliferación celular. La despolarización artificial puede hacer que las células somáticas tengan propiedades similares a neoplásicas. Las emisiones de biofotones desde las células cancerosas pueden diferir de las de las células normales. El cáncer puede afectarse por una pérdida en los campos electrodinámicos endógenos de las células, lo cual puede afectar el agua estructurada en las células y puede llevar a amortiguación de microtúbulos. Un dispositivo de detección de cáncer, que emite ondas a aproximadamente 465 MHz, que es en uso para detectar el cáncer de próstata, puede detectar estas vibraciones amortiguadas de los microtúbulos en las células cancerosas. La resonancia magnética nuclear, usada como método principal en la detección de cáncer, puede detectar la libertad de movimiento aumentada de las moléculas de agua cancerosas. Los cambios biofísicos forzados también pueden suprimir la carcinogénesis. La hiperpolarización artificial de células somáticas puede inducir la diferenciación y suprimir la proliferación.

En algunas realizaciones, un modelo cuantitativo puede explicar estos efectos. Puede existir una restricción energética, tanto desde abajo como desde arriba. Para que un efecto sea de importancia a un nivel molecular, su energía de interacción debe exceder kT por grado de libertad (es decir aproximadamente 4×10^{-21} J). De lo contrario, las fluctuaciones térmicas pueden alterar la acción de los campos eléctricos. No debe producir tanta energía térmica como para aumentar seriamente la temperatura de la célula. En términos de comparaciones prácticas, una célula puede generar aproximadamente 10^{-12} W de potencia (aproximadamente 10^{-12} J/s), gran parte de la cual se usa para mantener una temperatura constante. En términos de fuerzas subcelulares en trabajo, una cantidad mínima de fuerza útil a una escala nanométrica es aproximadamente 1 pN. Las proteínas motoras generan fuerzas del orden de varios pN. Se puede usar una fuerza de aproximadamente 1 pN aplicada a la punta de un microtúbulo para doblarlo hasta aproximadamente 1 μ m.

En algunas realizaciones, la carga neta en un dímero de tubulina puede depender del pH y cambia desde aproximadamente +5 en pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 0 en pH de aproximadamente 5 y cae a aproximadamente -30 en pH de aproximadamente 8. Estas estimaciones pueden ser cargas en el vacío. En soluciones iónicas tales como el citoplasma, una gran mayoría de cargas electrostáticas están calibradas

sobre las distancias mayores que la longitud de Debye (véase figura 47). La longitud de Debye varía entre aproximadamente 0.6 y aproximadamente 1.5 nm dependiendo de la fuerza iónica.

La figura 46 representa la caída exponencial del potencial eléctrico en una solución iónica en las cercanías de una superficie cargada.

- 5 En algunas realizaciones, calcular la fuerza debida a un campo eléctrico de aproximadamente 100 V/m en un microtúbulo de aproximadamente 10 μm en longitud, usando $F=q E$, con $q = 10^{-13} \text{ C}$ para cargas no calibradas, que $F=10 \text{ pN}$ suponiendo que el campo tampoco disminuya cuando penetra en una célula. Sin embargo, con la calibración de Debye de cargas electrostáticas, solo menos de aproximadamente 5% de la carga puede permanecer expuesta al campo dando como resultado una fuerza de como máximo aproximadamente 0.5 pN, muy probablemente insuficiente para ejercer una influencia importante sobre el citoesqueleto, especialmente dado que el campo está oscilando y la fuerza neta se cancelaría durante el período de oscilaciones, es decir en una escala de tiempo de decenas de microsegundos.

- 15 En algunas realizaciones, la electrostática de microtúbulos puede tener tubulina y microtúbulos que pueden afectar el momento dipolar. La siguiente carga puede variar entre aproximadamente $-5e$ y aproximadamente $-30e$ por monómero dependiendo del isotipo de tubulina. El momento dipolar de tubulina (excluyendo los terminales C muy flexibles y dinámicos) puede ser aproximadamente 566 debye para el monómero α a aproximadamente 1714 para el monómero β . Sin embargo, esto también depende fuertemente del isotipo, por lo que estos números varían mucho entre diversos isotipos de tubulina desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4000 debye.

- 20 Tomando el momento dipolar de un dímero de tubulina libre como $p=3000$ debye como número representativo, la energía de interacción con un campo eléctrico de $E=100 \text{ V/m}$, se puede obtener $U=-p E$, donde p es el momento dipolar, y por tanto $U=10^{-24} \text{ J}$. Esto puede ser demasiado pequeño (aproximadamente 4000 veces más pequeño que la energía térmica kT) para afectar la dinámica de un dímero de tubulina individual. Un microtúbulo puede contener aproximadamente 1625 dímeros por aproximadamente 1 μm de su longitud, por lo que eventualmente podría acumular suficiente dipolo neto para interactuar de manera suficientemente fuerte con el campo.

- 30 Los momentos dipolares individuales pueden anularse en la disposición radial. Puede haber un pequeño efecto de no cancelación a lo largo del eje que puede representar menos de aproximadamente 10% del siguiente momento dipolar. Un microtúbulo completo no puede estar alineado en campos inferiores a aproximadamente 1000 V/m. El torque entre un momento dipolar y un campo eléctrico puede ser proporcional al producto vectorial del campo eléctrico y la intensidad de campo eléctrico ($F= p \times E$). Para que la fuerza tenga un efecto significativo sobre un microtúbulo, debe exceder aproximadamente 1 pN para el brazo de palanca del orden de aproximadamente 1 μm dando un torque de aproximadamente 10^{-18} Nm . Con campos del orden de aproximadamente 100 V/m, y un momento dipolar de aproximadamente 2,000 debye por dímero de tubulina, incluso si estuvieran perfectamente alineados, puede dar como resultado que un microtúbulo de aproximadamente 1 μm solo experimente un torque de aproximadamente 10^{-21} Nm , que podría ser aproximadamente 1000 veces demasiado bajo.

- 40 Una fuerza entre una carga y un campo eléctrico puede estar dada por $F = q E(x)$ donde $E(x)$ está calibrada exponencialmente por la longitud de Debye. Una carga de prueba de aproximadamente $+5e$, una distancia de aproximadamente 5 nm de la superficie de MT para un microtúbulo de aproximadamente 5 μm , experimenta una fuerza de aproximadamente 6 pN en agua y aproximadamente 0.5 pN en solución iónica. Una molécula dipolar con un momento de aproximadamente 200 debye, que es típico de las cargas de proteínas, ubicada a aproximadamente 5 nm lejos de un microtúbulo puede tener una energía de interacción de aproximadamente 0.03 meV, por debajo de la energía térmica de aproximadamente 25 meV. Un dímero de tubulina de aproximadamente 3000 debye en las cercanías de un microtúbulo puede experimentar una energía de aproximadamente 3 meV. Las interacciones de MT-MT debidas a cargas netas con calibración de Debye contabilizada llevan a una fuerza neta de aproximadamente 9 pN cuando están separadas por aproximadamente 40 nm y pueden dar como resultado una repulsión neta entre ellas. A mayor distancia, pueden prevalecer fuerzas de atracción y la correspondiente atracción dipolo-dipolo a aproximadamente 90 nm es solo aproximadamente 0.08 pN. La fuerza electrostática máxima en la placa mitótica puede ser $F= 6 n^2 \text{ pN/MT}$ donde n es el número de cargas elementales en cada protofilamento. Dado que se estima que F es aproximadamente 1-74 pN/MT, la estimación es aproximadamente 0.4-3.5 cargas elementales no compensadas por protofilamento. El rango de valores de las fuerzas involucradas podría estar dentro del ámbito de los posibles requisitos de fuerza para la segregación cromosómica (aproximadamente 700 pN para cromosoma).

- 55 Se puede calcular una distribución de carga eléctrica detallada en la superficie de tubulina, y se puede observar el paisaje de un potencial electrostático alrededor de la tubulina dentro de una extensión a un MT. Estos resultados exhiben una no uniformidad del potencial a lo largo del radio de MT con picos y valles que se repiten periódicamente a lo largo del eje de MT para cada uno de los 13 protofilamentos. Con base en estas

observaciones, los MTs pueden verse como "cables conductores" compuestos por 13 corrientes paralelas de flujo iónico.

Dado que los MTs tienen una superficie exterior predominantemente cargada negativamente, incluyendo los terminales C, pueden considerarse como polímeros de polielectrolitos típicos. De este modo, la teoría de los polielectrolitos de Manning podría aplicarse con seguridad en este caso. Por consiguiente, cada MT debería atraer una nube iónica (IC) de contraiones positivos cerca de su superficie y a lo largo de las colas de terminales C (TTs), mientras que los iones negativos del citosol son repelidos lejos de la superficie de MT de tal manera que emerge un área de agotamiento iónico aproximadamente cilíndrica alrededor de los MTs. El espesor de tal área agotada corresponde a la longitud de Bjerrum. Esta es la distancia desde el borde de una IC a la cual la energía electrostática de Coulomb de las cargas iónicas condensadas calibradas equilibra la energía molecular térmica de tal manera que

$$\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon l_B} = k_B T; \quad \epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12} \text{ F/m.}$$

A una temperatura fisiológica ($T = 310\text{K}$), tomando la carga elemental como $e = 1.6 \times 10^{-19}\text{C}$, la constante de Boltzmann como $k_B = 1.38 \times 10^{-23}\text{J/K}$ y la permitividad dieléctrica relativa del citosol como $\epsilon = 80$, se puede obtener el valor correspondiente de la longitud de Bjerrum como $l_B = 0.67 \times 10^{-9}\text{m} = 0.67 \text{ nm}$. Se ha encontrado una estimación del respectivo espesor de condensado λ de la vaina de contraión para el dímero de tubulina (λ_{TD}) y TT (λ_{TT}) como sigue

$$\lambda_{TD} = 2.5 \text{ nm}; \quad \lambda_{TT} = 1.1 \text{ nm.}$$

Estos valores se usarán en los cálculos de la capacidad y resistividad correspondientes de una capa iónica alrededor de MTs.

Las figuras 47A-47B representan una representación esquemática de las distribuciones de carga de contraiones que rodean un microtúbulo (panel izquierdo) y una cola de terminal C (panel derecho).

Se puede usar un enfoque detallado de Poisson-Boltzmann para evaluar la capacitancia de un anillo elemental de un MT, que consiste en 13 dímeros como

$$C_0 = \frac{2\pi\epsilon_0\epsilon l}{\ln\left(1 + \frac{l_B}{R_{IC}}\right)},$$

donde l representa la longitud de una unidad de polímero y $R_{IC} = r_{TD} + \lambda_{TT}$ para el radio exterior de una IC.

La figura 48 muestra una ilustración esquemática para el cálculo de la capacitancia de MT. Con $l_{TD} = 8 \text{ nm}$ y $R_{IC} = r_{TD} + \lambda_{TT} = 2.5 \text{ nm} + 2.5 \text{ nm} = 5 \text{ nm}$, se encuentra para el dímero de tubulina

$$C_{TD} = \frac{3.14 \times 80 \times 8.85 \times 10^{-12} \times 8 \times 10^{-9}}{\ln\left(1 + \frac{0.67}{5}\right)} \text{ F} = 1.4 \times 10^{-16} \text{ F.}$$

De manera análoga, una TT extendida como un cilindro más pequeño con el radio $r_{TT} = 0.5 \text{ nm}$ y el espesor de su IC igual a $\lambda_{TT} = 1 \text{ nm}$. Su longitud efectiva extendida debe ser $l_{TT}^{\text{eff}} = 4.5 \text{ nm} - 2.5 \text{ nm} = 2 \text{ nm}$, lo que significa que su parte cercana a la superficie de tubulina ya está embebida en la IC considerada anteriormente. De este modo, la capacitancia correspondiente es:

$$C_{TT} = \frac{2 \times 3.14 \times 80 \times 8.85 \times 10^{-12} \times 2 \times 10^{-9}}{\ln\left(1 + \frac{0.67}{1.5}\right)} \text{ F} = 0.26 \times 10^{-16} \text{ F.}$$

Teniendo en cuenta el hecho de que hay dos TTs presentes en cada dímero de tubulina, finalmente se obtiene

$$2xC_{TT} = 0.52 \times 10^{-16} \text{F}.$$

Se puede considerar que los dos valores de capacitancia anteriores están en paralelo entre sí de tal manera que la capacitancia máxima total de un dímero de tubulina visto como una unidad elemental en un cable de conducción iónica se estima fácilmente como

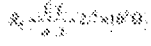
$$C_0 = C_{TD} + 2xC_{TT} = 1.92 \times 10^{-16} \text{F}.$$

La capacitancia de TTs debe cambiar con una concentración creciente de cationes condensados debido a la contracción de las TTs flexibles. Estos cambios son ligeramente diferentes debido a las diferentes estructuras de las TTs de tipo α y β . Adicionalmente, esto tiene en cuenta los movimientos de inclinación de TTs bajo la acción combinada de fluctuaciones térmicas y un voltaje cambiante debido a una onda iónica entrante. La contribución a la capacitancia debida a las TTs también debería cambiar mediante la inclinación de TTs como se muestra en las figuras 49A-B.

El cambio de la longitud efectiva  de una TT es un factor adicional que afecta la capacitancia ΔC_{TT} .

Las figuras 49A-B representan una comparación entre una TT extendida (A) y una TT de inclinación debido a oscilaciones (B).

Con respecto a la resistencia óhmica, si se ignoran las fugas de corriente iónica a través de la capa agotada, la corriente dominante fluye en paralelo con el eje de MT cargando los condensadores y fugas parcialmente a través de nanoporos en la superficie de MT (figura 38). La resistencia atribuida a este tipo de flujo iónico puede estimarse teóricamente u obtenerse sobre la base de evidencia experimental proporcionada por el método de electroorientación realizado en MT *in vitro*. Tomando un valor de conductividad de MT como $\sigma = (0.15 \pm 0.01) \text{Sm}^{-1}$, y adoptando una suposición simplificadora de que la resistividad dentro de un parche de IC es homogénea, la resistencia de un cable iónico con una unidad de longitud de $l = 8 \text{ nm}$ y el área de sección

transversal $A = \pi r_{DT} \lambda_{DT} = 3.14 \times 2.5 \text{ nm} \times 2.5 \text{ nm} = 19.625 \text{ nm}^2$, se estima como  Teóricamente estimar la resistencia de funda exterior a funda exterior completa puede dar $R_{13} = 4.75 \times 10^6 \Omega$. El valor de resistencia de un anillo que rodea un segmento de microtúbulos de la longitud de un dímero podría ser 13 veces mayor, es decir $R_0 = 6.2 \times 10^7 \Omega$.

Finalmente, se incluye la conductancia de ambos nanoporos para tener en cuenta la fuga de cationes de IC hacia el área de lumen. De este modo, se tiene

$$G_0 = \sigma_1 + \sigma_2 = (2.93 + 7.8) \text{nS} = 10.7 \text{nS}; \quad \frac{1}{G_0} = 9.3 \times 10^7.$$

A continuación se desarrollan las ecuaciones subyacentes que gobiernan los flujos iónicos a lo largo de los MTs.

La figura 50 representa una representación de cable eléctrico del entorno iónico de un microtúbulo compuesto por 13 protofilamentos. Notación usada: Pr-j: protofilamento 'j', $j=1..13$; R_1 : resistencia a lo largo de una tubulina; R_2 : resistencia perpendicular a la tubulina; R_3 : resistencia entre protofilamentos, en serie con la inductancia parcial L_1 ; C_1 : capacitancia de un dímero; L_1 : fracción de la inductancia de una vuelta completa.

Se puede construir un circuito eléctrico periódico que simule un protofilamento de un microtúbulo. Puede consistir en una larga red de escalera compuesta de secciones agrupadas iguales a EUPs idénticos como se representa en la figura 51.

La corriente iónica longitudinal puede estar representada por la serie de resistencia óhmicas R_0 para una unidad de conducción iónica. La capacidad no lineal con la carga Q_n para el n -ésimo sitio de la escalera puede estar en paralelo con la conductancia total G_0 de las dos TTs. Esto puede ser cierto si se considera que el citosol en volumen y el lumen de MT como conectados a tierra. Esto permite la aplicación de la ley de Kirchhoff s como

$$i_n - i_{n+1} = \frac{\partial Q_n}{\partial t} + G_0 V_n.$$

$$v_{n-1} - v_n = R_0 i_n.$$

Estos conjuntos de ecuaciones se pueden transformar en

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = C_0 \frac{\partial v_n}{\partial t} - C_0 \Gamma_0 \Omega v_n - C_0 \Gamma_0 \Omega (t - t_0) \frac{\partial v_n}{\partial t} - 2b_0 C_0 v_n \frac{\partial v_n}{\partial t}.$$

- 5 La siguiente etapa es establecer la función auxiliar $u(x,t)$ que unifique el voltaje y la corriente de IC acompañantes como sigue

$$u_n = Z^{1/2} i_n = Z^{1/2} v_n,$$

donde la impedancia característica de EUP se define de la forma habitual como

$$Z = \frac{1}{\omega C_0}.$$

Usando una serie de Taylor con respecto a un pequeño parámetro espacial l se obtiene

10
$$-2 \frac{\partial u}{\partial x} - \frac{l^2}{3} \frac{\partial^3 u}{\partial x^3} - \frac{Z C_0}{l} \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{Z C_0 \Gamma_0 \Omega}{l} (t - t_0) \frac{\partial u}{\partial t} + 2 \frac{Z^{3/2} b_0 C_0}{l} u \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{1}{l} (Z G_0 + Z^{-1} R_0 - Z C_0 \Gamma_0 \Omega) u = 0.$$

Con el fin de introducir variables adimensionales, primero se estiman las escalas características de tiempo y longitud. Es conveniente que el tiempo de carga (descarga) de un condensador EUP C_0 a través de la resistencia R_0 esté dado por $T_0 = R_0 C_0$, que se puede encontrar como $T_0 = 6.2 \times 10^7 \Omega \times 1.92 \times 10^{-16} \text{ F} = 1.2 \times 10^{-8} \text{ s}$.

- 15 Su inversa, a saber la frecuencia se puede encontrar como aproximadamente 83 MHz, que puede estar dentro del rango de la frecuencia de onda portadora en la presente solicitud. Además, depende fuertemente de la longitud del MT y por tanto se puede sintonizar ya sea hacia abajo o hacia arriba en la escala de frecuencia dependiendo de la longitud promedio de los MTs involucrados.

La velocidad de propagación característica de la onda iónica es $v = \frac{l}{T_0}$ cuyos rendimientos

20
$$v_0 = \frac{8 \times 10^{-9} \text{ m}}{1.2 \times 10^{-8} \text{ s}} = 0.67 \frac{\text{m}}{\text{s}}.$$

Luego se estima la impedancia característica de cada unidad de conducción iónica como

$$Z > \frac{2R_0}{s} \quad \text{o} \quad Z > 1.24 \times 10^8 \Omega \quad \text{para } s=1.$$

Para $s = 1$ se obtiene la frecuencia de corte

$$\omega_{\text{máx}} = 4.3 \times 10^7 \text{ s}^{-1} \quad \text{o} \quad \nu_{\text{máx}} = 6.8 \times 10^6 \text{ Hz}.$$

- 25 Esto indica que la frecuencia característica coincide con el orden de magnitud de frecuencia Ω , que describe las oscilaciones de TTs. Ahora se establece la forma compacta de la ecuación de corriente iónica como:

$$\frac{\partial u}{\partial \tau} + \beta \frac{\partial^3 u}{\partial \xi^3} + \alpha u \frac{\partial u}{\partial \xi} + \gamma \left(\frac{\xi}{\xi_0} \right) \frac{\partial u}{\partial \xi} + \delta u = 0,$$

donde las abreviaturas fueron introducidas como sigue

Además se puede realizar la siguiente transformación de variables espacio-temporales

$$(\xi, \tau) \rightarrow (\rho, \theta); \quad \rho(\xi, \tau) = (\xi - \xi_0) \exp(-\gamma_0 \tau),$$

$$\theta(\tau) = -\frac{1}{3\gamma_0} \exp(-3\gamma_0 \tau),$$

$$u(\xi, \tau) = W(\rho, \theta) \exp(-2\gamma_0 \tau).$$

de tal manera que

$$\frac{\partial W}{\partial \theta} + \alpha W \frac{\partial W}{\partial \rho} + \beta \frac{\partial^3 W}{\partial \rho^3} + \frac{\kappa}{\theta} W = 0,$$

luego se obtiene

$$Z = 1.87 \times 10^8 \Omega \quad \text{y} \quad \omega = 2.7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}.$$

Subsecuentemente equiparando $\omega = \Omega = 2.7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ se estima el parámetro Γ_0 como 0.18. De nuevo, el valor de frecuencia es similar al de la onda portadora de la presente invención y representa las oscilaciones de las colas terminales C.

Se puede encontrar que el parámetro de no homogeneidad espacial es $\Gamma_0 \Omega = 4.8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$, que es un orden de magnitud menor que el tiempo característico inverso $T_0^{-1} = 1.83 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$. En general, al introducir una nueva transformación de tal manera que la función $u(\xi, \tau)$ tiene la forma

$$u(\xi, \tau) = \frac{u_0 \exp(-2\gamma_0 \tau)}{\cosh^2 \left\{ \left[\frac{\alpha u_0}{4\beta} \exp(-2\gamma_0 \tau) \right]^{1/2} \left[\xi - \xi_0 (1 - \exp(\gamma_0 \tau)) + \frac{\alpha u_0}{3\beta} (1 - \exp(3\gamma_0 \tau)) \exp(-2\gamma_0 \tau) \right] \right\}},$$

La solución de solitón conserva su ancho pero su amplitud decae bastante rápidamente, de tal manera que sobre la longitud de aproximadamente 500 l se vuelve insignificante. La velocidad de la solución de solitón disminuye muy ligeramente. Se estima su velocidad promedio como sigue:

$$\Delta x \approx 40 \text{ l} = 40.0 \times 8 \text{ nm} = 3.2 \mu\text{m},$$

$$\Delta t = 1000 T_0 = 10^3 \times 1.2 \times 10^{-8} \text{ s} = 1.2 \times 10^{-5} \text{ s},$$

$$v = \frac{\Delta x}{\Delta t} = 0.26 \frac{\text{m}}{\text{s}}.$$

El rango de este solitón es aproximadamente 3.2 μm , que es del orden del diámetro de la célula. El pulso iónico con tales valores de parámetros podría transferirse eficientemente dentro de la célula a altas velocidades de propagación.

La conducción iónica a lo largo y lejos de filamentos de proteínas cargados tales los microtúbulos, puede involucrar ecuaciones de cable que resultan de circuitos RLC que rodean cada unidad de proteína en la red. La conducción a lo largo de los filamentos puede experimentar resistencias debido a la viscosidad en el fluido iónico. La capacitancia puede ser causada por la separación de carga entre la superficie y los iones de acuerdo con la longitud de Bjerrum. La inductancia puede ser causada por la naturaleza helicoidal de la superficie de microtúbulos y por consiguiente, por los flujos solenoidales del fluido iónico a lo largo y alrededor de los microtúbulos.

A continuación se resumen las estimaciones numéricas clave de los componentes de circuito RLC. Para un único dímero, se encontró que $C=6.6 \cdot 10^{-16} \text{ F}$, $R_1=6 \cdot 10^6 \Omega$ (a lo largo del MT), $R_2=1.2 \cdot 10^6 \Omega$ (perpendicular al MT) y $L=2 \cdot 10^{-12} \text{ H}$. Estos números pueden usarse para estimar escalas de tiempo características para las oscilaciones (LC) y el decaimiento exponencial (RC) que tienen lugar en este circuito equivalente. Se obtienen para los tiempos de decaimiento ($\tau=RC$) los siguientes valores: (a) $\tau_1=10^{-8} \text{ s}$ a lo largo de la longitud de MT y (b) $\tau_2=2 \cdot 10^{-9} \text{ s}$ lejos de la superficie de MT. Sin embargo, debido a un valor bajo de inductancia L, el tiempo correspondiente para las oscilaciones electromagnéticas se encuentra usando

$$\tau_0=(LC)^{1/2} \text{ como } \tau_0=0.2 \cdot 10^{-12} \text{ s}=0.2 \text{ ps.}$$

Repetiendo estos cálculos para un microtúbulo, se nota que R_1 escala con la longitud de un microtúbulo, mientras que R_2 es independiente de longitud. La capacitancia correspondiente en ambos casos escala con la longitud, por lo tanto, τ_1 escala con la longitud al cuadrado (l^2) mientras que τ_2 escala con la longitud. Para obtener valores reales, se necesita multiplicar los valores de un solo anillo por el número de anillos en un microtúbulo. Se usan los valores encontrados para un único anillo, es decir $\tau_1=10^{-8} \text{ s}$ y $\tau_2=2 \cdot 10^{-9} \text{ s}$ y se escalan en consecuencia para estimar la longitud de microtúbulos que podrían experimentar efectos resonantes en términos de corrientes iónicas a lo largo y lejos de su superficie se encuentra el factor de escalamiento que lleva a los tiempos característicos del orden de aproximadamente 40 ns. Por lo tanto, para efectos longitudinales, del orden de aproximadamente 2 anillos (es decir nucleación de microtúbulos), o microtúbulos de aproximadamente 20 nm de largo responderían a una estimulación de aproximadamente 27 MHz. Por otro lado, para flujos iónicos que pulsan radialmente alrededor de un microtúbulo con aproximadamente 20 anillos o, se requeriría un microtúbulo de aproximadamente 160 nm en longitud. Sin embargo, se debe enfatizar que estos resultados son muy sensibles con respecto a la elección de valores de parámetros, especialmente la resistividad donde se pueden encontrar diversas estimaciones en la literatura. En general, hay una fuerte superposición entre las escalas de tiempo de la propagación de ondas iónicas y estimulación de campo eléctrico. Es concebible que ambos efectos desempeñen una función dependiendo de la orientación del campo *vis a vis* a la geometría de los husos mitóticos y los MTs que los forman. Parece que los MTs cortos serían más sensibles a la generación de ondas longitudinales por los campos E mientras que los MTs largos a la generación de ondas perpendiculares.

Para la actina en solución, una característica clave es que el extremo cargado positivamente se ensambla más rápidamente que el extremo cargado negativamente. Esto da como resultado una asimetría en las cargas en los extremos de los filamentos y la polarización eléctrica de la actina F. Los monómeros de actina pueden disponerse en sí mismos cabeza con cabeza para formar dímeros de actina dando como resultado una distribución alterna de momentos dipolares eléctricos a lo largo de la longitud del filamento. En algunas realizaciones, hay una distribución helicoidal de iones enrollándose alrededor del filamento en aproximadamente una longitud de Bjerrum. Esto puede corresponder a un solenoide en el cual fluye una corriente fluctuante como resultado del gradiente de voltaje entre los dos extremos. Para un filamento con n monómeros, se obtiene una resistencia, inductancia, y capacitancia efectivas como sigue:

$$R_{\text{ef.}} = \left(\sum_{i=1}^n \frac{1}{R_{1,i}} \right)^{-1} + \sum_{i=1}^n R_{2,i}$$

$$L_{\text{ef.}} = \sum_{i=1}^n L_i$$

$$C_{\text{ef.}} = \sum_{i=1}^n C_i$$

donde $R_{1,i}=6.11 \cdot 10^6 \Omega$, y $R_{2,i}=0.9 \cdot 10^6 \Omega$, de tal manera que $R_{1,i} = 7 R_{2,i}$. Por tanto, para una longitud de 1 μm de filamento de actina se encontró que $R_{\text{ef.}} = 1.2 \cdot 10^9 \Omega$, $L_{\text{ef.}} = 340 \cdot 10^{-12} \text{ H}$, $C_{\text{ef.}} = 0.02 \cdot 10^{-12} \text{ F}$. El modelo

eléctrico del filamento de actina es una aplicación de leyes de Kirchhoff a una sección del circuito eléctrico efectivo que está acoplado a monómeros vecinos. Tomando el

$$LC_0 \frac{\partial^2 V}{\partial t^2} = a^2 \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \right) + R_2 C_0 \frac{\partial}{\partial t} \left(a^2 \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \right) \right) - R_1 C_0 \frac{\partial V}{\partial t} + R_1 C_0 2bV \frac{\partial V}{\partial t}$$

límite continuo, para un gran número de monómeros a lo largo de un filamento de actina se deriva la siguiente ecuación, que describe el comportamiento espacio-temporal del potencial a lo largo del filamento de actina:

En algunas realizaciones, se puede aplicar un pulso de voltaje de entrada con una amplitud de aproximadamente 200 mV y duración de aproximadamente 800 μ s a un filamento de actina, y se pueden medir señales eléctricas en el extremo opuesto del filamento de actina. Tales tipos de mediciones pueden indicar que los filamentos de actina soportan ondas iónicas en la forma de corrientes axiales no lineales. Estas ondas iónicas pueden describirse mediante las soluciones de la ecuación diferencial parcial no lineal anterior.

De una manera similar al análisis de las escalas de tiempo para los microtúbulos como cables de conducción iónica con componentes RLC, ahora se pueden estimar escalas de tiempo similares para la actina y filamentos de actina. En algunas realizaciones, para un monómero de actina único, la escala de tiempo para las oscilaciones LC puede ser muy rápida, a saber $\tau_o = (LC)^{1/2}$ y $\tau_o = 6 \times 10^{-14}$ s. El tiempo de decaimiento de las ondas iónicas longitudinales es $\tau_l = R_l C = 6 \times 10^{-10}$ s mientras que el tiempo correspondiente para las ondas radiales es $\tau_r = R_r C = 0.9 \times 10^{-10}$ s. Todas las escalas de tiempo anteriores no son compatibles con interacciones que involucran campos eléctricos en el rango de aproximadamente 27 MHz. Sin embargo, la situación cambia drásticamente para los filamentos de actina donde hay un escalamiento similar con la longitud del filamento como se describe para los microtúbulos. Tomando un ejemplo de un filamento de actina de aproximadamente 10 μ m, se encontró que $\tau_o = 10^{-10}$ s, que todavía es demasiado corto pero para un filamento corto con aproximadamente 100 capas, es decir, aproximadamente 400 nm de largo, $\tau_l = R_l C = 2.4 \times 10^{-8}$ s que está en el rango correcto para interacciones con campos electromagnéticos portadores en el rango de aproximadamente 27 MHz. Se concluye que aunque es menos probable que MTs, los filamentos de actina también pueden afectarse por las ondas electromagnéticas portadoras.

Las densidades de corriente se divulgan en este documento en relación con las mencionadas anteriormente para células en división donde los valores fueron medidos en el rango de aproximadamente $0.002 < j < 0.6$ A/m². Dado que $j = \sigma E$ donde $E = 100$ V/m y σ tenían un amplio rango de valores reportados (véase Tabla 2) entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 100, tomar el límite inferior de aproximadamente 0.1 puede dar como resultado corrientes iónicas a lo largo de los microtúbulos que abrumarían los flujos de iones intrínsecos en una célula en división. Es posible que estas corrientes estimuladas externamente provoquen una interrupción importante del proceso de mitosis.

En algunas realizaciones, puede producirse potencia disipada debido a una corriente que fluye a lo largo de un microtúbulo. Tomando como un ejemplo un microtúbulo de aproximadamente 10 μ m en longitud, se estima el consumo de potencia promedio como

$$\langle P \rangle = (1/2) V_0^2 [R/(R^2 + X_c^2)]$$

donde $X_c = 1/\omega C$ es la resistencia capacitiva. Sustituyendo los números relevantes, se obtiene que la potencia disipada es aproximadamente 10^{-11} W que es comparable a la potencia generada por la célula en los procesos metabólicos (aproximadamente 100 W de generación de potencia en el cuerpo / aproximadamente 3×10^{13} células en el cuerpo). Consecuentemente, el calor adicional generado por estos procesos puede ser disruptivo para las células vivas.

Las escalas de tiempo para los procesos en los canales iónicos se pueden estimar mediante el tiempo de translocaciones (t_{tr}) entre dos sitios de filtrado separados por aproximadamente 0.3 nm, es decir aproximadamente 5×10^{-10} s y aproximadamente 5×10^{-11} s. Los mapas de tasas de transición (desde fuerza media potencial (PMF)) y el modelo de tasa de transición de Kramer pueden ser consistentes con estos números. Los cambios entre un estado no conductor y uno conductor en el KcsA pueden producirse a aproximadamente 7.1×10^3 s⁻¹, dando una vida útil del estado no conductor de aproximadamente 0.14 ms (aproximadamente 10^{-4} s). Como la duración del estado no conductor escala a lo largo de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 10^{-4} s y el tiempo de translocación dentro del filtro es aproximadamente 10^{-11} s, se puede esperar aproximadamente 10^7 cambios de estado de filtro durante un estado no conductor y aproximadamente 10^{10} conmutadores por segundo (aproximadamente 10 GHz). Consecuentemente, estas escalas de tiempo pueden no ser compatibles con las resultantes de los efectos de los campos eléctricos en rango de MHz.

En algunas realizaciones, el contenido de ADN en el núcleo puede estar protegido a partir de campos externos debido a que está encerrado en la membrana nuclear esférica. Además de los efectos de calibración de estar protegido tanto por la membrana celular como por la pared nuclear, la geometría irregular de las cadenas de ADN y su corta longitud de persistencia pueden indicar que aunque está altamente cargado, es poco probable que el ADN participe en los efectos de conducción iónica que se muestran ya sea en filamentos de actina o microtúbulos.

La quinesina (a lo largo de MT) puede propagarse a una velocidad máxima de aproximadamente 10^{-6} m/s. Este valor puede depender de la concentración de ATP y de las concentraciones iónicas en el medio. En el caso de los MTs la quinesina transporta diversas cargas cruciales y para los filamentos de actina, la dineína hace lo mismo a velocidades similares. Cada etapa de una proteína motora puede tener lugar durante el período de un milisegundo o menos que es mucho más largo que el período de las oscilaciones de campo de AC. La quinesina se une a los MTs a través de los terminales C que pueden ser sensibles a las fluctuaciones de campo eléctrico y es posible que el transporte de quinesina se vería fuertemente perturbado por estas rápidas oscilaciones de los terminales C. Por lo tanto, la perturbación del tráfico motorizado en una célula viva expuesta a campos electromagnéticos en rango de MHz podría ser un efecto posterior importante.

La figura 52 representa una ilustración esquemática de iones y agua ordenada dentro de una célula viva y en la matriz extracelular.

El citoplasma puede proporcionar un medio en el cual tienen lugar procesos biofísicos fundamentales, por ejemplo respiración celular. La mayoría de las células mantienen un pH neutro (aproximadamente 7.25 a aproximadamente 7.35) y su materia seca está compuesta por al menos 50% de proteína, las células cancerosas tienen un pH de aproximadamente 6.85 (ácido). El material seco restante consiste en ácidos nucleicos, iones traza, lípidos, y carbohidratos. La mayoría de los iones traza están cargados positivamente. Se encuentran algunos iones metálicos que son requeridos para la incorporación en metaloproteínas, por ejemplo Fe^{2+} , típicamente en concentraciones nanomolares. A continuación está un resumen de la composición del citoplasma con respecto a los componentes más abundantes e importantes (Tabla 4).

Tabla. 4 Composición del citoplasma

Iones	Concentración mM	Constituyentes no iónicos	Concentración mg/mL
K^+	140	proteína	200 - 300
Na^+	10	actina	2 - 8
Cl^-	10	tubulina (electrolito)	4
Ca^{2+}	10^{-4}	pH	~ 7.2
Mg^{+2}	0.5	Tejidos específicos pueden diferir	Tejidos específicos pueden diferir

Carga proteica negativa: 1.6 mol/kg

Carga proteica positiva: 1.01 mol/kg

Carga proteica neta: 0.6 mol/kg (-)

Ion potasio: 0.5 mol/kg (+)

Ion cloruro: 0.2 mol/kg (-)

Carga neta de iones: 0.3 mol/kg (+)

CARGA NETA DE CITOPLASMA: 0.3 mol/kg (-)

La viscosidad de plasma es aproximadamente $\eta = 0.001$ Pa.s (Howard, 2001), por tanto el coeficiente de fricción para un ion en solución se puede estimar como aproximadamente $\gamma = 6\pi\eta r$ donde r es el radio iónico (radio de cubiertas de hidratación) y encuentre $\gamma = 2 \cdot 10^{-12}$ Pa.s.m. En un campo eléctrico oscilante de amplitud de aproximadamente 100 V/m y una frecuencia de aproximadamente $f = 20$ MHz, la posición de un ion puede seguir un movimiento periódico dado por: $x(t) = 0.1 \text{ A} \sin(2\pi ft)$, es decir ejecutará un movimiento armónico desfasado con el campo, con la misma frecuencia y una amplitud de aproximadamente 10% del radio.

La fuerza neta sobre la carga total en el citoplasma se puede estimar como $F=qE$, $q=4 \times 10^{11}$ e y $E=100$ V/m, por lo que la fuerza total es aproximadamente 6 μ N, lo cual puede ser suficiente para causar perturbaciones importantes en el interior de la célula. Esto puede depender de la capacidad del campo eléctrico para penetrar en el interior de la célula lo cual es más fácil en el caso de células no esféricas. El resultado neto de estas oscilaciones iónicas lejos y hacia superficies proteicas que interactúan atractivamente dentro del citoplasma puede ser una serie concomitante de oscilaciones de las estructuras afectadas por las nubes iónicas como se muestra esquemáticamente a continuación.

La figura 53 representa una ilustración del efecto de condensación/descondensación debido al movimiento de carga catiónica en el citoplasma.

Los microtúbulos de citoesqueleto pueden participar en numerosas interacciones con fuerzas electromagnéticas debido a la compleja distribución de carga dentro y alrededor de estos filamentos de proteínas rodeados por soluciones poliiónicas. Hay grandes cargas netas en la tubulina, que están en gran medida pero no completamente calibradas por contraiones. Algunas de las cargas están localizadas en terminales C, que son muy flexibles llevando a configuraciones de carga oscilantes. Hay iones que rodean la proteína que pueden estar parcialmente condensados y susceptibles a oscilaciones colectivas. Hay grandes momentos dipolares en la tubulina y microtúbulos cuya organización geométrica afecta su respuesta a los campos externos. Finalmente, puede haber momentos dipolares inducidos especialmente en la presencia de gradientes de campo eléctrico.

Con base en el análisis exhaustivo de los diversos efectos posibles que los campos eléctricos de AC pueden tener en las células vivas, se concluye lo siguiente. Los gradientes de campo eléctrico, especialmente en células en división, provocan fuerzas dielectroforéticas sustanciales sobre los dímeros y microtúbulos de tubulina. Cuanto más largos sean los microtúbulos, más pronunciado será el efecto. Adicionalmente, otro escenario probable es que tenga lugar la corriente iónica que fluye a lo largo y perpendicular a las superficies de MT (así como a los filamentos de actina, pero menos probable) lo cual puede generarse mediante oscilaciones electromagnéticas en el rango de aproximadamente 27 MHz. La selección de frecuencia específica depende fundamentalmente de la longitud de cada filamento.

Dependiendo de la orientación de los campos electromagnéticos con el eje celular y en particular con el eje de microtúbulos (sin embargo, en las células mitóticas se abren en abanico desde los centrosomas, por lo que estarán en diferentes ángulos con cualquier campo), en general podría haber tres tipos de ondas iónicas generadas:

a) ondas longitudinales que se propagan a lo largo de la superficie de microtúbulos. En el caso de que cada protofilamento de un microtúbulo actúe como un cable con su resistencia inherente r , entonces la resistencia de un microtúbulo completo sería $R=r/13$ dado que todos estos cables están en paralelo entre sí,

b) ondas helicoidales que se propagan alrededor y a lo largo de cada microtúbulo, podría haber 3 o 5 de tales ondas que se propagan simultáneamente imitando la geometría de 3 inicios o 5 inicios de un microtúbulo. La resistencia efectiva de tales cables sería la resistencia individual dividida por el número de cables en paralelo.

c) ondas radiales que se propagan perpendicularmente a la superficie de microtúbulos.

Si un campo está orientado en ángulo con respecto al eje de microtúbulos, se espera que todos estos tipos de ondas puedan generarse simultáneamente. El alargamiento de células en división facilita la penetración de estos campos en las células mientras que las células esféricas protegerían en gran medida los campos y evitarían que entren en sus interiores. Una vez que los campos electromagnéticos generan flujos iónicos oscilantes, estos a su vez pueden causar los siguientes efectos posteriores:

a) interferir con flujos de iones en el área de escisión de células en división

b) interferir con movimiento de proteínas motoras e interacciones MAP-MT

c) puede afectar en menor grado la dinámica de canal iónico

d) puede en general afectar la carga neta del citoplasma.

También se espera que haya algunos efectos de calentamiento mensurables en el citoplasma.

No se espera que estos campos afecten a los dipolos permanentes de proteínas tales como tubulina y actina.

En algunas realizaciones, la exposición a frecuencias de amplitud modulada a un paciente puede causar lesión celular. En algunas realizaciones, la lesión celular puede ser degeneración hidrópica, apoptosis, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la lesión celular es degeneración hidrópica. La degeneración hidrópica se puede observar cuando la membrana celular o integridad celular se altera provocando de este modo un deterioro de los mecanismos para mantener la homeostasis celular. En algunas

realizaciones, la degeneración hídrica puede dar como resultado que la membrana de citoplasma sea más permeable llevando a hinchamiento celular, ruptura celular, o muerte celular.

En algunas realizaciones el sujeto tiene carcinoma hepatocelular. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en carcinoma de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, carcinoma de células de Merkel, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda, leucemia crónica; policitemia vera, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadenas pesadas, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el sujeto recibe terapia de modulación de frecuencia portadora sola o en combinación con una terapia anticancerígena. En algunas realizaciones, el sujeto recibe terapia de modulación de frecuencia portadora sola o en combinación con una terapia anticancerígena antes de o en preparación para la cirugía de resección tumoral. En algunas realizaciones, la terapia anticancerígena adicional puede ser Sorafenib (Nexavar), Nivolumab (Opdivo), Regorafenib (Stivarga), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anticancerígena adicional puede ser abemaciclib, acetato de abiraterona, abiraterona (metotrexato), abraxano (formulación de nanopartículas estabilizada con albúmina de paclitaxel), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, acalabrutinib, AC-T, actemra (tocilizumab), adcetris (brentuximab vedotina), ADE, ado-trastuzumab emtansina, adriamicina (clorhidrato de doxorrubicina), dimaleato de afatinib, afinitor (everolimus), akynzeo (netupitant y clorhidrato de palonosetrón), aldara (imiquimod), aldesleucina, alecensa (alectinib), alectinib, alemtuzumab, alimta (pemetrexed disódico), aliqopa (clorhidrato de aopanlisib), alkeran para inyección (clorhidrato de melfalán), alkeran (melfalán), aloxi (clorhidrato de palonosetrón), alunbrig (brigatinib), amboclorina (clorambucilo), amboclorina (clorambucilo), ameluz (ácido aminolevulínico), amifostina, ácido aminolevulínico, anastrozol, apalutamida, aprepitant, aranesp (darbepoetina alfa), aredia (pamidronato disódico), arimidex (anastrozol), aromasin (exemestano), arranon (nelarabina), trióxido de arsénico, arzerra (ofatumumab), asparaginasa de Erwinia chrysanthemi, atezolizumab, avastin (bevacizumab), avelumab, axicabtagén ciloleucel, Axitinib, Azacitidina, Bavencio (Avelumab), BEACOPP, Becenum (Carmustina), Beleodaq (Belinostat), Belinostat, Clorhidrato de Bendamustina, Bendeka (Clorhidrato de Bendamustina), BEP, Besponsa (Inotuzumab Ozogamicina), Bevacizumab, Bexaroteno, Bicalutamida, BiCNU (Carmustina), Bleomicina, Blinatumomab, Blincyto (Blinatumomab), Bortezomib, Bosulfil (Bosutinib), Bosutinib, Brentuximab Vedotina, Brigatinib, BuMel, Busulfán, Busulfex (Busulfán), Cabazitaxel, Cabometyx (S-Malato de Cabozantinib), S-Malato de Cabozantinib, CAF, Calquence (Acalabrutinib), Campath (Alemtuzumab), Camptosar (Clorhidrato de Irinotecán), Capecitabina, CAPOX, Carac (Fluorouracilo—Tópico), Carboplatino, CARBOPLATIN-TAXOL, Carfilzomib, Carmubris (Carmustina), Carmustina, Implante de Carmustina, Casodex (Bicalutamida), CEM, Ceritinib, Cerubidine (Clorhidrato de Daunorrubicina), Cervarix (Vacuna Bivalente Recombinante contra HPV), Cetuximab, CEV, Clorambucilo, CLORAMBUCILO-PREDNISONA, CHOP, Cisplatino, Cladribina, Clafen (Ciclofosfamida), Clofarabina, Clorafex (Clofarabina), Clolar (Clofarabina), CMF, Cobimetinib, Cometriq (S-Malato de Cabozantinib), Clorhidrato de Copanlisib, COPDAC, COPP, COPP-ABV, Cosmegen (Dactinomicina), Cotellic (Cobimetinib), Crizotinib, CVP, Ciclofosfamida, Cyfos (Ifosfamida), Cyramza (Ramucirumab), Citarabina, Liposoma de Citarabina, Cytosar-U (Citarabina), Cytosan (Ciclofosfamida), Dabrafenib, Dacarbazina, Dacogen (Decitabina), Dactinomicina, Daratumumab, Darbepoetina Alfa, Darzalex (Daratumumab), Dasatinib, Clorhidrato de Daunorrubicina, Clorhidrato de Daunorrubicina y Liposoma de Citarabina, Decitabina, Defibrotida Sódica, Defitelio (Defibrotida Sódica), Degarelix, Denileukin Diftitox, Denosumab, DepoCyt (Liposoma de Citarabina), Dexametasona, Clorhidrato de Dexrazoxano, Dinutuximab, Docetaxel, Doxil (Liposoma de Clorhidrato de Doxorrubicina), Clorhidrato de Doxorrubicina, Liposoma de Clorhidrato de Doxorrubicina, Dox-SL (Liposoma de Clorhidrato de Doxorrubicina), DTIC-Dome (Dacarbazina), Durvalumab, Efudex (Fluorouracilo --Tópico), Eligard (Acetato de Leuprolida), Elitek (Rasburicasa), Ellence (Clorhidrato de Epirubicina), Elotuzumab, Eloxatin (Oxaliplatino), Eltrombopag Olamina, Emend (Aprepitant), Emlipici (Elotuzumab), Mesilato de Enasidenib, Enzalutamida, Clorhidrato de Epirubicina, EPOCH, Epoetina Alfa, Epogen (Epoetina Alfa), Eributx (Cetuximab), Mesilato de Eribulina, Erivedge (Vismodegib), Erleada (Apalutamida), Clorhidrato de Erlotinib, Erwinaze (Asparaginasa de Erwinia chrysanthemi), Etiol (Amifostina), Etopophos (Fosfato de Etopósido), Etopósido, Fosfato de Etopósido, Evacet (Liposoma de Clorhidrato de Doxorrubicina), Everolimus, Evista (Clorhidrato de Raloxifeno), Evomela (Clorhidrato de Melfalán), Exemestano, 5-FU (Inyección de Fluorouracilo), 5-FU (Fluorouracilo—Tópico), Fareston (Toremifene), Farydak (Panobinostat), Faslodex (Fulvestrant), FEC, Femara (Letrozol), Filgrastim, Firmagon (Degarelix), Fludara (Fosfato de Fludarabina), Fosfato de Fludarabina, Fluoroplex (Fluorouracilo—Tópico), Inyección de Fluorouracilo, Fluorouracilo—Tópico, Flutamida, Folex (Metotrexato), Folex PFS

(Metotrexato), FOLFIRI, FOLFIRI-BEVACIZUMAB, FOLFIRI-CETUXIMAB, FOLFIRINOX, FOLFOX, Folutyn (Pralatrexato), FU-LV, Fulvestrant, Fusilev (Leucovorina Cálcica), Gardasil (Vacuna Cuadrivalente Recombinante contra HPV), Gardasil 9 (Vacuna Nonavalente Recombinante contra HPV), Gazyva (Obinutuzumab), Gefitinib, Clorhidrato de Gemcitabina, GEMCITABINA-CISPLATIN, GEMCITABINA-OXALIPLATIN, Gemtuzumab Ozogamicina, Gemzar (Clorhidrato de Gemcitabina), Gilotrif (Dimaleato de Afatinib), Gleevec (Mesilato de Imatinib), Gliadel (Implante de Carmustina), Oblea Gliadel (Implante de Carmustina), Glucarpidasa, Acetato de Goserelina, Halaven (Mesilato de Eribulina), Hemangeol (Clorhidrato de Propranolol), Herceptin (Trastuzumab), Vacuna Bivalente contra HPV, Vacuna Nonavalente contra HPV, Vacuna Cuadrivalente contra HPV, Hycamtin (Clorhidrato de Topotecán), Hydrea (Hidroxiurea), Hidroxiurea, Hiper-CVAD, Ibrance (Palbociclib), Ibritumomab Tiuxetán, Ibrutinib, ICE, Iclusig (Clorhidrato de Ponatinib), Idamicina (Clorhidrato de Idarrubicina), Clorhidrato de Idarrubicina, Idelalisib, Idhifa (Mesilato de Enasidenib), Ifex (Ifosfamida), Ifosfamida, Ifosfamidum (Ifosfamida), IL-2 (Aldesleukin), Mesilato de Imatinib, Imbruvica (Ibrutinib), Imfinzi (Durvalumab), Imiquimod, Imlygic (Talimogén Laherparepvec), Inlyta (Axitinib), Inotuzumab Ozogamicina, Interferón Alfa-2b, Interleucina-2 (Aldesleukin), Intron A (Interferón Alfa-2b Recombinante), Iplimumab, Iressa (Gefitinib), Clorhidrato de Irinotecán, Liposoma de Clorhidrato de Irinotecán, Istodax (Romidepsina), Ixabepilona, Citrato de Ixazomib, Ixempra (Ixabepilona), Jakafi (Fosfato de Ruxolitinib), JEB, Jevtana (Cabazitaxel), Kadcyca (Ado-Trastuzumab Emtansina), Keoxifene (Clorhidrato de Raloxifeno), Kepivance (Palifermin), Keytruda (Pembrolizumab), Kisqali (Ribociclib), Kymriah (Tisagenlecleucel), Kyprolis (Carfilzomib), Acetato de Lanreotida, Ditosilato de Lapatinib, Lartruvo (Olaratumab), Lenalidomida, Mesilato de Lenvatinib, Lenvima (Mesilato de Lenvatinib), Letrozol, Leucovorina Cálcica, Leukeran (Clorambucilo), Acetato de Leuprolida, Leustatin (Cladribina), Levulan (Ácido Aminolevulínico), Linfolizin (Clorambucilo), Lipodox (Liposoma de Clorhidrato de Doxorubicina), Lomustina, Lonsurf (Trifluridina y Clorhidrato de Tipiracilo), Lupron (Acetato de Leuprolida), Lupron Depot (Acetato de Leuprolida), Lupron Depot-Ped (Acetato de Leuprolida), Lutathera (Lutecio Lu 177-Dotatate), Lutecio (Lu 177-Dotatate), Lynparza (Olaparib), Marqibo (Liposoma de Sulfato de Vincristina), Matulane (Clorhidrato de Procarbazona), Clorhidrato de Mecloremina, Acetato de Megestrol, Mekinist (Trametinib), Melfalán, Clorhidrato de Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex (Mesna), Metazolastona (Temozolomida), Metotrexato, Metotrexato LPF (Metotrexato), Bromuro de Metilnaltrexona, Mexato (Metotrexato), Mexato-AQ (Metotrexato), Midostaurina, Mitomicina C, Clorhidrato de Mitoxantrona, Mitozytrex (Mitomicina C), MOPP, Mozobil (Plerixafor), Mustargen (Clorhidrato de Mecloremina), Mutamicina (Mitomicina C), Myleran (Busulfán), Mylosar (Azacitidina), Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicina), Nanopartículas de Paclitaxel (Formulación de Nanopartículas Estabilizadas con Albúmina de Paclitaxel), Navelbine (Tartrato de Vinorelbina), Necitumumab, Nelarabina, Neosar (Ciclofosfamida), Maleato de Neratinib, Nerlynx (Maleato de Neratinib), Clorhidrato de Netupitant y Palonosetrón, Neulasta (Pegfilgrastim), Neupogen (Filgrastim), Nexavar (Tosilato de Sorafenib), Nilandron (Nilutamida), Nilotinib, Nilutamida, Ninlaro (Citrato de Ixazomib), Monohidrato de Tosilato de Niraparib, Nivolumab, Nolvadex (Citrato de Tamoxifeno), Nplate (Romiplostim), Obinutuzumab, Odomzo (Sonidegib), OEPA, Ofatumumab, OFF, Olaparib, Olaratumab, Mepesuccinato de Omacetaxina, Oncaspar (Pegaspargasa), Clorhidrato de Ondansetrón, Onivyde (Liposoma de Clorhidrato de Irinotecán), Ontak (Denileucina Diftitox), Opdivo (Nivolumab), OPPA, Osimertinib, Oxaliplatino, Paclitaxel, Formulación de Nanopartículas estabilizadas con Albúmina de Paclitaxel, PAD, Palbociclib, Palifermina, Clorhidrato de Palonosetrón, Clorhidrato de Palonosetrón y Netupitant, Pamidronato Disódico, Panitumumab, Panobinostat, Paraplat (Carboplatino), Paraplatin (Carboplatino), Clorhidrato de Pazopanib, PCV, PEB, Pegaspargasa, Pegfilgrastim, Peginterferón Alfa-2b, PEG-Intron (Peginterferón Alfa-2b), Pembrolizumab, Pemetrexed Disódico, Perjeta (Pertuzumab), Pertuzumab, Platinol (Cisplatino), Platinol-AQ (Cisplatino), Plerixafor, Pomalidomida, Pomalyst (Pomalidomida), Clorhidrato de Ponatinib, Portrazza (Necitumumab), Pralatrexato, Prednisona, Clorhidrato de Procarbazona, Procrit (Epoetina Alfa), Proleukin (Aldesleukin), Prolia (Denosumab), Promacta (Eltrombopag Olamina), Clorhidrato de Propranolol, Provenge (Sipuleucel-T), Purinethol (Mercaptopurina), Purixan (Mercaptopurina), Dicloruro de Radio 223, Clorhidrato de Raloxifeno, Ramucirumab, Rasburicasa, R-CHOP, R-CVP, Vacuna Bivalente Recombinante contra Virus del Papiloma Humano (HPV), Vacuna Nonavalente Recombinante contra Virus del Papiloma Humano (HPV), Vacuna Tetravalente Recombinante contra Virus del Papiloma Humano (HPV), Interferón Alfa-2b Recombinante, Regorafenib, Relistor (Bromuro de Metilnaltrexona), R-EPOCH, Retacrit (Epoetina Alfa), Revlimid (Lenalidomida), Rheumatrex (Metotrexato), Ribociclib, R-ICE, Rituxan (Rituximab), Rituxan Hycela (Rituximab y Hialuronidasa Humana), Rituximab, Rituximab y Hialuronidasa Humana, Clorhidrato de Rolapitant, Romidepsina, Romiplostim, Rubidomicina (Clorhidrato de Daunorubicina), Rubraca (Camsilato de Rucaparib), Camsilato de Rucaparib, Fosfato de Ruxolitinib, Rydapt (Midostaurina), Aerosol Intrapleural de Sclerosol (Talco), Siltuximab, Sipuleucel-T, Somatulina Depot (Acetato de Lanreotida), Sonidegib, Tosilato de Sorafenib, Sprycel (Dasatinib), STANFORD V, Polvo Estéril de Talco (Talco), Steritalc (Talco), Stivarga (Regorafenib), Malato de Sunitinib, Sutent (Malato de Sunitinib), Sylatron (Peginterferón Alfa-2b), Sylvant (Siltuximab), Synribo (Mepesuccinato de Omacetaxina), Tabloid (Tioguanina), TAC, Tafinlar (Dabrafenib), Tagrisso (Osimertinib), Talco, Talimogén Laherparepvec, Citrato de Tamoxifeno, Tarabina PFS (Citarabina), Tarceva (Clorhidrato de Erlotinib), Targretin (Bexaroteno), Tassigna (Nilotinib), Taxol (Paclitaxel), Taxotere (Docetaxel), Tecentriq (Atezolizumab), Temodar (Temozolomida), Temozolomida, Temsirolimus, Talidomida, Thalomid (Talidomida), Tioguanina, Tiotepa, Tisagenlecleucel, Tocilizumab, Tolak (Fluorouracilo--Tópico), Clorhidrato de Topotecán, Toremifeno, Torisel (Temsirrolimus), Totect (Clorhidrato de Dexrazoxano), TPF, Trabectedina, Trametinib, Trastuzumab, Treanda (Clorhidrato de Bendamustina), Trexall (Metotrexato), Trifluridina y Clorhidrato de Tipiracilo, Trisenox (Trióxido de Arsénico), Tykerb (Ditosilato de Lapatinib), Unituxin (Dinutuximab), Triacetato

de Uridina, VAC, Valrubicina, Valstar (Valrubicina), Vandetanib, VAMP, Varubi (Clorhidrato de Rolapitant), Vectibix (Panitumumab), Veip, Velban (Sulfato de Vinblastina), Velcade (Bortezomib), Velsar (Sulfato de Vinblastina), Vemurafenib, Venclexta (Venetoclax), Venetoclax, Verzenio (Abemaciclib), Viadur (Acetato de Leuprolida), Vidaza (Azacitidina), Sulfato de Vinblastina, Vincasar PFS (Sulfato de Vincristina), Sulfato de Vincristina, Liposoma de Sulfato de Vincristina, Tartrato de Vinorelbina, VIP, Vismodegib, Vistogard (Triacetato de Uridina), Voraxaze (Glucarpidasa), Vorinostat, Votrient (Clorhidrato de Pazopanib), Vyxeos (Liposoma de Clorhidrato de Daunorubicina y Citarabina), Wellcovorin (Leucovorina Cálcica), Xalkori (Crizotinib), Xeloda (Capecitabina), XELIRI, XELOX, Xgeva (Denosumab), Xofigo (Dicloruro de Radio 223), Xtandi (Enzalutamida), Yervoy (Ipilimumab), Yescarta (Axicabtagén Ciloleucel), Yondelis (Trabectedin), Zaltrap (Ziv-Aflibercept), Zarxio (Filgrastim), Zejula (Monohidrato de Tosilato de Niraparib), Zelboraf (Vemurafenib), Zevalin (Ibritumomab Tiuxetán), Zinecard (Clorhidrato de Dexrazoxano), Ziv-Aflibercept, Zofran (Clorhidrato de Ondansetrón), Zoladex (Acetato de Goserelina), Ácido Zoledrónico, Zolanza (Vorinostat), Zometa (Ácido Zoledrónico), Zydelig (Idelalisib), Zykadia (Ceritinib), Zytiga (Acetato de Abiraterona), o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el sujeto recibe terapia de modulación de frecuencia portadora sola o en combinación con una terapia anticancerígena. En algunas realizaciones, la terapia anticancerígena puede ser en una dosis en un rango desde aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. En algunas realizaciones, la terapia anticancerígena puede ser en una dosis en un rango desde aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 60 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 70 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 80 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 90 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, o desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan solamente con propósitos ilustrativos y de ejemplo, y no están previstos para limitar la invención de ninguna forma.

Ejemplo 1

En la figura 75A se establecen ejemplos de los valores de Hdp registrados durante 23 latidos del corazón consecutivos. Los valores de Hdp medidos y registrados para cada uno de los nueve parámetros hemodinámicos son de ejemplo de tales valores exhibidos por un único paciente.

En la figura 75B se establecen ejemplos de los valores de parámetros de nuevos atributos dependientes registrados durante 23 latidos del corazón consecutivos. Los valores de parámetros de nuevos atributos dependientes se pueden usar como valores de variación representativos de Hbp exhibidos por un único paciente.

Ejemplo 2

La figura 76 demuestra altas tasas de clasificación correcta usando centroides a partir de valores de variación representativos de Hdp durante los valores basales de Hdp (blanco) y valores de exposición de Hdp (oscuro) en cuatro pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular durante el tratamiento sistémico. Los pacientes A, B y C no estaban respondiendo al tratamiento de cáncer y el Paciente D estaba experimentando una buena respuesta al tratamiento de cáncer. Los centroides de los patrones de valores de variación representativos de Hdp fueron significativamente diferentes entre los períodos de exposición versus no exposición y entre que respondieron versus que no respondieron al tratamiento usando cuatro métodos estadísticos diferentes bien establecidos ($p < 0.0001$).

Ejemplo 3

La figura 77 demuestra altas tasas de correlación de valores de variación representativos de Hdp y un procedimiento de biorretroalimentación que involucra observaciones y mediciones muy sustanciales de respuestas fisiológicas (en ciertas frecuencias de AM bien definidas) para el pulso reactivo (por ejemplo, mostrado en azul en un gráfico relacionado) y pulso no reactivo (por ejemplo, mostrado en rojo en un gráfico relacionado) en cuatro pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Los patrones de valores de variación representativos de Hdp fueron significativamente diferentes entre las alteraciones de pulso reactivo versus no reactivo usando diferentes métodos estadísticos bien establecidos ($p < 0.0001$).

Ejemplo 4

La figura 78 ilustra las diferencias de valores de variación representativos de Hdp determinados durante la exposición a diferente SFq. La aplicación de algoritmos matemáticos y procesamiento de inteligencia artificial identifica las frecuencias de EMF que pueden causar cambios de valor de variación de Hdp consistentes con una condición saludable de un paciente. Las frecuencias de EMF que causan lo demostrado en este ejemplo se denominan SFq.

Ejemplo 5

La figura 79A ilustra una SFq específica de condición de salud de amplitud modulada desde 100 Hz a 40,000 Hz se distribuyen de una manera aparentemente caótica en diferentes condiciones de salud. Al reorganizar diferentes SFq específica de condición de salud usando cálculos matemáticos descritos en la invención, se obtiene una ecuación lineal definida por $Hz = a + \beta x$ con $R^2=99.9\%$. Los algoritmos de inteligencia artificial permiten la construcción de series de SFq para el diagnóstico y tratamiento de pacientes. El ejemplo mostró la distribución de 1,054 frecuencias específicas de cáncer desde cuatro tipos de cáncer.

La figura 79B ilustra una SFq específica de condición de salud de amplitud modulada desde 100 Hz a 40,000 Hz se distribuyen de una manera determinada en diferentes condiciones de salud. Los algoritmos de inteligencia artificial permiten la identificación de patrones en series de SFq usados en el diagnóstico de pacientes. El ejemplo mostró la distribución de Sf q específica de enfermedad (rojo) y Sf q específica de salud (Brue) durante la exposición a tres grupos diferentes de frecuencias específicas de cáncer en 21 pacientes.

Ejemplo 6

En estudios *in vitro* se sugiere que niveles bajos de campos electromagnéticos de amplitud modulada pueden modificar el crecimiento celular. Se han identificado frecuencias específicas que pueden bloquear el crecimiento de células cancerosas. Se ha desarrollado un dispositivo portátil y programable capaz de suministrar bajos niveles de campos electromagnéticos de amplitud modulada. El dispositivo emite una señal de radiofrecuencia de 27.12 MHz, de amplitud modulada en frecuencias específicas del cáncer que oscilan desde 0.2 a 23,000 Hz con alta precisión. El dispositivo está conectado a un acoplador similar a cuchara, que se coloca en la boca del paciente durante el tratamiento.

Métodos:

Fue realizado un estudio de fase I que consistía en tres tratamientos diarios de 40 min. Desde marzo de 2004 hasta septiembre de 2006, se inscribieron 24 pacientes con tumores sólidos avanzados. La edad media fue 57.0 +/- 12.2 años. 16 pacientes eran mujeres. A partir de enero de 2007, 5 pacientes todavía estaban en terapia, 13 pacientes murieron de progresión del tumor, dos pacientes se perdieron durante el seguimiento y un paciente retiró el consentimiento. Los tipos de tumores más comunes fueron mama (7), ovario (5) y páncreas (3). 22 pacientes habían recibido terapia sistémica previa y 16 habían documentado la progresión del tumor antes del ingreso al estudio.

Resultados:

La duración media del tratamiento fue 15.7 +/- 19.9 semanas (rango: 0.4-72.0 semanas). No hubo toxicidades de grado 2, 3 o 4 de NCI. Tres pacientes experimentaron fatiga de grado 1 durante e inmediatamente después del tratamiento. 12 pacientes reportaron dolor intenso antes del ingreso al estudio. Dos de ellos reportaron un alivio significativo de dolor con el tratamiento. La respuesta objetiva pudo evaluarse en 13 pacientes, seis de los cuales también tenían marcadores tumorales elevados. Seis pacientes adicionales solo pudieron ser evaluados mediante marcadores tumorales. Entre los pacientes con enfermedad progresiva al ingreso al estudio, uno tuvo una respuesta parcial durante >14.4 semanas asociada con una disminución >50% en CEA, CA 125 y CA 15-3 (cáncer de mama metastásico no tratado previamente); un paciente tuvo la enfermedad estable durante 34.6 semanas (agregar información); un paciente tuvo una disminución de 50% en CA 19-9 durante 12.4 semanas (cáncer de páncreas recurrente). Entre los pacientes con enfermedad estable en la inscripción, cuatro pacientes mantuvieron la enfermedad estable durante 17.0, >19.4, 30.4 y >63.4 semanas.

Conclusiones:

El tratamiento es una modalidad de tratamiento novedosa segura y prometedora para el cáncer avanzado. Están en curso un estudio de fase II y estudios moleculares para confirmar esos resultados.

Ejemplo 7

Un Estudio de Fase II de Campos Electromagnéticos Terapéuticos de Amplitud Modulada en el Tratamiento de Carcinoma Hepatocelular Avanzado (HCC) Federico P Costa, Andre Cosme de Oliveira, Roberto Meirelles Jr., Rodrigo Surjan, Tatiana Zanesco, Maria Cristina Chammas, Alexandre Barbault, Boris Pasche.

Antecedentes:

Los datos de fase I sugieren que los niveles bajos de campos electromagnéticos de amplitud modulada a frecuencias específicas administrados por vía intrabucal con el dispositivo de Ejemplo A son un tratamiento seguro y potencialmente efectivo para el cáncer avanzado. El dispositivo emite una señal de RF de 27.12 MHz, de amplitud modulada con frecuencias específicas del cáncer que oscilan desde 0.2 a 23,000 Hz con alta precisión. El dispositivo está conectado a un acoplador similar a cuchara que se coloca en la boca del paciente durante el tratamiento. A los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado HCC y opciones terapéuticas limitadas se les ofreció tratamiento con una combinación de frecuencias específicas del HCC.

Métodos:

Desde octubre de 2005 hasta julio de 2007, fueron reclutados 43 pacientes con HCC avanzado en un estudio de fase II. Dos pacientes fueron considerados fracasos en calibración. Los pacientes recibieron tres tratamientos diarios de 1 hora hasta la progresión de enfermedad o la muerte. La edad media fue 64.0 +/- 14.2 años. 17 pacientes tenían el estado Child-Pugh A5-6 y 24 pacientes tenían Child-Pugh B7-9. 75.6% de los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad (POD) antes del ingreso al estudio.

Resultados:

La tasa de respuesta objetiva global como se define por respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) en pacientes con POD documentada al ingreso al estudio; 4 PR (1 con respuesta casi completa durante 58 meses) y 16 SD. La supervivencia media fue de 6.7 meses (CI de 95% 3.0-10.2) y supervivencia libre de progresión media de 4.4 meses (95% 2.1 - 5.3). 14 pacientes han recibido terapia durante más de seis meses. La supervivencia estimada a los 12, 24 y 36 meses fue de 27.9%, 15.2% y 10.1% respectivamente. 12 pacientes reportaron dolor al ingreso al estudio: ocho de ellos (66%) experimentaron dolor disminuido durante el tratamiento. No hubo toxicidades de grado 2/3/4 de NCI. Un paciente desarrolló mucositis de grado 1 y fatiga de grado 1.

Conclusiones:

En pacientes con HCC avanzado el tratamiento es una novedosa opción terapéutica segura y efectiva, que tiene efecto antitumoral y proporciona alivio del dolor en la mayoría de los pacientes.

De este modo, se vio que el dispositivo electrónico de la presente invención, que comprende medios para el control preciso sobre las frecuencias y estabilidad de modulaciones de amplitud de una señal portadora de alta frecuencia, proporciona una novedosa modalidad de tratamiento segura y prometedora para el tratamiento de pacientes que padecen diversos tipos de formas avanzadas de cáncer.

A continuación se establecen ejemplos de frecuencias de amplitud modulada controladas con precisión que controlan la frecuencia de las modulaciones de amplitud de una señal portadora de alta frecuencia junto con el tipo de cáncer o tumor que porta un sujeto que va a ser tratado.

Con referencia de nuevo a las figuras, la figura 12 representa un paciente ilustrativo durante la configuración experimental para la monitorización continua de los parámetros hemodinámicos antes y durante la exposición a EMF de RF de AM. La medición hemodinámica no invasiva fue realizada usando un Monitor Task Force® (CNSystems Medizintechnik GmbH, versión 2.2.12.0, Reininghausstraße 13, 8020 Graz, Austria). Los valores numéricos de la frecuencia cardíaca, presión arterial y flujo sanguíneo se miden mediante fotopletimografía digital, manguito de presión y ECG. Los parámetros hemodinámicos se transforman en valores absolutos para cada latido del corazón consecutivo antes y durante la exposición a EMF de RF de AM. La antena en forma de cuchara para la administración intrabucal de EMF de RF de AM fue colocada en la boca del paciente durante todo el experimento. En la figura 12, el monitor Task Force® está etiquetado como 1. El dispositivo emisor de EMF de RF de AM está etiquetado como 2. El dispositivo emisor de EMF de RF de AM conectado a un cable coaxial, que está conectado a la antena en forma de cuchara 3. Un manguito de presión digital de brazo derecho está etiquetado como 4. Una fotopletimografía digital está etiquetada como 5. Un manguito de presión digital de brazo izquierdo está etiquetado como 6. Se proporcionan cables de electrodos para ECG y cardiografía de impedancia.

Los valores numéricos de la variabilidad de frecuencia cardíaca, presión arterial, sensibilidad de barorreceptores y presión arterial fueron medidos mediante fotopletimografía digital y ECG se adquirió a través de tres electrodos adhesivos torácicos para alta resolución para el análisis de intervalo RR. Fue colocado un manguito de presión digital en el brazo derecho y alrededor de la falange media del tercer y cuarto dedo derecho y otro en el brazo izquierdo entre el hombro y el codo. Las mediciones de presión arterial fueron transformadas en valores absolutos para cada latido del corazón consecutivo.

Con referencia a las figuras 19-20, se ven ejemplos de once parámetros hemodinámicos medidos simultáneamente durante cada latido del corazón: frecuencia cardíaca (HR), presión arterial sistólica (sBP), presión arterial mediana (mBP), presión arterial diastólica (dBP), resistencia periférica total (TPR), índice de resistencia periférica total (TPRI), gasto cardíaco (CO), índice cardíaco (CI), intervalo RR (RRI), volumen sistólico (SV), e índice sistólico (SI). El registro hemodinámico fue realizado de manera continua en posición

supina antes y durante la exposición a EMF de RF de AM. En este estudio fueron analizados un total de tres millones de parámetros hemodinámicos.

Los participantes mantuvieron la antena en forma de cuchara en su boca durante todo el experimento. Los tres dispositivos diferentes cada uno programado con uno de los programas de tratamiento (frecuencias específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, y elegidas aleatoriamente) fueron conectados antes del inicio de cada uno del período de exposición a EMF de RF de AM. El protocolo fue realizado de manera doble ciego.

Con referencia a las figuras 17-18, el registro hemodinámico fue realizado de manera continua durante los períodos de exposición y no exposición de una manera doble ciego. Los períodos de no exposición fueron los intervalos basales iniciales y de descanso entre exposiciones a EMF de RF de cinco minutos. Durante los períodos de exposición, los pacientes recibieron EMF de RF de AM (frecuencias específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, elegidas aleatoriamente).

Los parámetros hemodinámicos fueron analizados de acuerdo con tres factores: diagnóstico (HCC, cáncer de mama, control sano), género, y período de registro (línea base y exposición a frecuencias de modulación específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, y elegidas aleatoriamente).

El análisis de los datos hemodinámicos registrados solo fue realizado después de la compleción de la acumulación de pacientes. Los pacientes fueron seleccionados para constituir una base de conocimientos para el aprendizaje automático. El resultado esperado del análisis de grupo base de conocimientos fue la creación de computación específica para pacientes con carcinoma hepatocelular, pacientes con cáncer de mama, y controles sanos. Una vez que fueron construidos los cálculos, los datos desde el grupo de validación fueron analizados de manera ciega con el fin de validar el cálculo.

En el análisis de grupo de validación fue incluido el análisis de seis pacientes diagnosticados con HCC potencialmente resecable. Estos pacientes se sometieron a las mismas mediciones de parámetros hemodinámicos no invasivos dentro de las 24 horas previas a la resección quirúrgica de HCC y después de la recuperación completa dentro de las cuatro a seis semanas postcirugía. Fue realizado un análisis pre y posquirúrgico.

El análisis de los parámetros hemodinámicos durante el período basal de no exposición fue significativamente diferente entre los controles sanos, pacientes con carcinoma hepatocelular, y pacientes con cáncer de mama en el "Grupo de Descubrimiento" ($p < 0.0001$). También hubo diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos entre los participantes masculinos y femeninos.

El análisis de los parámetros hemodinámicos durante los períodos basales de no exposición y exposición fueron realizados por separado. Las diferencias de los valores de variación representativos de Hdp se determinan durante la exposición a la línea base y la exposición a frecuencias de modulación específicas de HCC, específicas de cáncer de mama, y elegidas aleatoriamente separadas en diferentes SFq. La aplicación de algoritmos matemáticos y procesamiento de inteligencia artificial identifica patrones de HRV para cada SFq diferente para cada individuo que se diagnostica por HCC, cáncer de mama, y control sano.

La identificación de patrones de HRV con la aplicación de algoritmos matemáticos y procesamiento de inteligencia artificial resultantes de la exposición a frecuencias moduladas en controles sanos y pacientes con cáncer (HCC o cáncer de Mama) demostró diferencias en los patrones de HRV que podrían ser usados en la identificación del diagnóstico del paciente.

Usando un grupo base de conocimiento previamente seleccionado constituido por 10 pacientes con HCC comprobado por biopsia y 10 controles sanos masculinos, el procesamiento inteligente artificial analizó el período de no exposición de línea base de 10 minutos en combinación de 582 frecuencias moduladas con el fin de identificar patrones de HRV específicos usados en el diagnóstico de un paciente.

Fue probado un grupo de validación de 40 individuos masculinos. El diagnóstico fue identificado correctamente en 37 individuos. Hubo 2 controles sanos etiquetados como pacientes con HCC y un paciente con HCC etiquetado como individuo sano. El algoritmo de procesamiento inteligente artificial también indicó frecuencias moduladas relevantes o SFq usadas en la discriminación correcta entre HCC y controles sanos.

Usando un grupo base de conocimiento previamente seleccionado constituido por 10 pacientes con cáncer de mama comprobado por biopsia y 10 controles femeninos sanos, el procesamiento inteligente artificial analizó el período de no exposición de línea base de 10 minutos en combinación de 582 frecuencias moduladas con el fin de identificar patrones de HRV específicos usados en el diagnóstico de un paciente.

Fue probado un grupo de validación de 27 individuos femeninas. El diagnóstico fue identificado correctamente en 17 de 18 pacientes con cáncer de mama. El algoritmo de procesamiento inteligente artificial también indicó frecuencias moduladas relevantes o SFq usadas en la discriminación correcta entre HCC y controles sanos.

La identificación de patrones de HRV específicos para frecuencias moduladas observadas predominantemente en HCC que difieren significativamente de los controles sanos se seleccionan para usarse en los programas de tratamiento de pacientes con HCC como SFq. El mismo razonamiento se aplica para pacientes con cáncer de mama y posiblemente con otras condiciones saludables.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionar la identificación y caracterización de nuevos métodos que permiten el diagnóstico de carcinoma hepatocelular y cáncer de mama de una manera ciega con base solamente en la identificación de patrones de HRV durante la exposición a 27.12 MHz de amplitud de EMF de RF modulada en frecuencias específicas del tumor. Estos hallazgos pueden tener amplias implicaciones clínicas para el diagnóstico del cáncer.
- 10 La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. US 2010/0042168 enumeró las frecuencias conocidas desde la fecha de presentación del 25 de septiembre de 2009 mientras que la Patente de los Estados Unidos No. 8,977,365 agregó aquellas frecuencias conocidas desde su fecha de presentación del 22 de agosto de 2012. Desde esas presentaciones, frecuencias de AM adicionales se han determinado mediante un procedimiento de biorretroalimentación que involucra observaciones muy sustanciales y se ha determinado que
- 15 las mediciones de respuestas fisiológicas (en ciertas frecuencias de AM bien definidas) por sujetos expuestos a excitación de emisión electromagnética de baja energía son eficaces en la caracterización, diagnóstico, tratamiento, y descubrimiento de frecuencia del tipo de cáncer o tumor que porta un sujeto que va a ser tratado. Con base en tales valores de frecuencia de modulación de amplitud múltiples se ha descubierto sorprendentemente que existe una relación entre valores secuenciales o grupos secuenciales de valores dentro
- 20 del rango de valores de frecuencia.

Dado que las SFq están correlacionadas linealmente con una serie de números que constituyen un superconjunto de la serie de números primos, la construcción de series de denominadores comunes que caractericen todas las SFq que han sido previamente patentadas y determinadas mediante un procedimiento de biorretroalimentación que involucra observaciones muy sustanciales y mediciones de respuestas fisiológicas

25 (en ciertas frecuencias de AM bien definidas) por sujetos expuestos a excitación de emisión electromagnética de baja energía en cualquier condición de salud de un paciente ahora están siendo determinadas mediante un nuevo modelo matemático que se describe a continuación como un aspecto importante de la invención con el fin de realizar diagnósticos y tratamiento precisos de sujetos mamíferos de sangre caliente.

30 SFq se puede organizar en siete familias infinitas de elementos congruentes (mod 7), usando $n = 7x + i$, donde $x = 1, 2, \dots$ es un número natural e $i = 0, 1, 2, \dots, 6$ es el índice familiar o resto. Asignar n en bloques b de $i \times k = 42$ posiciones, donde $k = 1, 2, \dots, 6$ define la posición de n en la familia i en el bloque respectivo resultando, por construcción, $x = 6b + k$ donde obtenga una representación conveniente de los números naturales: $n = 42b + 7k + i = 42b + \theta$.

35 No es difícil comprobar que todos los números primos (P_n) excepto 2 y 3 pertenecen a las dos siguientes relaciones AP $r = 6$: $x = 0, 1, \dots$: $AP_1 = 6x + 5$, $AP_2 = 6x + 7$ Evidentemente, estos dos AP también contienen números compuestos (C_n). Este superconjunto de números naturales representa candidatos de primos (C_p). Considerando la representación de los números naturales en términos de b , k e i , se obtiene C_p dado por el superconjunto de números naturales de tal manera que $i + k = 5$ o 7 u 11 , $n \geq 5$. Dado que cada familia de números naturales está atravesada por dos AP, tales como $n = 42b + 7k + i = 42b + \theta$, bajo las restricciones de

40 i y k , se obtienen dos valores de k y θ por familia ($i = 1, 2, \dots, 6$).

C_p se puede organizar en subdivisiones. Restringiendo a números naturales tales como $i \neq 0$ e $i + k = 5$ o 7 u 11 , se obtienen 6 ecuaciones lineales denominadas familias de números naturales $n = 7x + i$, relación AP $r = 7$, cruzada por 2 relación AP $r = 6$ Como resultado, hay 12 grupos de C_p $n = 42b + 7k + i = 42b + \theta$, lo cual es equivalente a 6 familias por transformación $x = 6b + k$. Las familias C_p son la base para la construcción de

45 denominadores comunes para SFq,

Las series construidas de denominadores comunes para SFq se pueden probar y validar en sujetos y pacientes mamíferos de sangre caliente mediante la exposición de única, una serie o combinación de señales portadoras de radiofrecuencia de alta frecuencia específica predeterminadas por el nuevo modelo matemático descrito anteriormente como un aspecto importante de la invención. Los resultados de validación denominados valores

50 de variación representativos de Hdp y la SFq correlacionada obtenida por la solución integrada de la invención proporcionan un refinamiento y ajuste permanente de los modelos lineales, con base en métodos de inteligencia artificial empleados para el reconocimiento de patrones descritos anteriormente. La metodología descrita anteriormente proporciona la identificación y generación de series infinitas de SFq correlacionadas con una condición de salud de un sujeto mamífero de sangre caliente.

55 Ejemplo 8

Fue evaluado prospectivamente un total de 81 pacientes en tres grupos separados de pacientes y controles sanos: 1) El grupo de descubrimiento consistió en 6 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, 6 pacientes con cáncer de mama avanzado, y 6 controles sanos; 2) El grupo de validación consistió en 25

pacientes con un diagnóstico de cáncer (14 pacientes mujeres con cáncer de mama avanzado y 11 pacientes masculinos con HCC avanzado) y 31 controles sanos (18 mujeres y 13 hombres); 3) 6 pacientes (5 hombres y una mujer) con carcinoma hepatocelular potencialmente resecable. Todos los individuos fueron expuestos una vez a cada una de las 194 frecuencias específicas de tumores (específicas de HCC y específicas de cáncer de mama) y 194 frecuencias elegidas aleatoriamente reportadas previamente, cada una de las cuales fue emitida durante 3 s.

Los valores numéricos de la variabilidad de frecuencia cardíaca, presión arterial, sensibilidad de barorreceptores y presión arterial fueron medidos mediante fotopletimografía digital y ECG. El registro hemodinámico fue realizado con el paciente en posición supina antes y durante la exposición a EMF de RF de AM.

El análisis de datos comenzó con el grupo de descubrimiento para la creación de algoritmos matemáticos específicos para pacientes con carcinoma hepatocelular, pacientes con cáncer de mama, y controles sanos. Los datos desde el grupo de validación fueron analizados de una manera ciega con el fin de validar los algoritmos.

En el grupo de descubrimiento, se observó un patrón de respuesta hemodinámica similar a la exposición de EMF de RF de AM en 6 (100.0%) de 6 pacientes con HCC, que solo ocurrió durante la exposición a frecuencias de modulación específicas de HCC. En pacientes con cáncer de mama, se identificó un patrón de respuesta hemodinámica similar en 5 (83.3%) de 6 casos, durante la exposición a frecuencias de modulación específicas del cáncer de Mama. No se observó una respuesta hemodinámica específica del tumor en controles sanos o durante la exposición a frecuencias elegidas aleatoriamente. En el grupo de validación fue identificado un patrón de respuesta hemodinámica específico del tumor en 22 (88.0%) de 25 pacientes.

El análisis post-Hoc preplanificado demostró que el fenómeno podría explicarse por la oscilación en el intervalo entre latidos del corazón consecutivos así como por las oscilaciones entre frecuencias cardíacas instantáneas consecutivas conocidas como variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV), una variación descrita tanto de frecuencia cardíaca instantánea como de intervalos RR (RRI). Las variaciones en la frecuencia cardíaca se pueden estudiar mediante medidas en dominio de tiempo en unas mediciones de RRI consecutivas continuas. Las fluctuaciones de RRI tienen un comportamiento no lineal complejo. Para el análisis de intervalos R-R muy cortos, a menudo se usan y validan los gráficos de Poincaré, pero requieren precisión en la recolección de datos (sincronización de datos).

Ejemplo 9

Se realizaron dos estudios clínicos prospectivos exponiendo a pacientes con cáncer como modalidad de tratamiento único a EMF de RF de AM seleccionado por el sustituto biológico de HRV: un estudio de viabilidad con 28 pacientes con diversos tipos de tumores y un estudio de fase I/II en 41 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (HCC). Dos de los siete pacientes con cáncer de mama metastásico y un paciente con cáncer de tiroides metastásico recurrente tuvieron respuestas importantes duraderas en el estudio de viabilidad. Fue observada una respuesta objetiva en cuatro (9.8%) pacientes con HCC. Un paciente tuvo una respuesta casi completa que duró más de 5 años y 7 pacientes tuvieron un control de enfermedad durante 2 años de observación. Ningún paciente experimentó ninguna toxicidad limitante incluso después de más de 7 años de tratamiento.

Los experimentos *in vitro* que usaron modulación de frecuencia identificada por el sustituto biológico de HRV en pacientes con cáncer bloquearon el crecimiento de células cancerosas de mama y células de HCC en una modulación de frecuencia específica del cáncer. La microscopía de barrido láser confocal reveló una alteración pronunciada del huso mitótico. Fueron identificadas alteraciones en la expresión génica en moduladores clave del brazo de señalización IP3/DAG de la vía PI3K y proteínas de unión a calcio mediante análisis de RNA-seq y Micro-RNA. Las alteraciones en el flujo de calcio a través de microtúbulos fueron identificadas mediante un análisis de indicador de calcio. Algunos efectos antitumorales pueden ser dependientes de calcio.

Con el fin de demostrar si los efectos biológicos en humanos son dependientes de la frecuencia portadora o de la señal de modulación de amplitud (véase figura 13), se realizó un estudio prospectivo en 14 individuos (7 controles sanos y 7 HCC) expuestos a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) en 5 periodos alternos de exposición en dos días consecutivos. Los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de diagnóstico del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Fue capaz de demostrar que el cuerpo humano produce una respuesta de estrés autonómico reproducible a la exposición de modulación de amplitud de frecuencia específica de HCC de una frecuencia portadora de 27.12 MHz significativamente más pronunciada en los pacientes con HCC (prueba de Tukey-HSD, $p < 0.05$) (figura 29). La identificación de

patrón de respuesta fue capaz de diferenciar entre individuos sanos y grupos de pacientes con HCC (figura 28). La respuesta hemodinámica a modulación de amplitud de frecuencia fue inmediata, soportando la idea de un sistema de desmodulación de señales eléctricas intracelulares de frecuencia específica que da como resultado alteraciones biológicas específicas de tejido (por ejemplo efecto antitumoral) y el diagnóstico del paciente de una manera no invasiva y no tóxica. Se planteó la hipótesis de que el mecanismo a nivel celular de acción de estos campos involucra la conducción iónica a lo largo de microtúbulos y posiblemente filamentos de actina de manera consistente con simulaciones computacionales anteriores.

Las figuras 21-33 muestran diferencias significativas en $Sd2/Sd1$ (hemieje de gráfico de Poincaré) entre los períodos de exposición a frecuencia portadora (B1, B2 y B3) y frecuencia portadora modulada en períodos de exposición a modulación de amplitud de frecuencia específica de HCC (E1 y E2) durante el transcurso de múltiples días.

Ejemplo 10

Se realizó un estudio en un paciente con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado con hepatitis B. Una masa tumoral progresiva estaba presente en el lóbulo derecho del hígado con > 20 cm en tamaño de masa tumoral. La patología confirmó HCC pobremente diferenciado con invasión portal. El marcador tumoral Alfafetoproteína (AFP) fue medido por primera vez en 3,883 (figura 54A). El paciente inició en sorafenib 800 mg/día, y subsecuentemente se redujo a 400 mg/día. La medición subsecuente de AFP incluyó valores de 17,000 y 60,5000 (figura 54A). El paciente fue expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) en 2 períodos alternos de exposición durante dos días consecutivos (figura 18A). Los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de diagnóstico/tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Siguiendo el protocolo de exposición, el nivel de AFP del paciente fue reducido a 1,080 (figura 54A) y escaneo por CT reveló una respuesta clínica completa (figura 54B).

Ejemplo 11

Se realizó un estudio en un hombre caucásico de 71 años con tromboembolismo pulmonar y virus de hepatitis B crónica. El escaneo por CT abdominal inicial reveló una gran masa tumoral en el lóbulo hepático derecho con dimensiones de 18.7 cm $\times$ 14.2 cm $\times$ 14.5 cm con invasión tumoral de la vena cava inferior (figura 55A y figura 55B). Los resultados de sangre revelaron bilirrubina total de 1.12 mg/dL; proteína total INR 1.31; y creatinina de 0.8 mg/dL. Luego el paciente fue sometido a hepatectomía derecha extendida paliativa con márgenes de resección positivos. La invasión tumoral de la vena cava inferior y vena porta derecha y un carcinoma hepatocelular pobremente diferenciado fue confirmada por la patología (figuras 55C-55D). El escaneo por CT subsecuente reveló nódulos pulmonares metastásicos bilaterales (figura 55E), y una MRI abdominal mostró una masa tumoral progresiva en Seg II/III con 5.7 cm $\times$ 4.5 cm $\times$ 6.8 cm y Seg IVA con 1.5 cm asociada con múltiples lesiones metastásicas subfrénicas y peritoneales con un promedio de 3.0 cm en tamaño (figura 56). El paciente luego inició en la terapia anticancerígena de sorafenib 800 mg/día, y la dosis fue reducida a 400 mg/día debido al síndrome de manos y pies. El paciente mantuvo un uso irregular de sorafenib 400 mg/día. Fue ordenado de nuevo un análisis de sangre y reveló bilirrubina total de 0.98 mg/dL; proteína total 1.27; y creatinina de 0.84. Los valores iniciales de AFP revelaron 38,834 (nl < 7.0) al inicio de la terapia con sorafenib, y 60,500 después de 2 meses de terapia con sorafenib. El paciente fue expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz, seguida de una exposición secuencial de 3 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) durante 1 período de exposición durante un día (figura 18D). Los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de diagnóstico/tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Siguiendo el protocolo de exposición, el nivel de AFP del paciente fue reducido a 1,008 y el escaneo por CT reveló una respuesta clínica significativa como se muestra en la figura 57A la cavitación de la metástasis pulmonar y en la figura 57 B la desaparición de la masa tumoral hepática y el implante peritoneal residual después del protocolo de exposición.

Ejemplo 12

Se realizó un estudio en un hombre caucásico de 60 años diagnosticado con el virus de hepatitis C crónica que subsecuentemente fue tratado por hepatitis C con terapia con interferón y tuvo una respuesta virológica completa. La ecografía abdominal de seguimiento reveló cirrosis hepática e hipertensión portal. El escaneo por CT abdominal de seguimiento reveló un único nódulo hepático derecho con dimensiones de 4.5 cm $\times$ 4.22 cm

× 4.35 cm. El escaneo por CT abdominal de seguimiento confirmó un nódulo de 4.9 cm en SEG VIII y un nódulo de 0.7 cm en Seg VIII y un nódulo de 1.4 cm en SEG VII. La MRI hepática confirmó los mismos nódulos hepáticos consistentes con carcinoma hepatocelular. Luego el paciente recibió quimioembolización transarterial (TACE). Seis meses después, el paciente recibió radioablación en Seg VIII. Subsecuentemente el paciente recibió radioablación en Segs II, IV, VI, VII y VIII. En el seguimiento, el nódulo de MRI hepático en Seg VIII reveló progresión e invasión de la vena porta (figura 58). Los resultados de sangre revelaron bilirrubina total de 1.66 mg/dL; proteína total INR 1.1; y creatinina de 1.1 mg/dl. El paciente luego se sometió a una resección tentativa del lóbulo hepático derecho sin éxito. CT y MRI abdominal revelaron enfermedad progresiva en Seg VIII cuando se compara con el escaneo de MRI hepático previo del paciente. El paciente luego presentó trombosis tumoral de la vena porta y nuevos nódulos en el lóbulo hepático izquierdo (figura 59). El paciente luego inició en la terapia anticancerígena Nexavar a 800 mg/día. Fue ordenado de nuevo un análisis de sangre y reveló bilirrubina total de 0.9 mg/dL; proteína total INR 1.03; y creatinina de 0.95 mg/dL. El paciente fue expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz ± 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) durante 2 períodos de exposición durante dos días consecutivos. Los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de diagnóstico/tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Siguiendo el protocolo de exposición, el escaneo por CT del paciente reveló una respuesta clínica completa como se muestra en la figura 60A la desaparición de la masa tumoral después de dos semanas después del protocolo de exposición y en la figura 60B la desaparición de la masa tumoral después de cuatro semanas después del protocolo de exposición.

Ejemplo 13

Se realizó un estudio en un hombre caucásico de 75 años diagnosticado con cirrosis alcohólica. La ecografía abdominal reveló nuevos nódulos en el lóbulo hepático derecho. La MRI abdominal reveló múltiples nódulos hepáticos en Seg VIII/V con dimensiones de 2.3 y 1.6 cm, junto con nódulos displásicos. Luego el paciente recibió quimioembolización transarterial (TACE) y comenzó una terapia anticancerígena de Nexavar a 200 mg/día con pobre tolerabilidad. La MRI de columna total reveló lesiones metastásicas en T₆, T₁₁, T₉, T₁₂, junto con L₃, L₄ y L₅. El paciente fue sometido a radiación de haz externo para el tratamiento de lesiones óseas. Los resultados de sangre revelaron bilirrubina total de 1.75 mg/dL; proteína total INR 1.2; y una creatinina de 0.97 mg/dl y una AFP de 257.6. El paciente fue expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz ± 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) durante 2 períodos de exposición durante dos días consecutivos. Los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de diagnóstico/tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Doce días después del protocolo de exposición, el escaneo por CT del paciente reveló una respuesta clínica casi completa con reducción de tumor como se muestra en la figura 61.

Ejemplo 14

Fue realizado un estudio en veinte pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular. Los pacientes fueron expuestos a una frecuencia portadora de 27.12 MHz ± 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos o 3 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) durante 2 períodos consecutivos de exposición durante un día. Después del primer período de exposición, los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de tratamiento de los pacientes usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Después del protocolo de exposición inicial, los pacientes fueron expuestos a un protocolo de exposición subsecuente, en donde el protocolo de exposición subsecuente comprendía solo las frecuencias de amplitud modulada desde el protocolo de exposición inicial que fueron determinadas que alteraban la variabilidad de frecuencia cardíaca, como se ilustra en la figura 18D. El escaneo por CT de los pacientes reveló una respuesta clínica completa con la desaparición de masa tumoral. Como tal, al exponer el mismo rango de frecuencias de amplitud modulada a diversos pacientes con el mismo diagnóstico (por ejemplo carcinoma hepatocelular), se es capaz de identificar las frecuencias "activas" de los pacientes (es decir aquellas frecuencias de amplitud modulada que dan como resultado una alteración en la variabilidad de frecuencia cardíaca) y de este como capaz de construir un protocolo de tratamiento individualizado adaptado al paciente.

Ejemplo 15

Se realizó un estudio en un paciente diagnosticado con carcinoma hepatocelular. El paciente estuvo expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos o 3 segundos que oscila desde 400 Hz y 20 kHz) durante 2 periodos consecutivos de exposición durante un día. Después del primer período de exposición, los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Después del protocolo de exposición inicial, el paciente fue expuesto a un protocolo de exposición subsecuente, en donde el protocolo de exposición subsecuente comprendía la frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos o 3 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz), como se ilustra en la figura 18D. El escaneo por CT del paciente reveló una respuesta clínica completa con la desaparición de masa tumoral. Como tal, al exponer el mismo rango de frecuencias de amplitud modulada a diversos pacientes con el mismo diagnóstico (por ejemplo carcinoma hepatocelular), se es capaz de construir un protocolo de tratamiento individualizado adaptado al paciente.

Ejemplo 16

Se realizó un estudio en un paciente diagnosticado con carcinoma hepatocelular. El paciente estuvo expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada (exposición secuencial de 10 segundos o 3 segundos que oscila desde 400 Hz a 20 kHz) durante 2 periodos consecutivos de exposición durante un día. Después del primer período de exposición, los parámetros hemodinámicos fueron registrados usando un monitor hemodinámico no invasivo y de alta precisión (monitor Task Force, CNSystem) sincronizado con el generador de radiofrecuencia de modulación de frecuencia (véanse figuras 14-16). El análisis de datos de HRV en tiempo real por período de exposición fue realizado usando un proceso informático de Inteligencia Artificial. Además, fueron identificadas respuestas de modulación de frecuencia única por paciente y usadas para la identificación de tratamiento del paciente usando algoritmos de Máquina de Vectores de Soporte. Después del protocolo de exposición inicial, el paciente fue expuesto a un protocolo de exposición subsecuente, en donde el protocolo de exposición subsecuente comprendía solo las frecuencias de amplitud modulada desde el protocolo de exposición inicial que fue determinadas que no alteraban la variabilidad de frecuencia cardíaca, como se ilustra en la figura 18D. El escaneo por CT del paciente reveló una respuesta clínica completa con la desaparición de masa tumoral.

Ejemplo 17

Se realizó un estudio en 72 pacientes. Los pacientes fueron expuestos a un dispositivo que emitía una señal de RF de 27.12 MHz, de amplitud modulada con frecuencias específicas de cáncer que oscilan desde 0.2 a 23,000 Hz con alta precisión. El dispositivo está conectado a un acoplador similar a cuchara que se coloca en la boca del paciente durante el tratamiento. A los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado HCC y opciones terapéuticas limitadas se les ofreció tratamiento con una combinación de frecuencias específicas de HCC.

34 pacientes con HCC avanzado y 38 controles sanos recibieron uno o dos (ya sea simultáneamente o después de un período de descanso de 10 minutos) protocolos de exposición de 35 o 10 minutos de acuerdo con las realizaciones divulgadas en las figuras 18A, 18C, 18D, y figuras 67A-B. Cada paciente fue expuesto a una frecuencia portadora de 27.12 MHz $\pm$ 194 frecuencias de amplitud modulada o una serie de frecuencias electromagnéticas que se producen cada 3 Hz o 10 Hz en un rango desde 0.01 Hz a 20 KHz, en un rango desde 10 Hz a 1,000 Hz, o en un rango desde 10 Hz a 2,000 Hz (10 segundos por frecuencia o 3 segundos por frecuencia de exposición secuencial que oscila desde 50 Hz a 20 kHz). El sistema puede determinar un conjunto de frecuencias que alteraron o no alteraron un parámetro hemodinámico durante el primer período de exposición y proporcionó un atributo de frecuencia al conjunto de frecuencias que alteraron o no alteraron un parámetro hemodinámico. Como se representa en la figura 73, el atributo de frecuencia es un sistema de codificación de barras como se representa en la figura 71. A cada frecuencia se le da un atributo de frecuencia ya sea de código 0, código -1, código 1, código 2 de acuerdo con si una frecuencia específica produjo o no un cambio en un parámetro hemodinámico (por ejemplo variabilidad de frecuencia cardíaca). Como se ilustra en la figura 74, el sistema tiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 84.2%, y una precisión de 91.6% en el diagnóstico de los 72 pacientes estudiados.

Ejemplo 18

Como se representa en las figuras 63A-D, los datos de energía reflejados de 58 individuos (27 pacientes con carcinoma hepatocelular) demostraron un patrón diferente entre pacientes con carcinoma hepatocelular y controles sanos (prueba bilateral de Mann-Whitney, $p = 1.9E-101$). Los valores de energía reflejada fueron 1051.5 V (CI de 95%: 1050.1 – 1052.89) y 1008.53 V (CI de 95%: 1007.44 – 1009.61), respectivamente en controles sanos y carcinoma hepatocelular. Este análisis puede soportar el concepto de que los pacientes con

HCC absorben una energía significativamente alta durante la exposición a campos electromagnéticos modulados en frecuencias específicas de HCC en comparación con los controles sanos.

Ejemplo 19

Las fluctuaciones temporales en la frecuencia cardíaca exhiben una marcada sincronía y pueden reflejar cambios en la regulación autónoma cardíaca. Con el fin de analizar los patrones hemodinámicos de la variabilidad de frecuencia cardíaca, fueron creados y validados una serie de algoritmos para el análisis instantáneo de variabilidad con base en la siguiente frecuencia cardíaca (figura 80A-B). El estudio de interacción de variables entre RRI, dBP, y SV determinó que RRI tuvo el mayor efecto en la respuesta hemodinámica inducida por la modulación de frecuencia (Eta Cuadrado Parcial = 0.7973; prueba MANOVA $p = 2.54E-06$) (figura 80B).

Una cohorte de 65 pacientes, 20 pacientes con carcinoma hepatocelular, fueron expuestos a una serie de frecuencias electromagnéticas que ocurrían cada 3 Hz en un rango desde 10 Hz a 1,000 Hz, siendo cada exposición a frecuencia durante 3 segundos. Como se ilustra en la figura 81, un número de frecuencias provocaron un cambio en la variabilidad de frecuencia cardíaca, y estas frecuencias fueron correlacionadas con la carga tumoral (figura 67B). Fue observada respuesta/remisión parcial en 2 pacientes (11.7%). Fue observada enfermedad estable en 9 pacientes (52.9%). Fue observada alta en 64.7% en un seguimiento de + 3.5 meses (rango: 0 – 5.3 meses). Fueron analizados 41 cuestionarios de calidad de vida de pacientes con cáncer EORTC-C30 v3.0 con 64% que mostró mejora en el estado de salud global. No fue reportada toxicidad de grado ≥ 2 . Los datos de variabilidad hemodinámica se pueden procesar, y los resultados de variabilidad se pueden categorizar para que sean consistentes con una frecuencia específica del tumor en tiempo real. Además se pueden identificar frecuencias específicas de tumores para cada paciente en un procedimiento continuo dinámico y en tiempo real capaz de determinar valores de variabilidad instantáneos que pueden indicar una nueva frecuencia específica de tumores dentro de cualquier intervalo de frecuencia deseado. Este procedimiento puede identificar cualquier número de frecuencias específicas de tumores de diferentes pacientes con la misma enfermedad con el fin de crear y actualizar frecuencias específicas de tumores que van a ser usadas en el tratamiento de pacientes diagnosticados con cualquier tipo de cáncer. Las frecuencias específicas de tumores de único paciente se pueden identificar además con el fin de soportar un tratamiento dinámico de cáncer en un único paciente.

Después de la exposición de la serie de frecuencias electromagnéticas detalladas anteriormente, se produjo la resección de tumor en dos pacientes (figura 82). El examen histológico de los tumores reveló degeneración hidrópica identificada por hinchamiento celular, pequeñas vesículas intracelulares, ruptura de membrana celular, y núcleo perturbado.

En la descripción detallada anterior, se hace referencia a los dibujos acompañantes, que forman una parte de la misma. En los dibujos, símbolos similares típicamente identifican componentes similares, a menos que el contexto dicte otra cosa.

La presente divulgación no debe limitarse en términos de las realizaciones particulares descritas en esta solicitud, que están previstas como ilustraciones de diversas características. La presente divulgación debe estar limitada solamente por los términos de las reivindicaciones anexas.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en este documento, aquellos que tienen experiencia en la técnica pueden traducir desde el plural al singular y/o desde el singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones singulares/plurales pueden establecerse expresamente en este documento en aras de la claridad.

Se entenderá por aquellos dentro de la técnica que, en general, los términos usados en este documento, y especialmente en las reivindicaciones anexas (por ejemplo, cuerpos de las reivindicaciones anexas) generalmente son previstos como términos "abiertos" (por ejemplo, el término "que incluye" debe interpretarse como "que incluye pero no limitado a", el término "que tiene" debe interpretarse como "que tiene al menos", el término "incluye" debe interpretarse como "incluye pero no se limita a", etcétera). Aunque diversas composiciones, métodos, y dispositivos se describen en términos de "que comprenden" diversos componentes o etapas (interpretado con el significado de "que incluye, pero no se limita a"), las composiciones, métodos, y dispositivos también pueden "consistir esencialmente en" o "consistir en" los diversos componentes y etapas, y tal terminología debe interpretarse como una definición de grupos esencialmente cerrados de miembros. Se entenderá además por aquellos dentro de la técnica que si está previsto un número específico de una citación de reivindicación introducida, tal intención será citada explícitamente en la reivindicación, y en ausencia de tal citación no está presente tal intención.

Por ejemplo, como una ayuda para el entendimiento, las siguientes reivindicaciones anexas pueden contener el uso de las expresiones introductorias "al menos uno" y "uno o más" para introducir citaciones de reivindicaciones. Sin embargo, el uso de tales expresiones no debe interpretarse como que implica que la introducción de una citación de reivindicación por los artículos indefinidos "un" o "uno, una" limita cualquier

reivindicación particular que contenga tal citación de reivindicación introducida a realizaciones que contengan solo una de tal citación, incluso cuando la misma reivindicación incluye las expresiones introductorias "uno o más" o "al menos uno" y artículos indefinidos tales como "un" o "uno, una" (por ejemplo, "un" y/o "uno, una" debe interpretarse con el significado de "al menos uno" o "uno o más"); lo mismo se aplica al uso de artículos definidos usados para introducir citaciones de reivindicaciones.

Además, incluso si se cita explícitamente un número específico de una citación de reivindicación introducida, los expertos en la técnica reconocerán que tal citación debe interpretarse con el significado de al menos el número citado (por ejemplo, la simple citación de "dos citaciones", sin otros modificadores, significa al menos dos citaciones, o dos o más citaciones). Además, en aquellos casos donde se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B, y C, etcétera", en general tal construcción está prevista en el sentido en que alguien que tenga experiencia en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B, y C" incluiría pero no se limitaría a sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B, y C juntos, etcétera). En aquellos casos donde se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B, o C, etcétera", en general tal construcción está prevista en el sentido en que alguien que tenga experiencia en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B, o C" incluiría pero no se limitaría a sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B, y C juntos, etcétera). Se entenderá además por aquellos dentro de la técnica que prácticamente cualquier palabra y/o expresión disyuntiva que presente dos o más términos alternativos, ya sea en la descripción, reivindicaciones, o dibujos, debe entenderse que contempla las posibilidades de incluir uno de los términos, cualquiera de los términos, o ambos términos. Por ejemplo, se entenderá que la expresión "A o B" incluye las posibilidades de "A" o "B" o "A y B".

Además, donde las características de la divulgación se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe de esa manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

Como se entenderá por un experto en la técnica, para todos y cada uno de los propósitos, tales como en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los rangos divulgados en este documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subrangos y combinaciones de subrangos de los mismos. Se puede reconocer fácilmente que cualquier rango enumerado describe suficientemente y permite que se divida el mismo rango en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etcétera iguales. Como ejemplo no limitante, cada rango discutido en este documento se puede dividir fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etcétera. Como también se entenderá por un experto en la técnica todos los lenguajes tales como "hasta", "al menos", y similares incluyen el número citado y se refieren a rangos que pueden dividirse subsecuentemente en subrangos como se discutió anteriormente. Finalmente, como se entenderá por un experto en la técnica, un rango incluye cada miembro individual. De este modo, por ejemplo, un grupo que tiene 1-3 células se refiere a grupos que tienen 1, 2, o 3 células. De manera similar, un grupo que tiene 1-5 células se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4, o 5 células, y así sucesivamente.

El término "aproximadamente", como se usa en este documento, se refiere a variaciones en una cantidad numérica que pueden producirse, por ejemplo, a través de procedimientos de medición o manipulación en el mundo real; a través de error involuntario en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente, o pureza de composiciones o reactivos; y similares. Típicamente, el término "aproximadamente" como se usa en este documento significa mayor o menor que el valor o rango de valores establecido en 1/10 de los valores establecidos, por ejemplo, $\pm 10\%$.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (900) para tratar cáncer de un paciente, que comprende:
 - 5 un sistema de monitorización de parámetros hemodinámicos (902) configurado para detectar, medir, y registrar una pluralidad de primeros valores para cada uno de una pluralidad de parámetros hemodinámicos exhibidos por un paciente durante un período de exposición, en donde el período de exposición comprende un período de tiempo en el cual el paciente está expuesto a una pluralidad de señales de frecuencia electromagnética;
 - un generador de frecuencia alimentado eléctricamente (904) adaptado para generar la una o más señales electromagnéticas durante el período de exposición, en donde la una o más señales electromagnéticas están configuradas para influir en conductividad de microtúbulos; y
 - 10 un sistema de procesamiento (906) configurado para:
 - sincronizar el sistema de monitorización de parámetros hemodinámicos y el generador de frecuencia,
 - autosintonizar una señal portadora para ajustar energía directa suministrada al paciente, e instruir al generador de frecuencia que exponga al paciente a cada una de la pluralidad de señales de frecuencia electromagnética modulando una amplitud de la señal portadora para producir una señal de frecuencia electromagnética
 - 15 deseada, en donde la señal electromagnética de amplitud modulada se selecciona desde dentro de un rango de 10 Hz a 2,000 Hz y la señal electromagnética de amplitud modulada está configurada para influir en una función celular del paciente.
- 20 2. El sistema (900) de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de parámetros hemodinámicos comprende uno o más de intervalo RR, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, presión de pulso, volumen sistólico, gasto cardíaco, y resistencia periférica total.
3. El sistema (900) de la reivindicación 1, en donde el sistema de procesamiento (906) está configurado para ajustar la energía directa de la señal portadora con base en una salida de un algoritmo de aprendizaje automático.
4. El sistema (900) de la reivindicación 1, en donde la función celular es conductividad de microtúbulos.

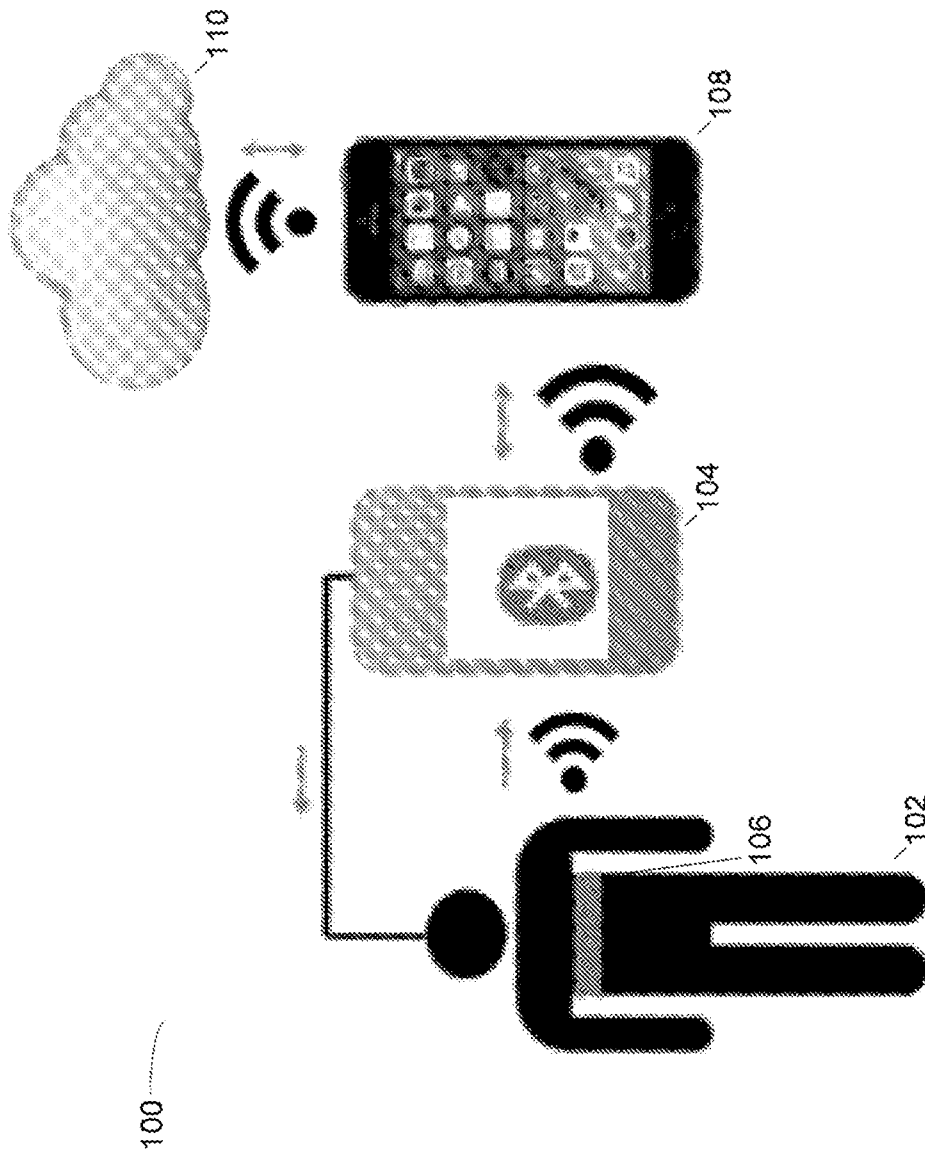


FIG. 1

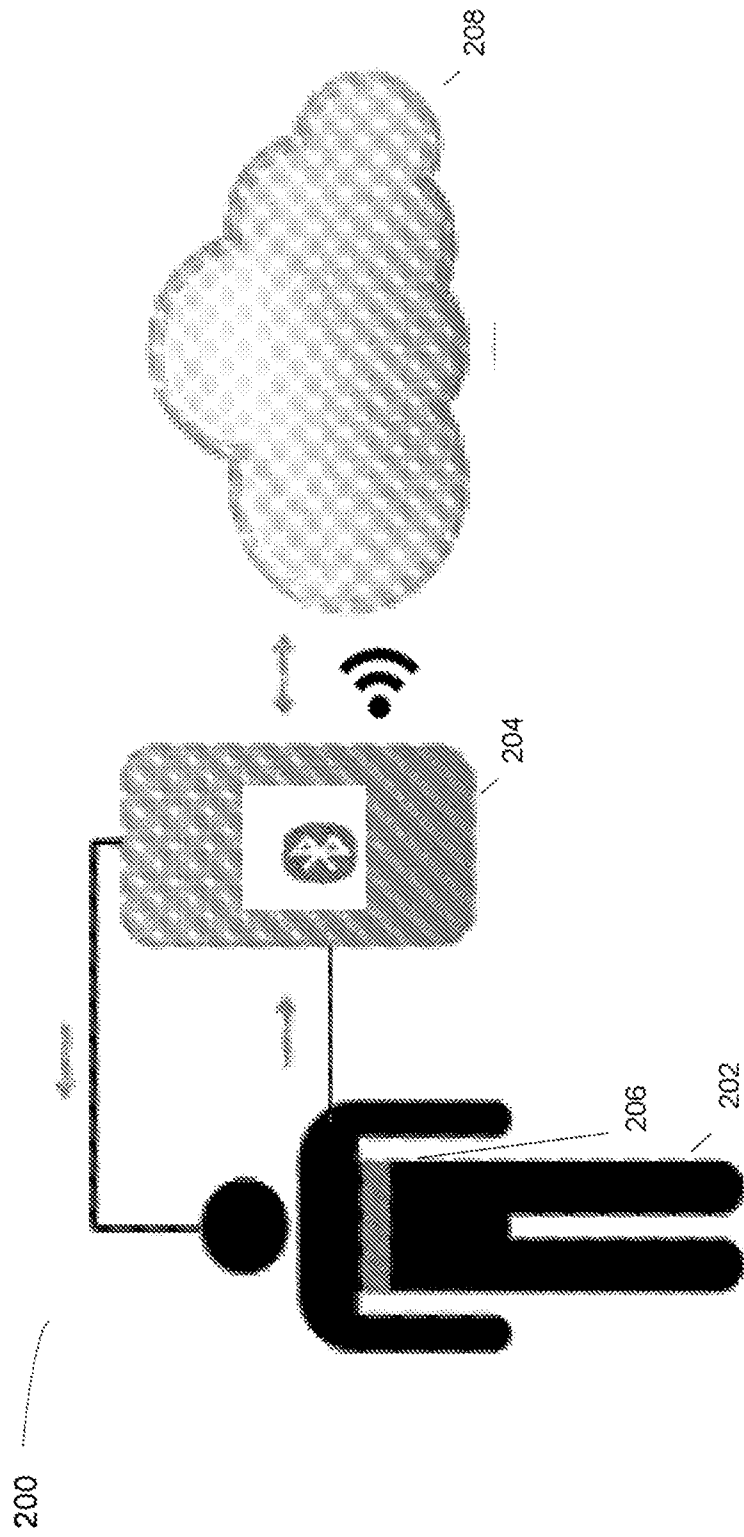
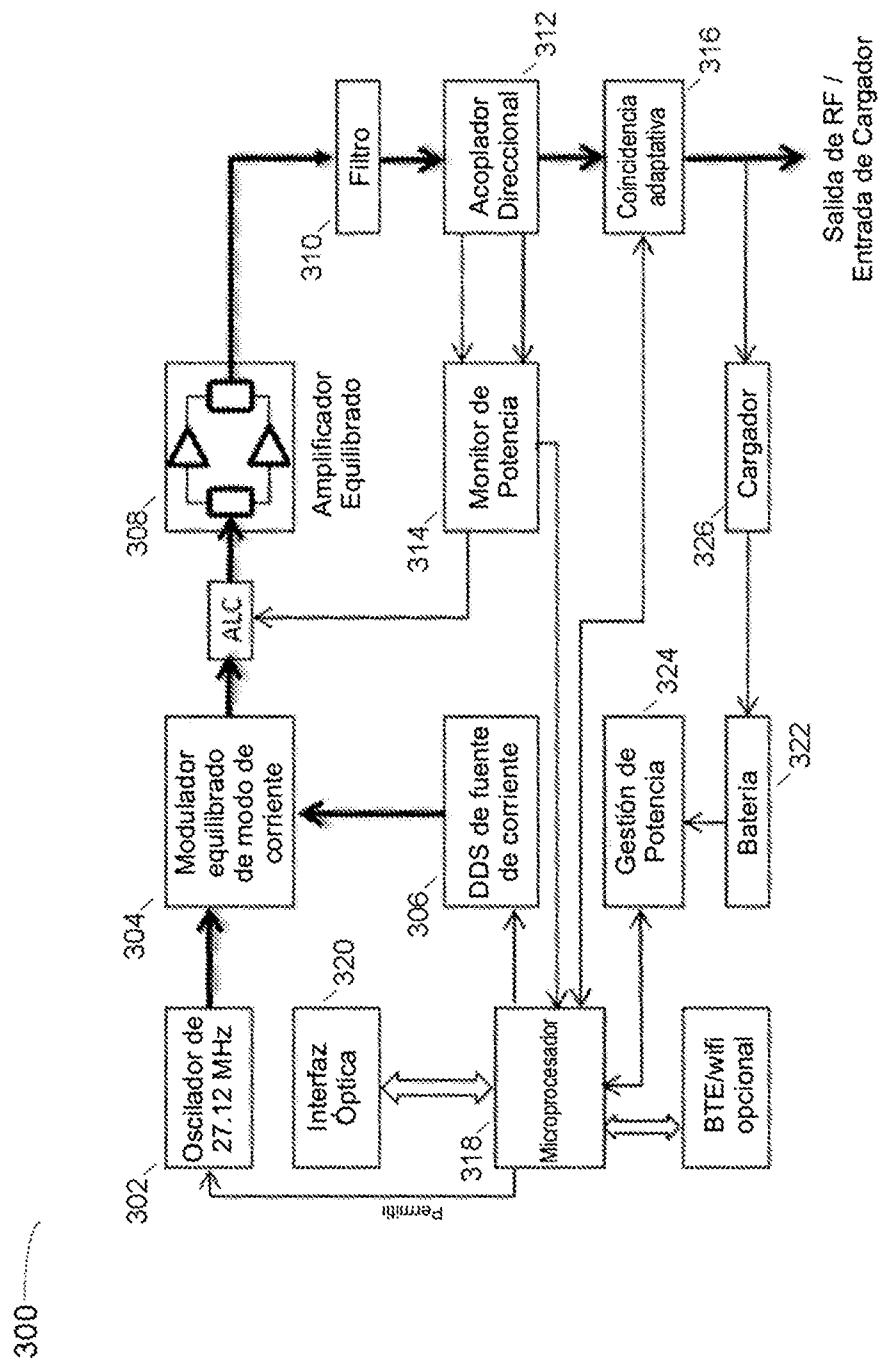
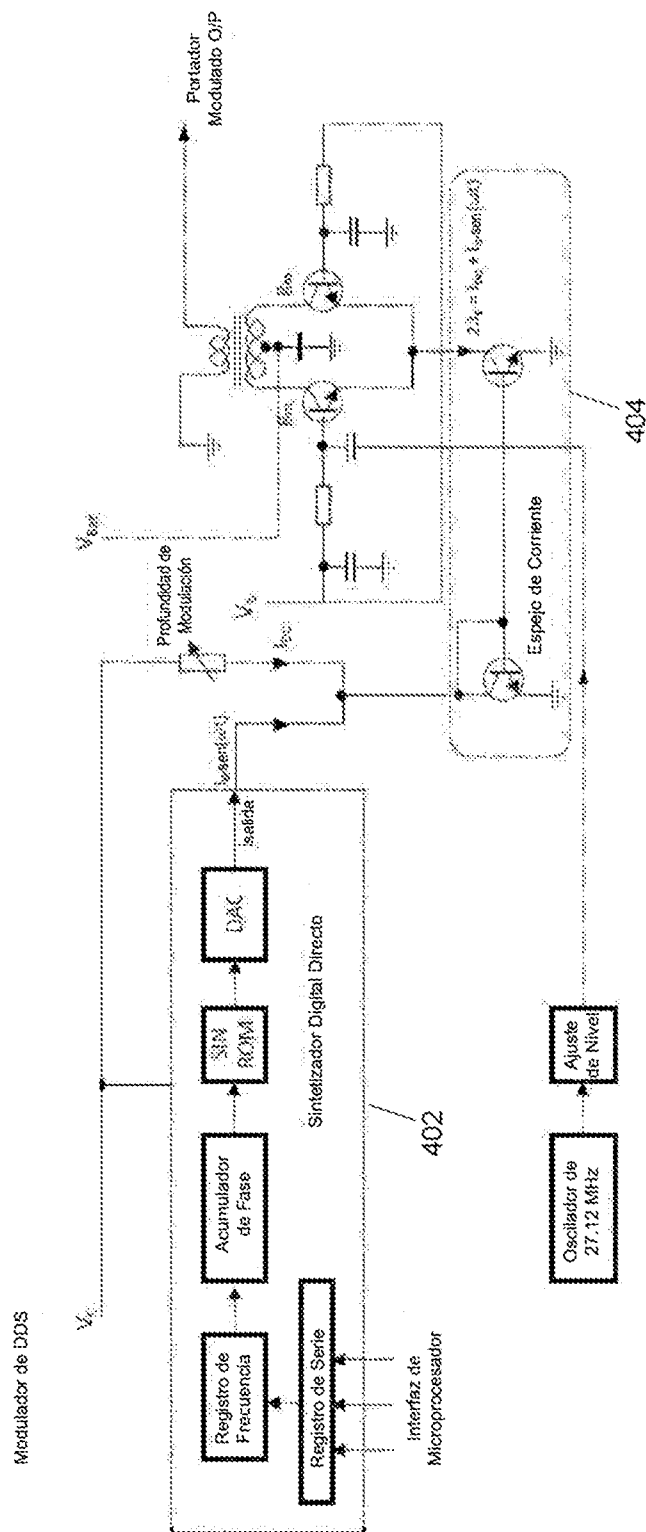


FIG. 2



3
G^{*}
L



ॐ

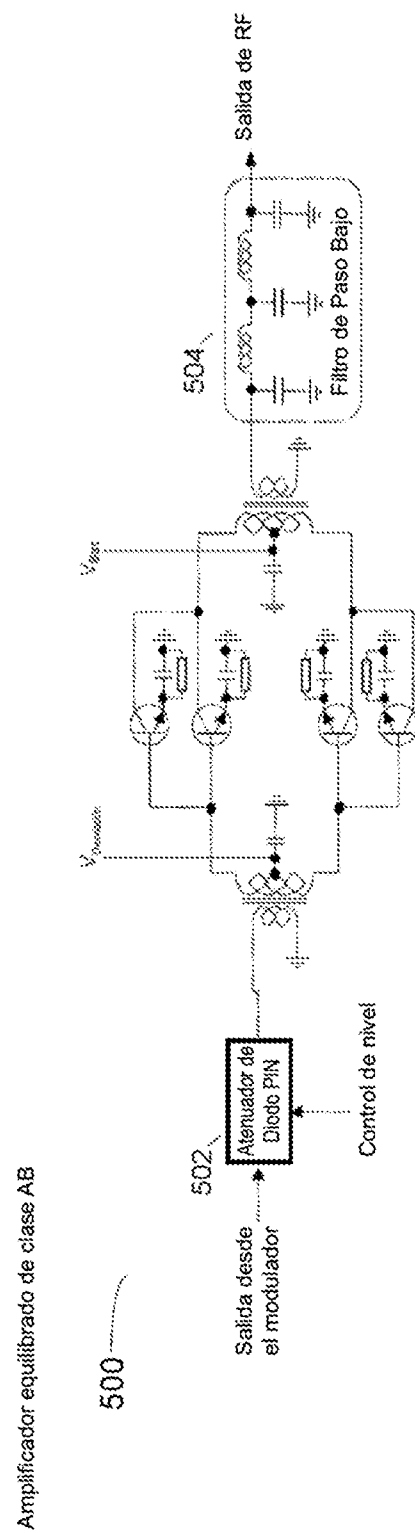


FIG. 5

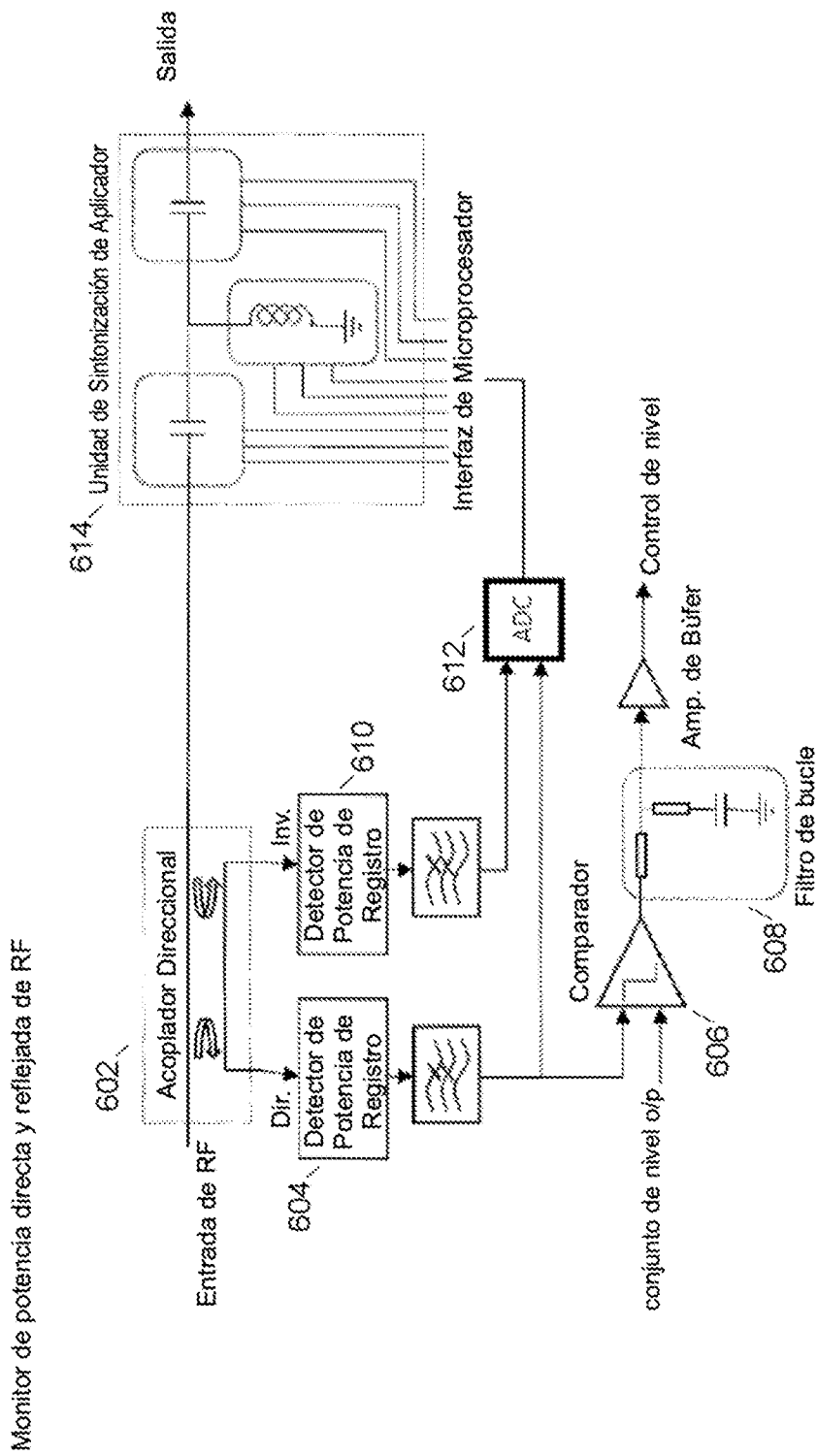


FIG. 6

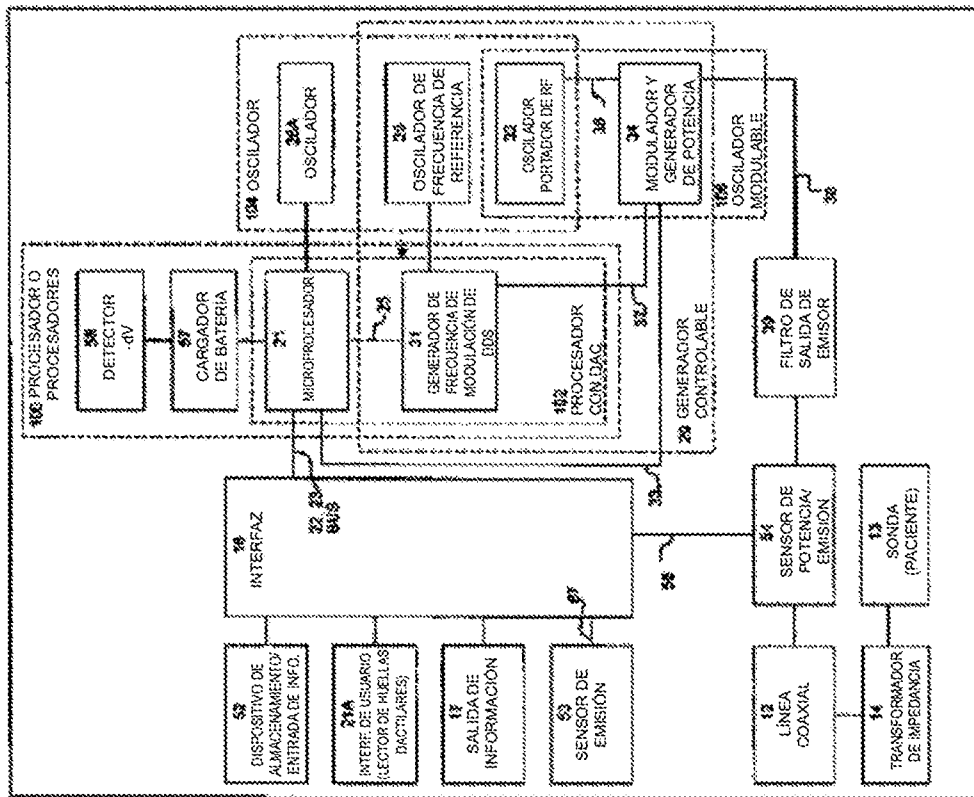


FIG. 7

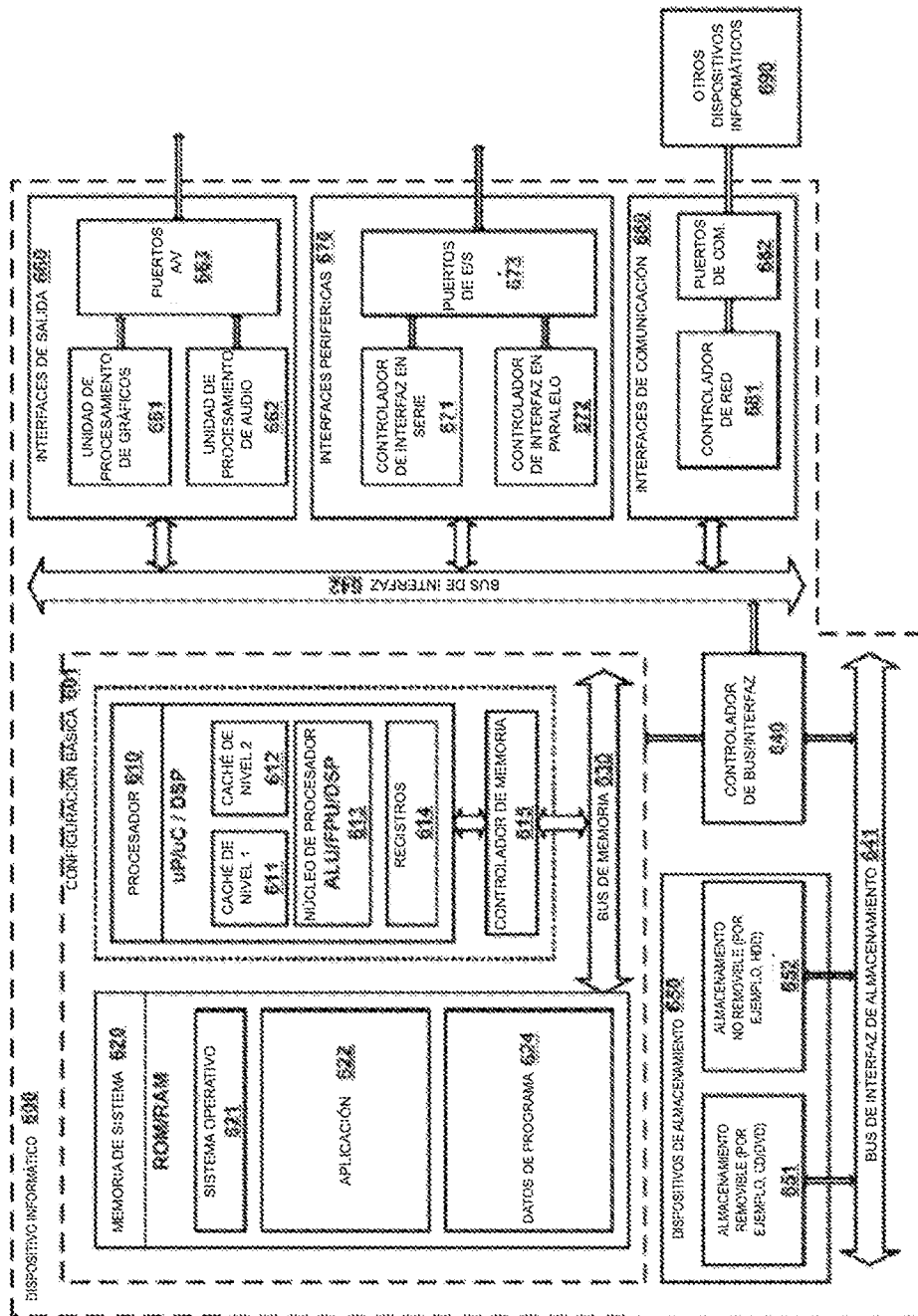


FIG. 8

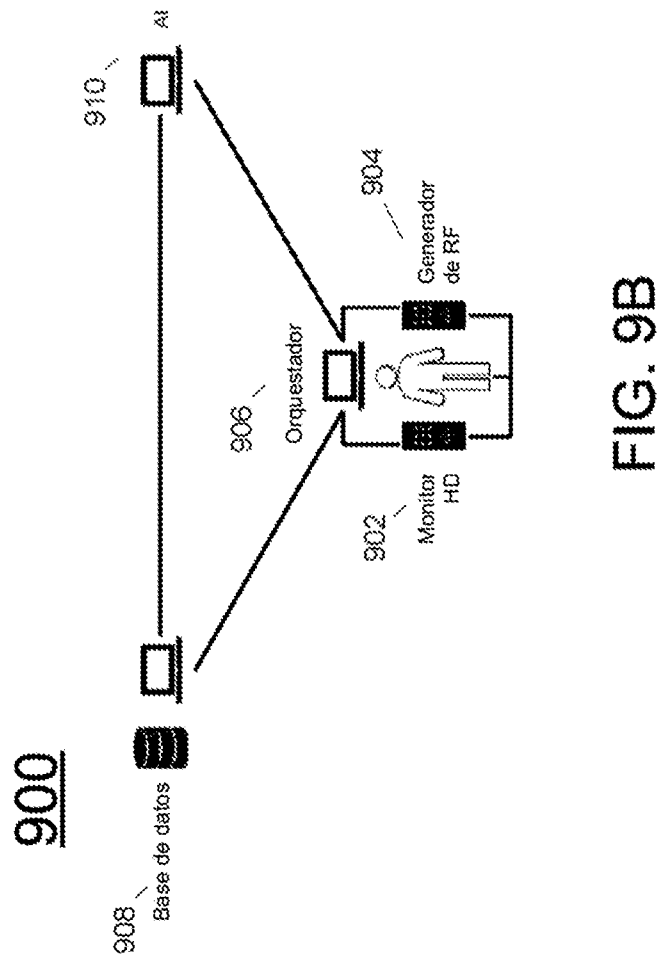


FIG. 9B

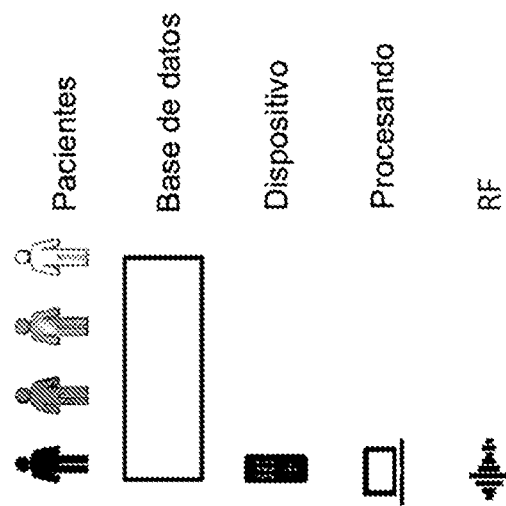


FIG. 9A

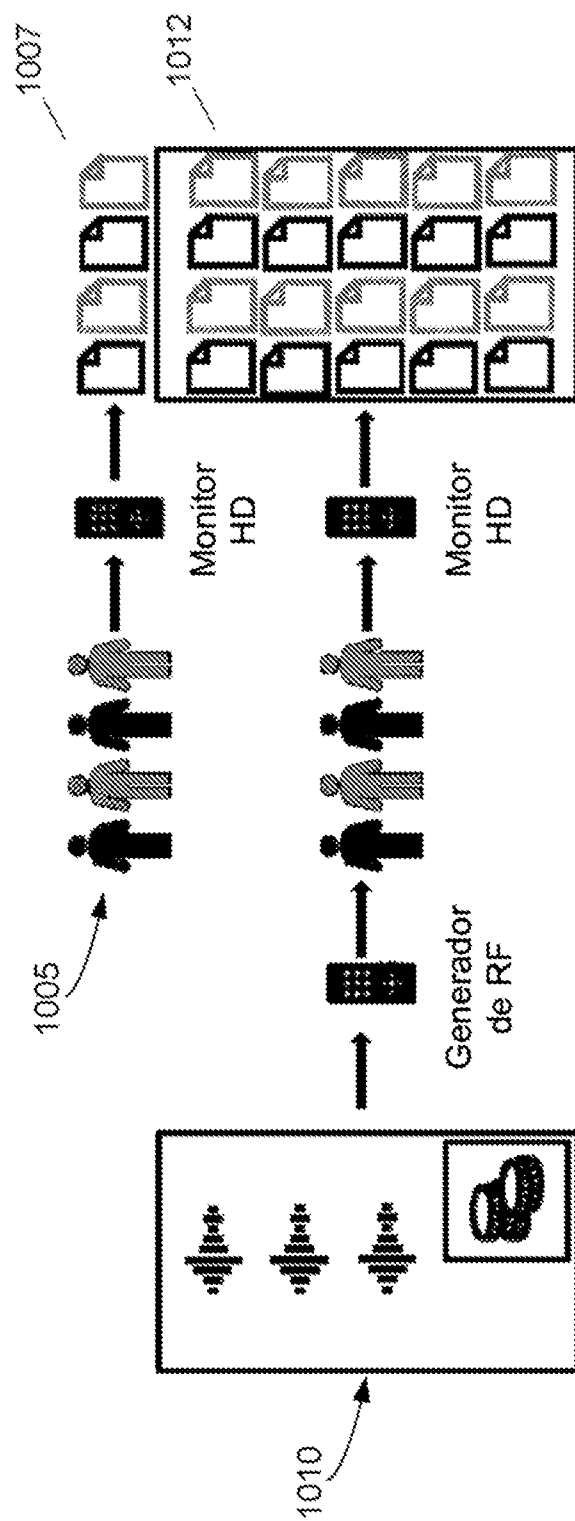


FIG. 10

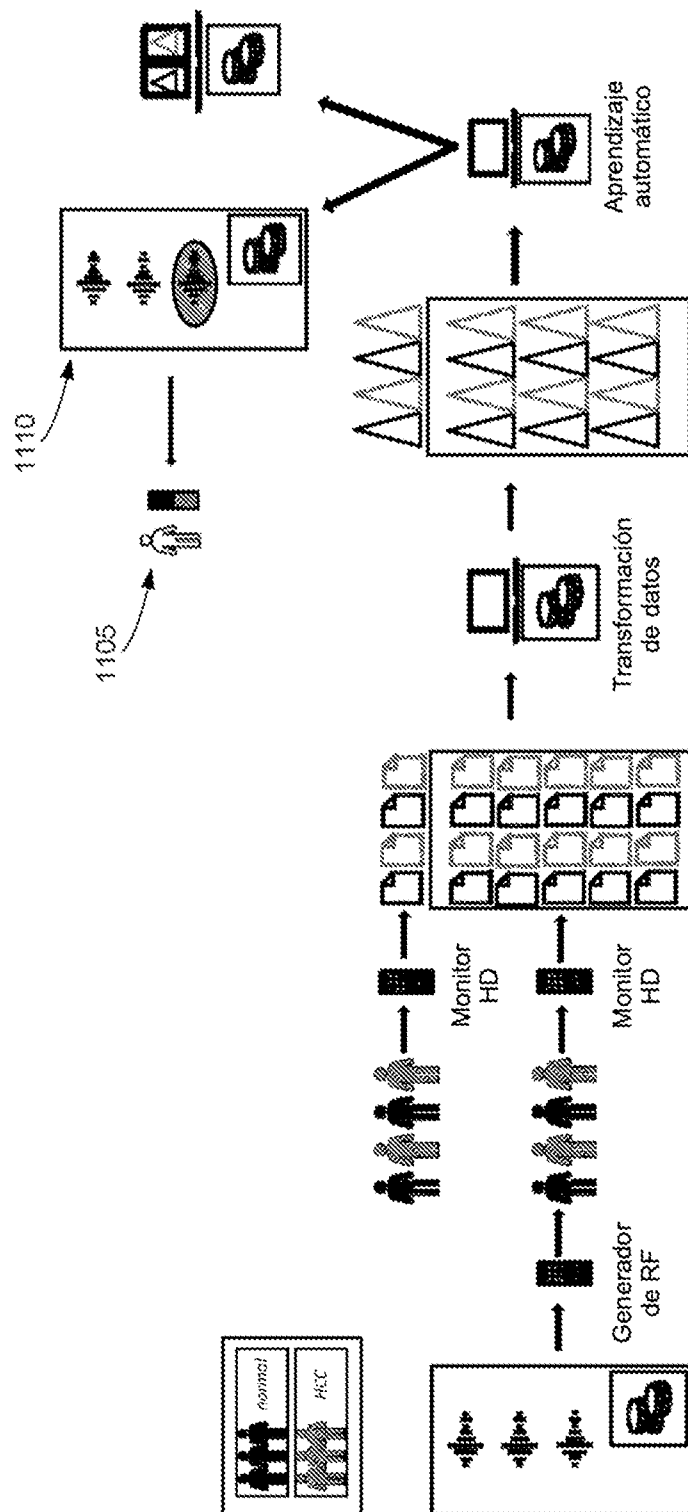


FIG. 11

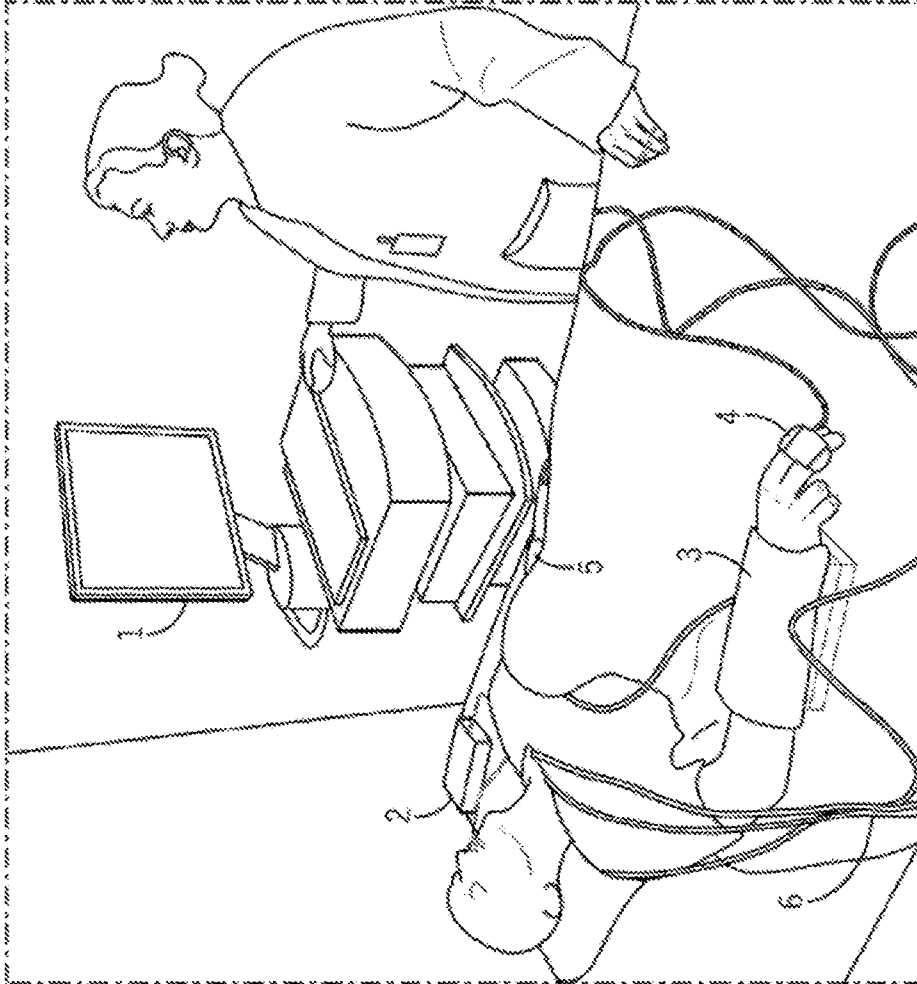


FIG. 12

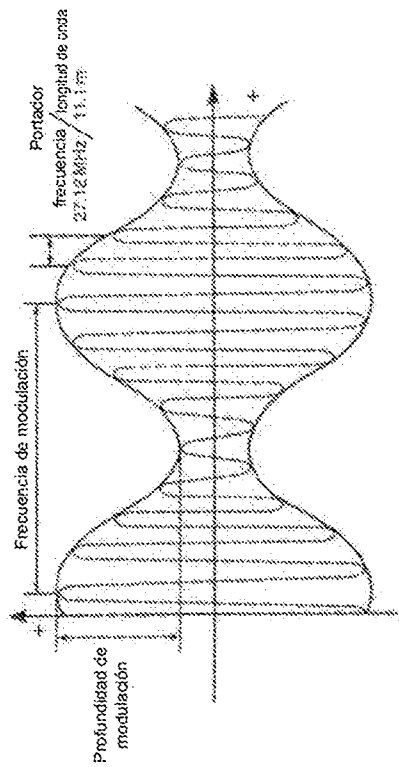


FIG. 13A

Señal de onda sinusoide

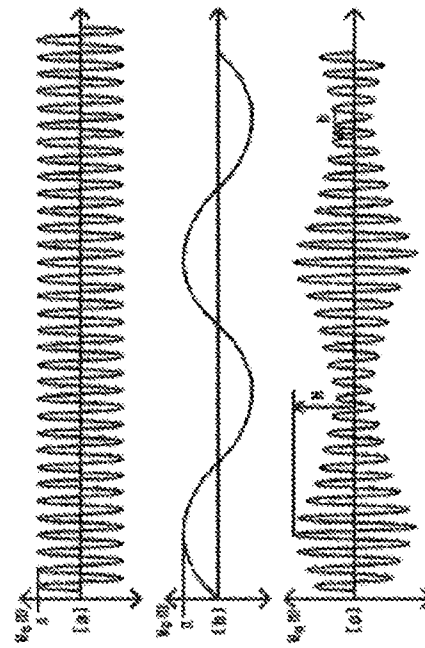


FIG. 13C

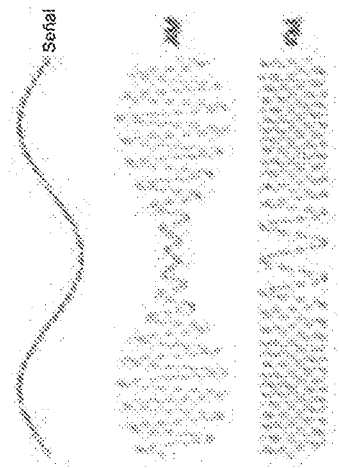


FIG. 13B

A ↔ C señal vectorial

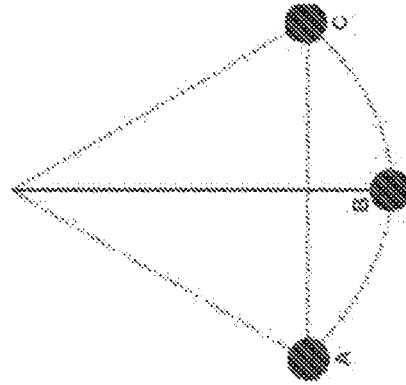


FIG. 13D

410.231	3181.331	8361.321	9381.221
423.221	3206.218	8364.928	9119.216
427.002	3255.218	8383.331	9740.213
470.181	3367.433	8481.173	8769.331
580.131	3486.321	8733.331	8797.298
655.433	3497.291	8755.233	8819.511
667.394	3516.296	8778.452	10317.498
668.208	3530.188	8856.222	10438.483
677.972	3531.258	8877.183	13443.911
738.232	3546.321	8815.886	10455.953
806.021	3572.108	8880.525	10578.425
811.824	3576.188	7019.235	10863.308
842.311	3593.231	7043.298	10966.382
843.221	3621.331	7130.223	11087.418
891.181	4071.121	7144.142	11449.833
1250.504	4075.891	7210.223	11851.883
1755.402	4121.891	7281.331	11802.821
1873.471	4161.888	7485.245	11793.424
1824.703	4222.821	7510.821	12423.138
1875.186	4238.402	7529.233	12280.833
2017.952	4289.296	7549.212	12285.295
2053.393	4315.847	7550.028	12467.433
2383.418	4375.952	7580.518	13821.161
2180.731	4428.391	7592.592	13851.372
2324.393	4435.218	7625.231	12806.591
2353.416	4471.188	7662.296	12751.423
2362.393	4483.888	7632.452	12785.742
2413.308	4486.384	7595.423	15433.123
2465.252	4556.321	7847.192	14085.222
2480.718	4625.841	7878.198	14333.203
2481.094	4732.211	8028.198	14537.331
2471.328	4876.218	8655.942	14542.432
2478.331	5006.281	8072.134	14855.933
2480.181	5124.584	8141.174	14538.294
2522.228	5133.121	8336.963	15237.483
2743.998	5247.143	8394.783	15717.221
2744.211	5273.834	8432.181	15113.832
2931.951	5340.497	8452.118	16144.342
2943.283	5520.218	8475.221	18286.298
2959.891	5570.294	8482.192	18863.192
2973.541	5602.282	8618.134	18920.892
2986.233	6180.334	8852.228	19870.311
3006.443	6325.192	8853.444	20332.284
3127.332	6355.331	8858.178	20383.283
3180.942		8836.212	

FIG. 13E

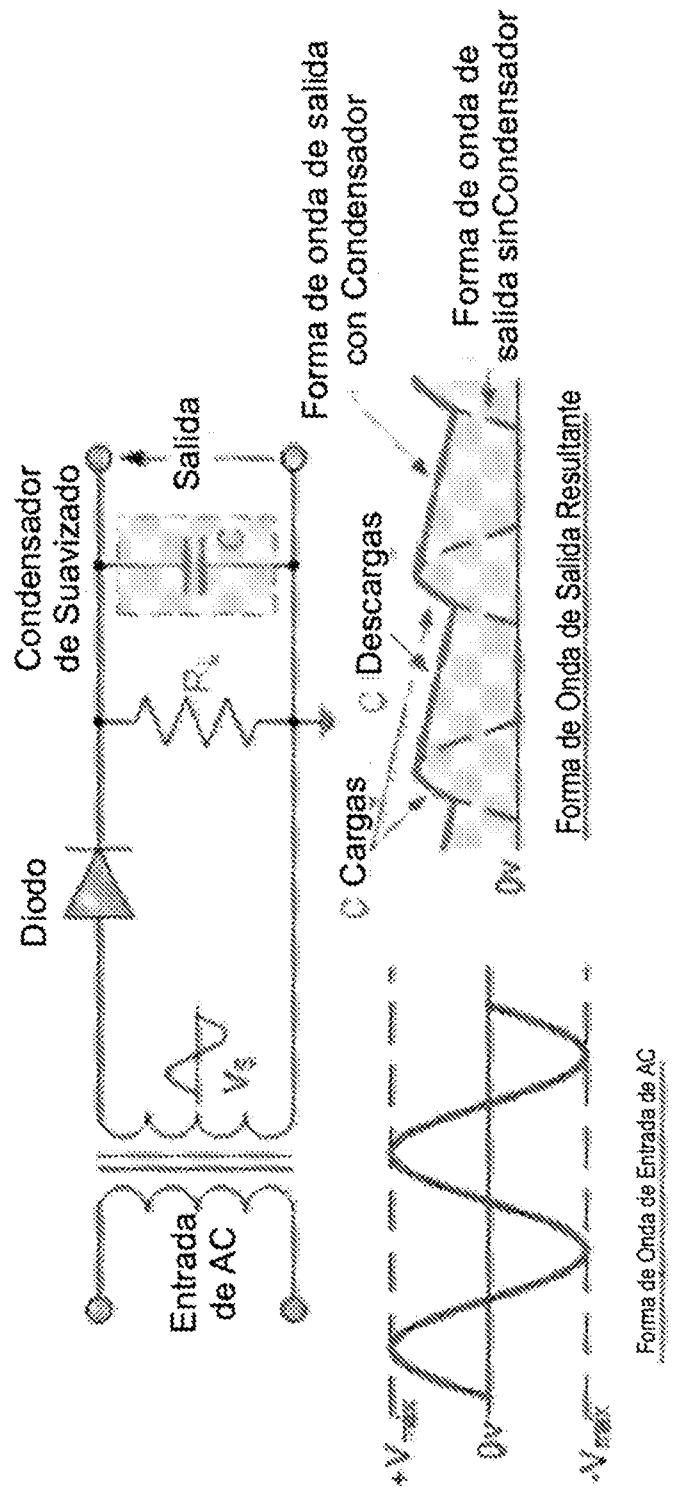


FIG. 14

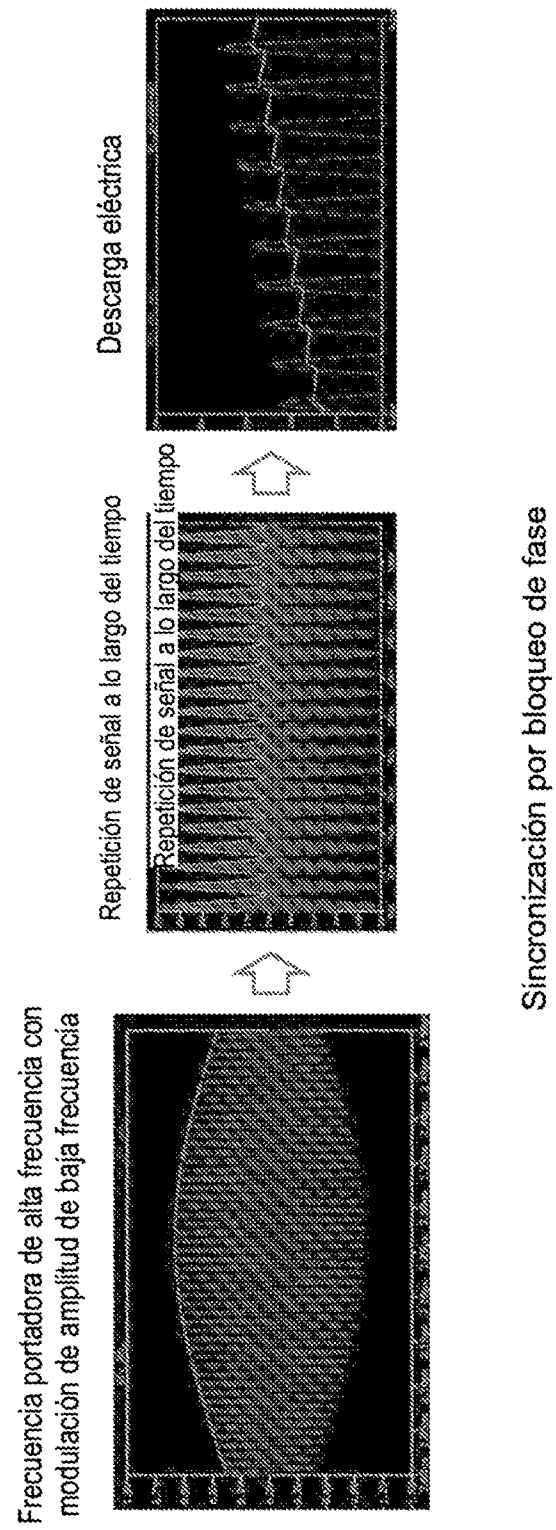


FIG. 15

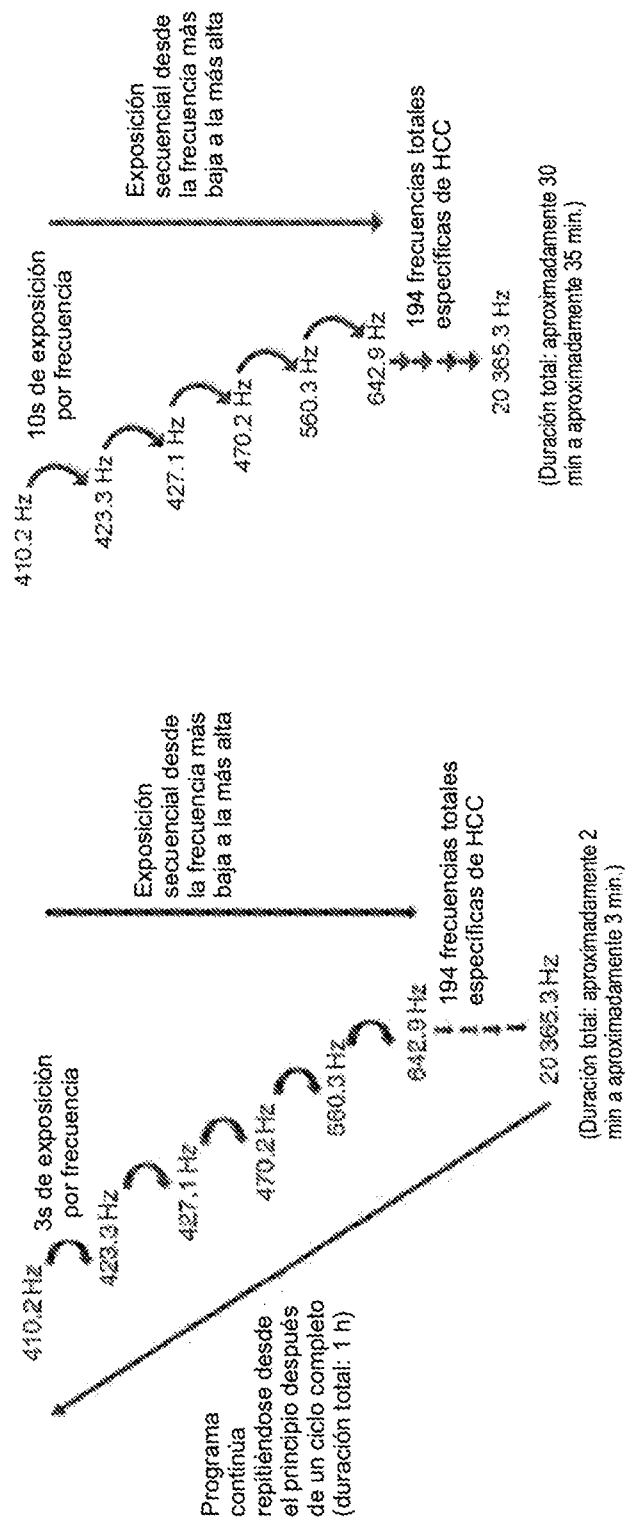


FIG. 16A

FIG. 16B

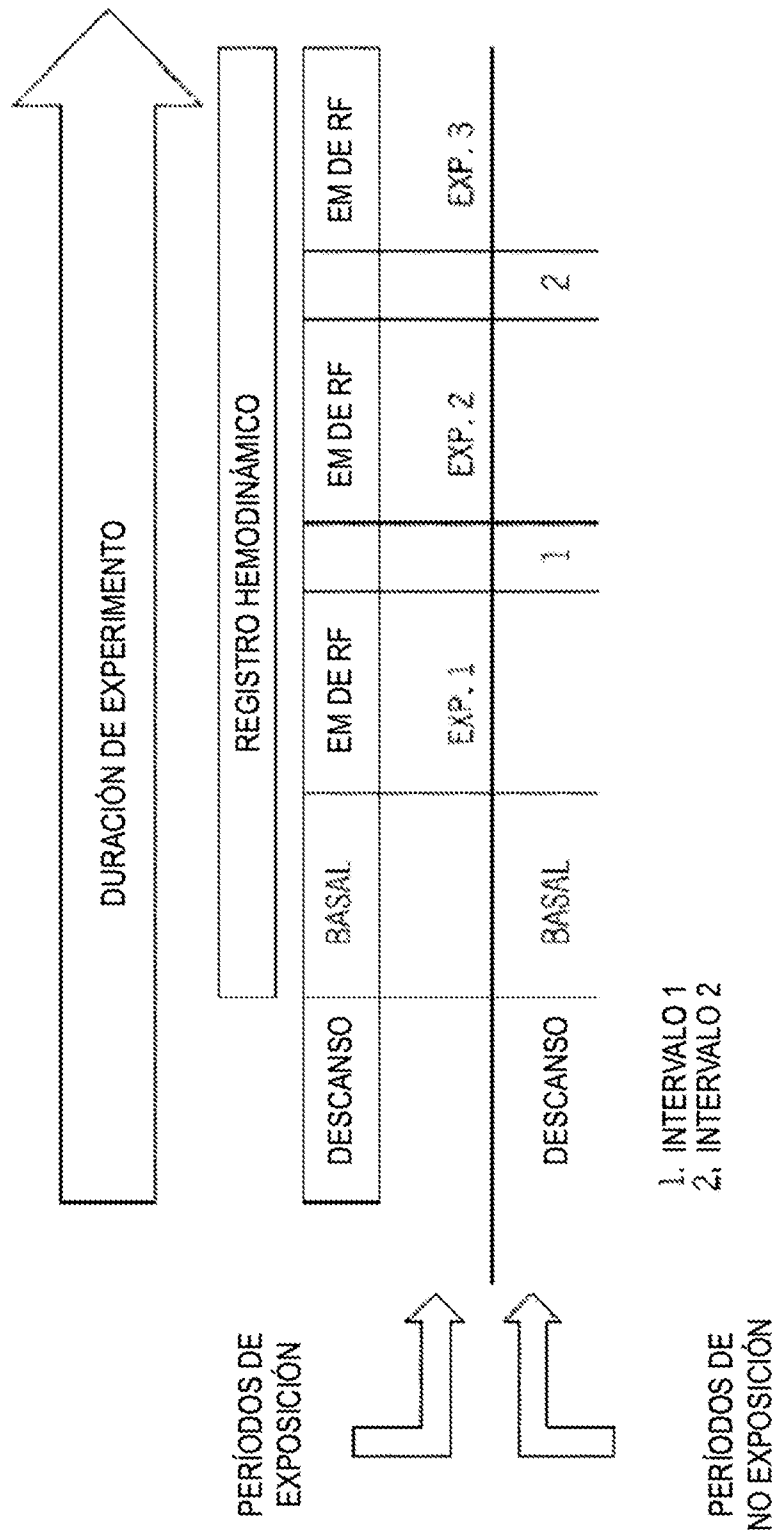


FIG. 17

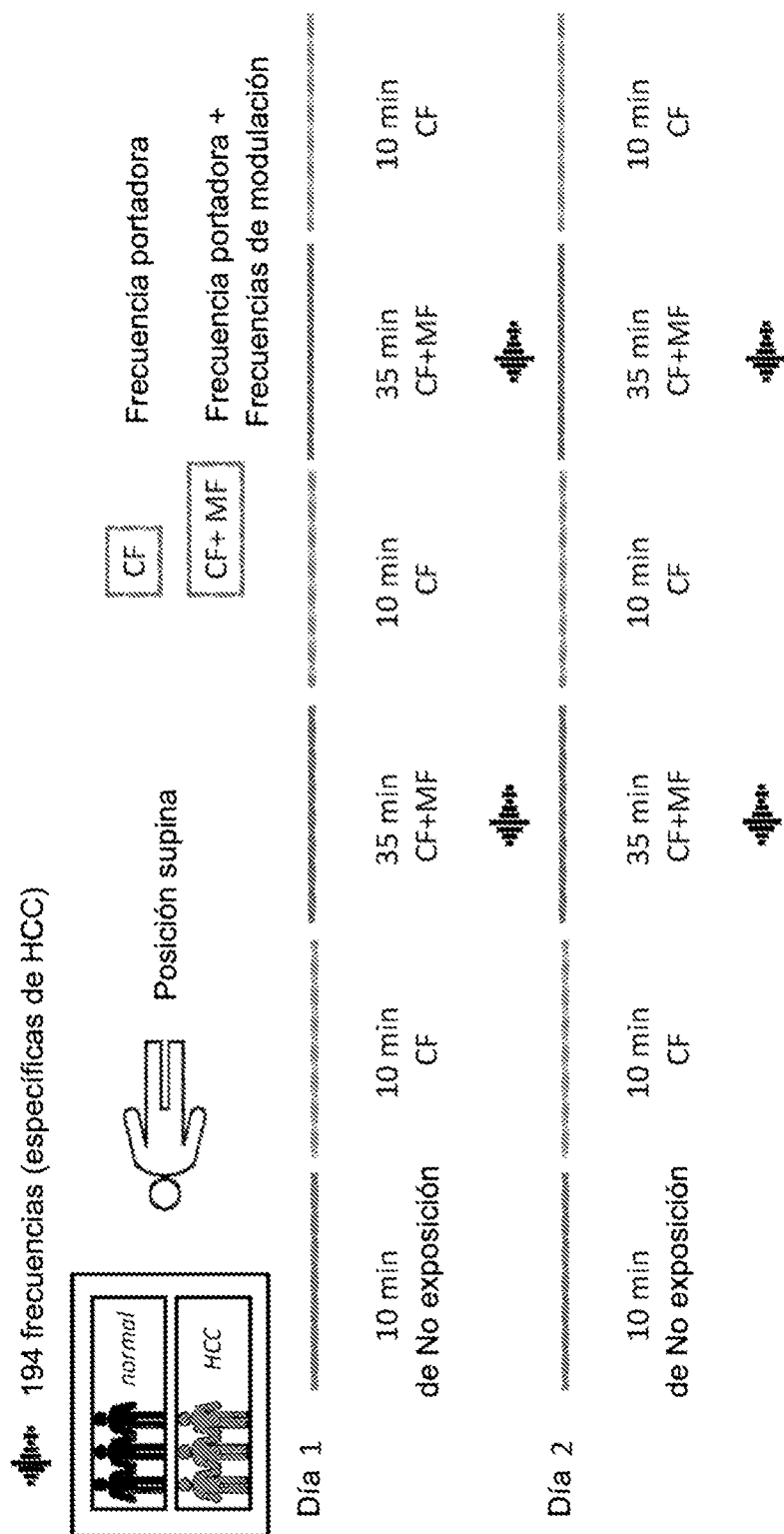


FIG. 18A

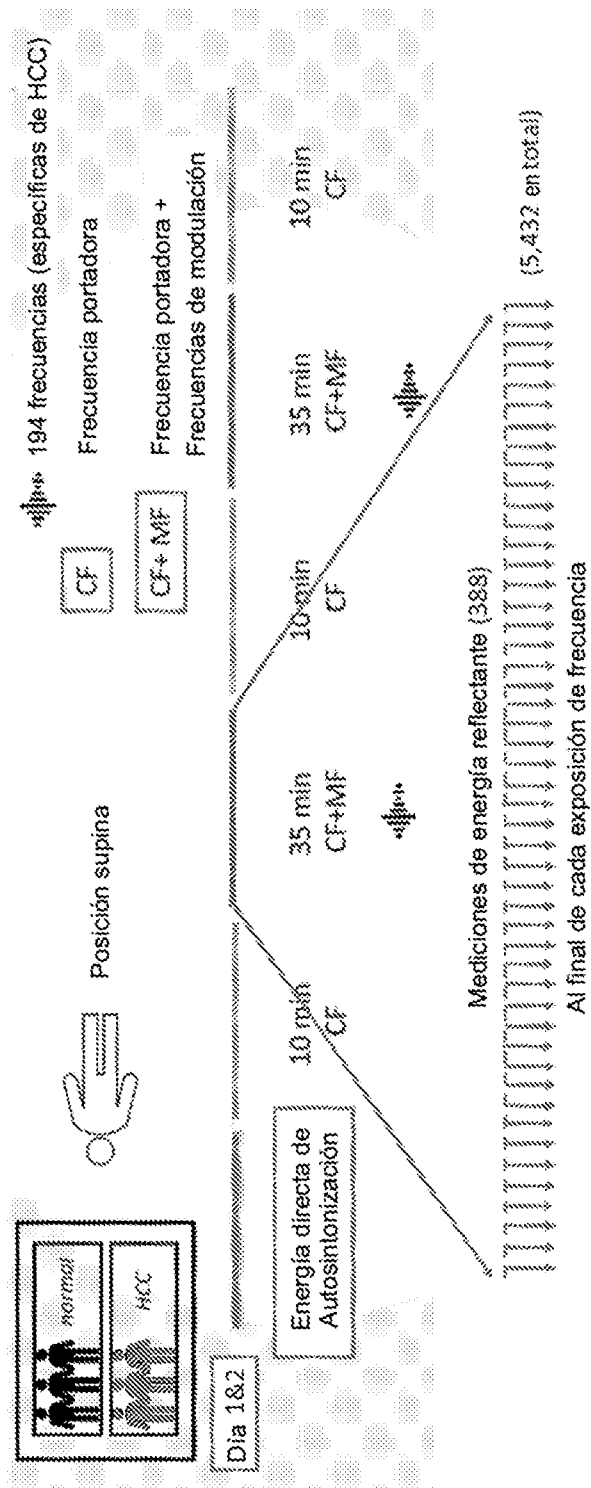
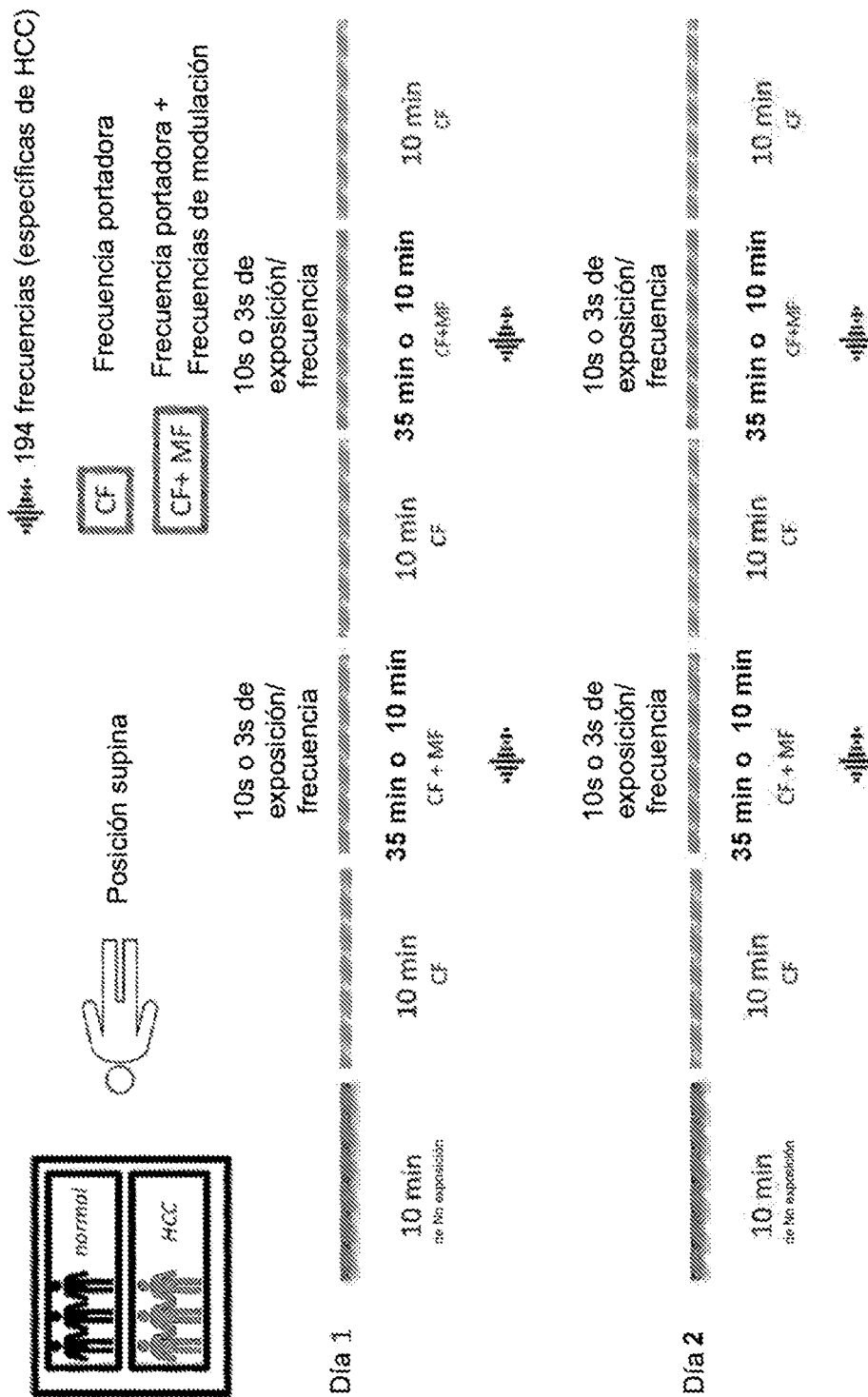


FIG. 18B



89

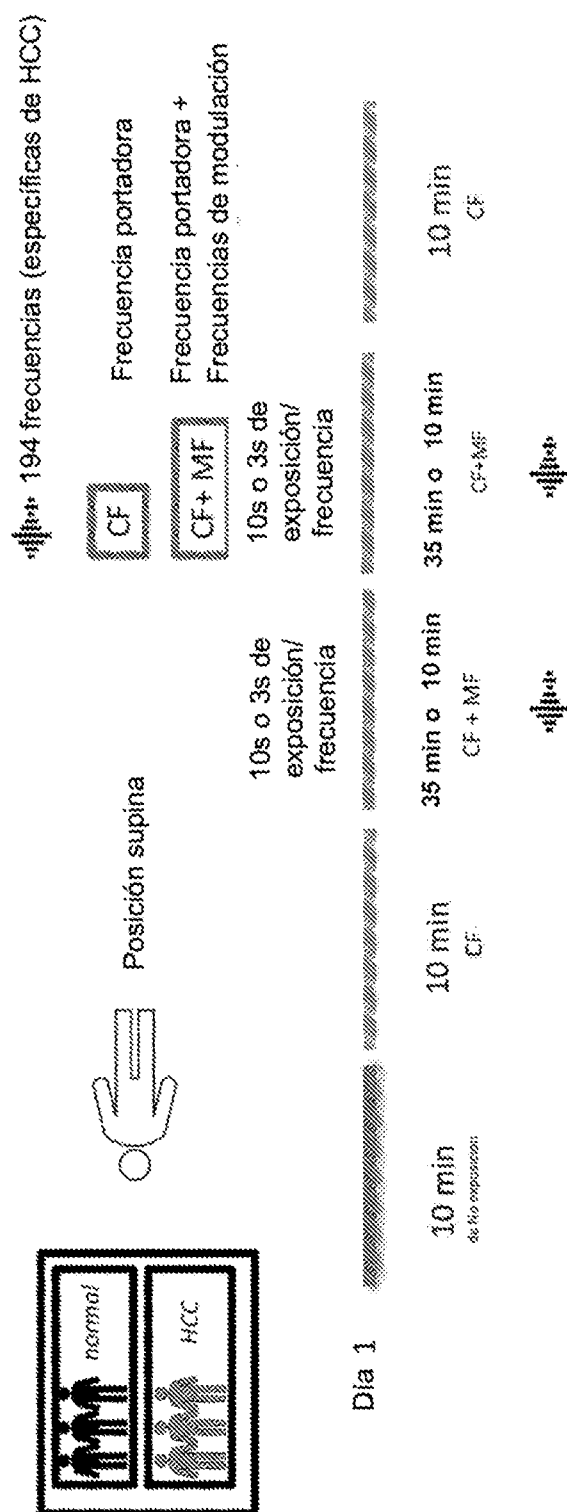


FIG. 18D

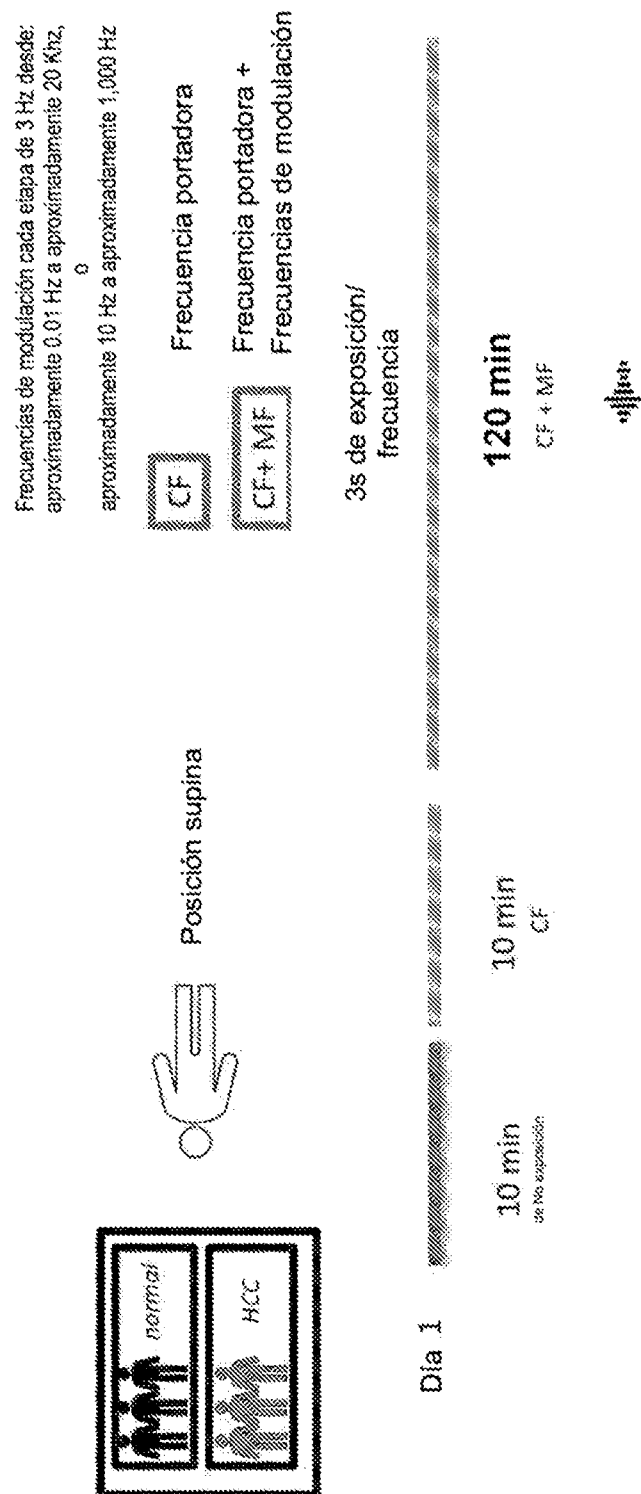


FIG. 18E

Tiempo [s]	Latido [°]	Rei [s]	HR [bpm]	GRP [mmHg]	GR [mmHg]	HR [bpm]	SV [mm]	S [mmHg]	CO [l/min]	D [1/(mmHg·g)]	TPR [mmHg]	TPR [mmHg]
103.6												
103.6	126	737.875	81.37	115.776	78.856	82.34	74.99	51.15	6.182	4.155	118.865	1642.027
103.97	127	732.667	81.853	116.624	79.121	83.716	72.768	49.644	5.953	4.365	119.716	1646.715
104.71	128	730.708	83.75	117.988	79.861	84.639	75.722	51.659	6.493	4.43	107.555	1580.934
106.24	129	714.417	83.985	117.287	79.257	80.188	76.49	52.183	6.424	4.383	106.773	1551.521
106.14	130	720.708	83.254	117.974	79.554	80.75	76.122	51.237	6.504	4.437	107.124	1571.57
106.85	131	725.063	82.978	118.462	79.537	80.438	75.46	51.474	6.751	4.271	114.511	1637.356
107.57	132	740.583	80.283	119.361	79.883	89.944	74.632	50.916	5.985	4.384	112.274	1702.627
108.3	133	742.417	80.817	119.523	80.384	90.8	73.804	50.351	5.866	4.063	117.631	1736.138
109.05	134	746.376	84.701	120.335	81.216	92.176	76.541	50.238	6.483	4.423	109.745	1612.075
109.79	135	748.459	83.459	121.028	81.169	92.883	74.16	50.553	6.189	4.222	116.948	1697.462
110.5	136	747.233	83.873	121.757	81.053	92.628	73.693	50.276	6.107	4.156	117.693	1726.939
111.22	137	747.323	83.335	121.892	80.937	93.858	71.873	48.624	5.732	3.904	1242.439	1921.163
111.94	138	741.083	81.745	121.455	81.403	92.152	69.948	47.733	5.65	3.884	1262.439	1930.178
112.69	139	727.417	82.484	122.391	81.955	91.983	70.292	47.955	5.798	3.955	1241.575	1810.859
113.43	140	763.042	85.485	125.173	82.116	94.337	72.778	49.651	5.22	4.243	1174.522	1731.763
114.16	141	721.542	83.213	123.555	81.916	93.877	71.688	48.907	5.965	4.07	1235.776	1786.493
114.56	142	724.375	82.83	123.554	81.843	94.14	71.02	48.452	5.884	4.03	1239.491	1815.782
115.4	143	749.557	83.036	123.26	82.448	93.396	70.051	47.781	5.607	3.835	1269.837	1892.637
117.05	144	741.082	80.957	124.372	82.542	94.219	68.801	46.938	5.571	3.8	1304.997	1930.386
117.8	145	719.542	81.444	124.678	83.035	94.863	69.932	47.889	5.833	3.979	1259.935	1846.778
118.51	146	765.375	86.061	124.938	82.803	95.398	73.872	49.651	6.216	4.24	1185.248	1743.394
119.22	147	725.323	82.945	124.405	82.049	94.279	70.442	48.657	5.843	3.986	1248.041	1830.559
119.94	148	754.175	81.66	123.717	81.95	93.644	68.893	46.584	5.659	3.827	1292.73	1894.576
120.68	149	740	81.081	122.918	81.689	93.035	69.971	47.463	5.641	3.868	1276.963	1871.579
121.42	150	749.553	81.164	122.57	81.262	92.41	69.636	47.501	5.65	3.855	1371.551	1963.833
122.16	151	718.083	84.142	122.104	81.976	93.36	71.531	48.55	6.11	4.169	1182.868	1733.842
122.87	152	706.75	84.596	122.772	81.037	93.145	71.481	48.773	5.669	4.141	1188.216	1741.681
123.68	153	721	84.218	121.510	79.867	92.129	70.428	48.668	5.553	4	1215.084	1782.33
124.3	154	745	80.754	120.628	79.484	91.943	73.833	50.37	5.962	4.068	1173.293	1729.628

FIG. 19

FrecHz	Tiempo	Latido	RRI	H-R	sBP	dBP	mBP	SV	SI	CO	CI	TPR	TPEI
2.843.283	1112.65	1226	882.667	679.758	113.611	671.058	867.941	116.438	583.234	791.497	396.458	846.943	1690.95
2.843.283	1113.54	1227	897.042	668.865	113.683	669.599	869.481	118.648	594.304	793.596	397.509	846.256	1699.48
2.843.283	1114.43	1228	895.042	67.636	114.694	67.068	873.212	115.966	588.868	777.387	389.391	867.739	1752.37
2.843.283	1115.33	1229	889.708	674.378	113.176	659.565	864.821	114.866	575.359	774.631	38.801	862.161	1721.34
2.843.283	1116.22	1230	892.083	672.583	112.424	66.606	856.514	115.242	577.258	775.091	38.824	853.076	1703.1
2.843.283	1117.11	1231	898.75	667.594	113.543	668.156	867.367	114.638	574.305	785.166	383.269	875.487	1747.84
2.843.283	1118.01	1232	893.333	671.642	113.468	660.156	864.004	114.748	574.748	770.668	386.025	865.746	1728.39
2.843.283	1118.9	1233	888.083	675.612	112.352	663.424	856.602	116.004	581.059	783.736	392.571	843.755	1684.49
2.843.283	1119.79	1234	902.75	664.636	113.154	662.296	859.889	117.593	583.019	791.566	391.483	848.463	1695.89
2.843.283	1120.69	1235	892.667	672.143	112.822	660.521	863.056	116.598	584.036	783.708	392.556	850.376	1697.71
2.843.283	1121.53	1236	886.375	676.914	112.568	656.703	854.926	116.128	581.683	78.609	393.749	839.523	1676.04
2.859.891	1122.47	1237	894.333	670.891	112.517	67.025	85.682	117.453	588.318	787.981	394.657	839.432	1675.86
2.859.891	1123.37	1238	694.75	670.578	113.49	671.816	866.967	115.711	575.594	775.935	388.663	863.514	1722.76
2.859.891	1124.26	1239	891.333	673.149	113.393	662.624	866.684	114.835	575.203	773.009	387.197	865.899	1726.7
2.859.891	1125.15	1240	885.083	677.902	112.238	665.228	859.018	114.176	571.904	774.002	387.695	856.863	1710.66
2.859.891	1126.04	1241	902.75	664.636	113.409	670.297	865.161	114.44	573.225	760.608	380.986	878.413	1753.68
2.859.891	1126.94	1242	905.333	662.739	113.759	670.275	869.925	113.561	568.821	752.611	37.898	892.812	1782.43
2.859.891	1127.84	1243	901.417	665.619	113.563	667.825	867.386	112.699	564.504	750.144	375.744	893.041	1782.89
2.859.891	1128.75	1244	897.708	668.369	113.657	661.193	865.421	112.832	565.172	754.135	377.743	886.23	1769.29
2.859.891	1129.64	1245	891.417	673.086	112.72	660.446	857.256	110.165	551.811	741.503	371.416	892.519	1781.84
2.859.891	1130.54	1246	875.708	68.516	112.326	66.366	854.316	109.756	549.613	751.798	376.573	877.167	1751.19
2.859.891	1131.41	1247	932.083	643.719	112.855	656.999	854.664	110.373	551.854	710.482	355.883	928.555	1853.79

FIG. 20

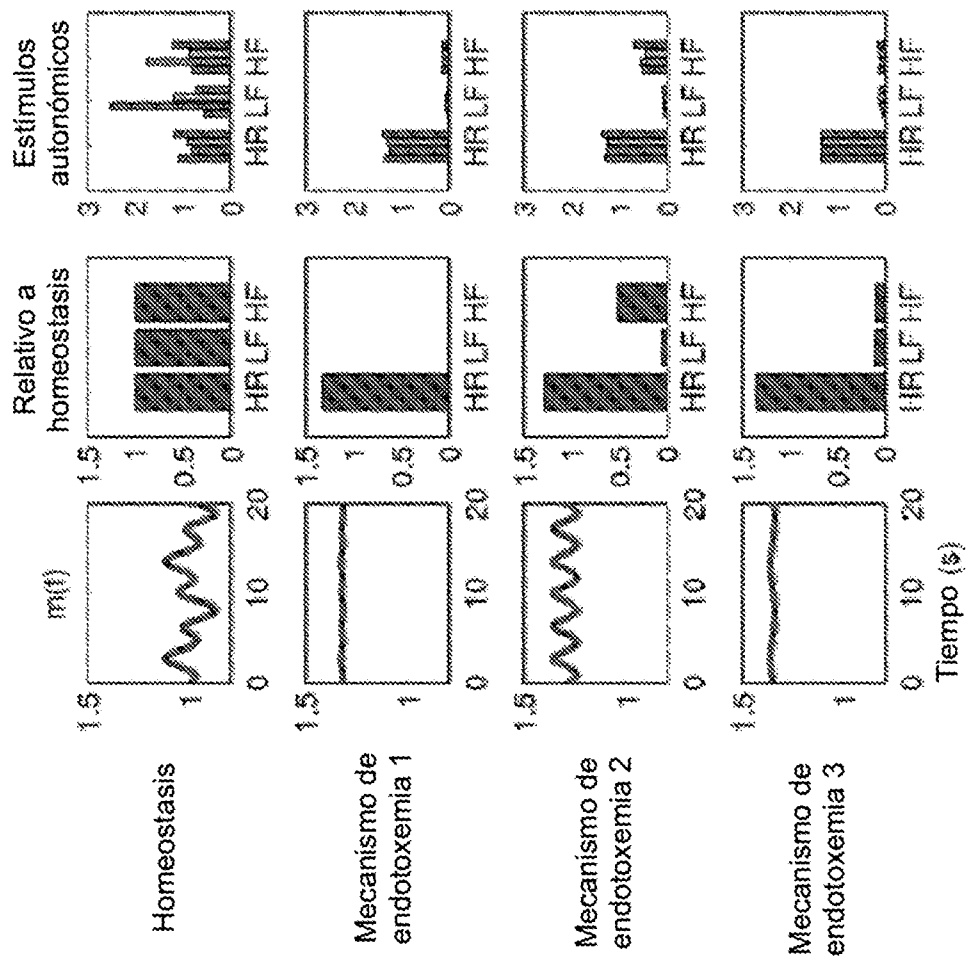


FIG. 21

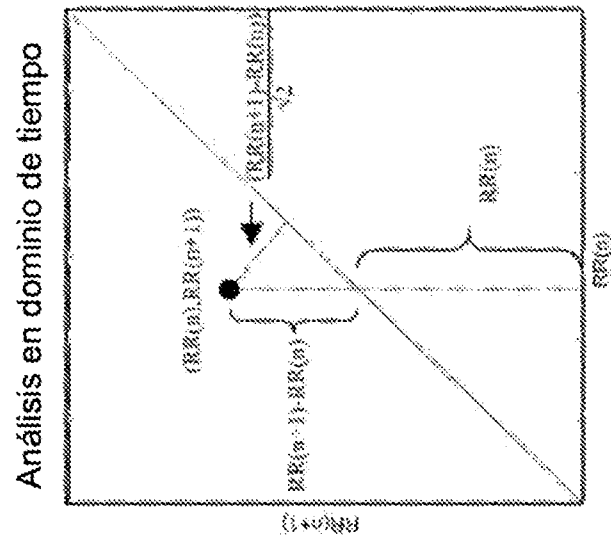


FIG. 22B

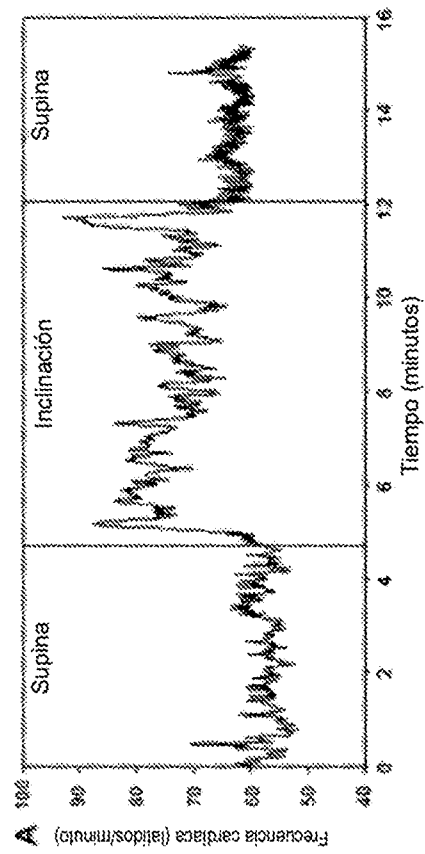


FIG. 22A

Gráfico de Poincaré de ECG de 10 minutos

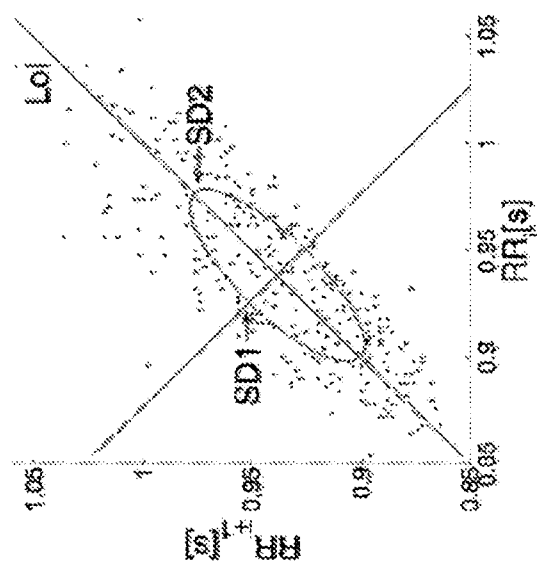


FIG. 23A

Correlación con transformación de fourier

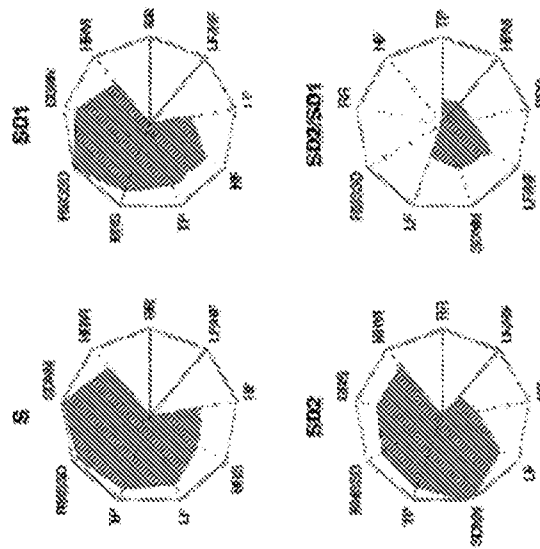
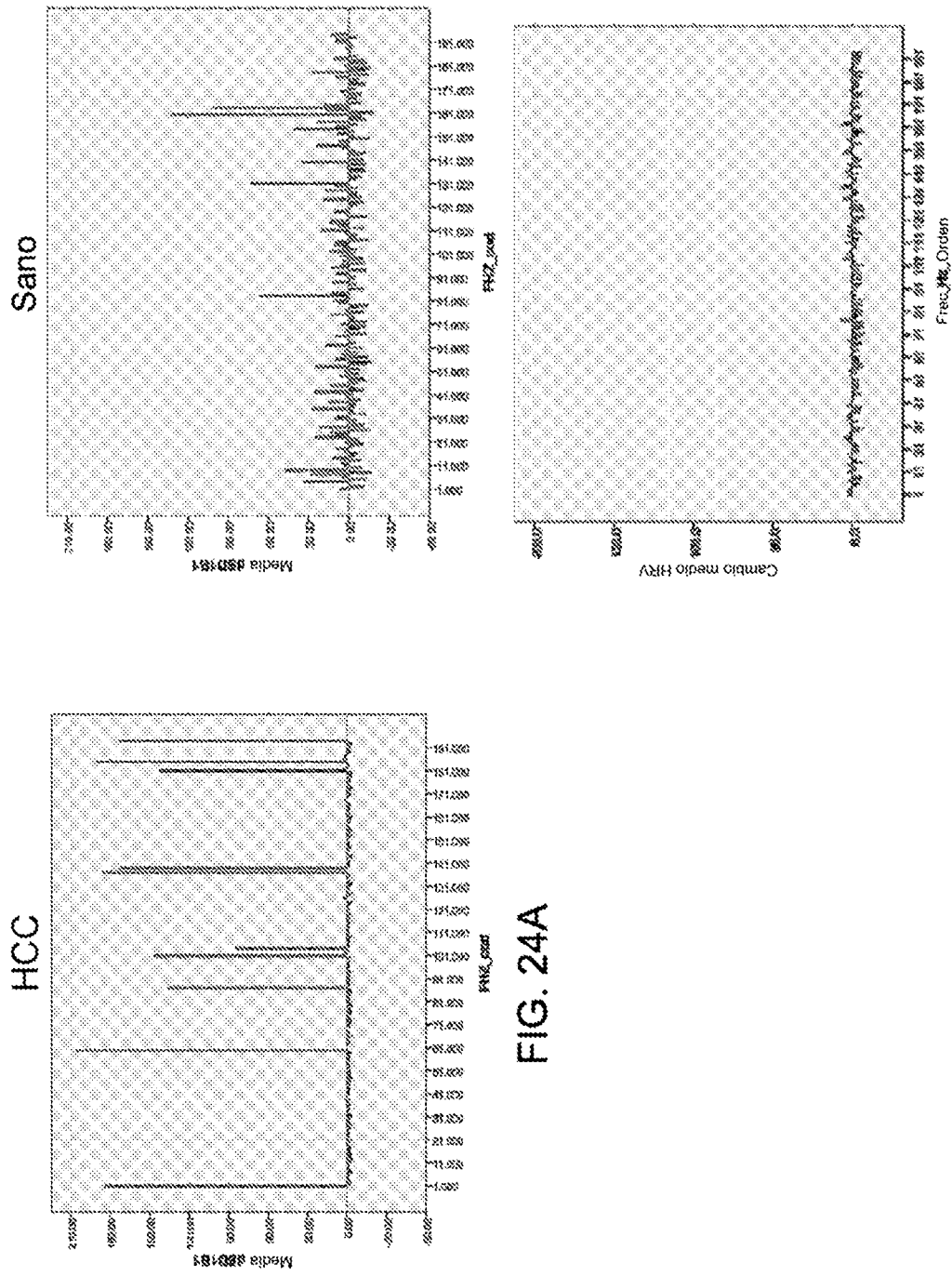


FIG. 23B



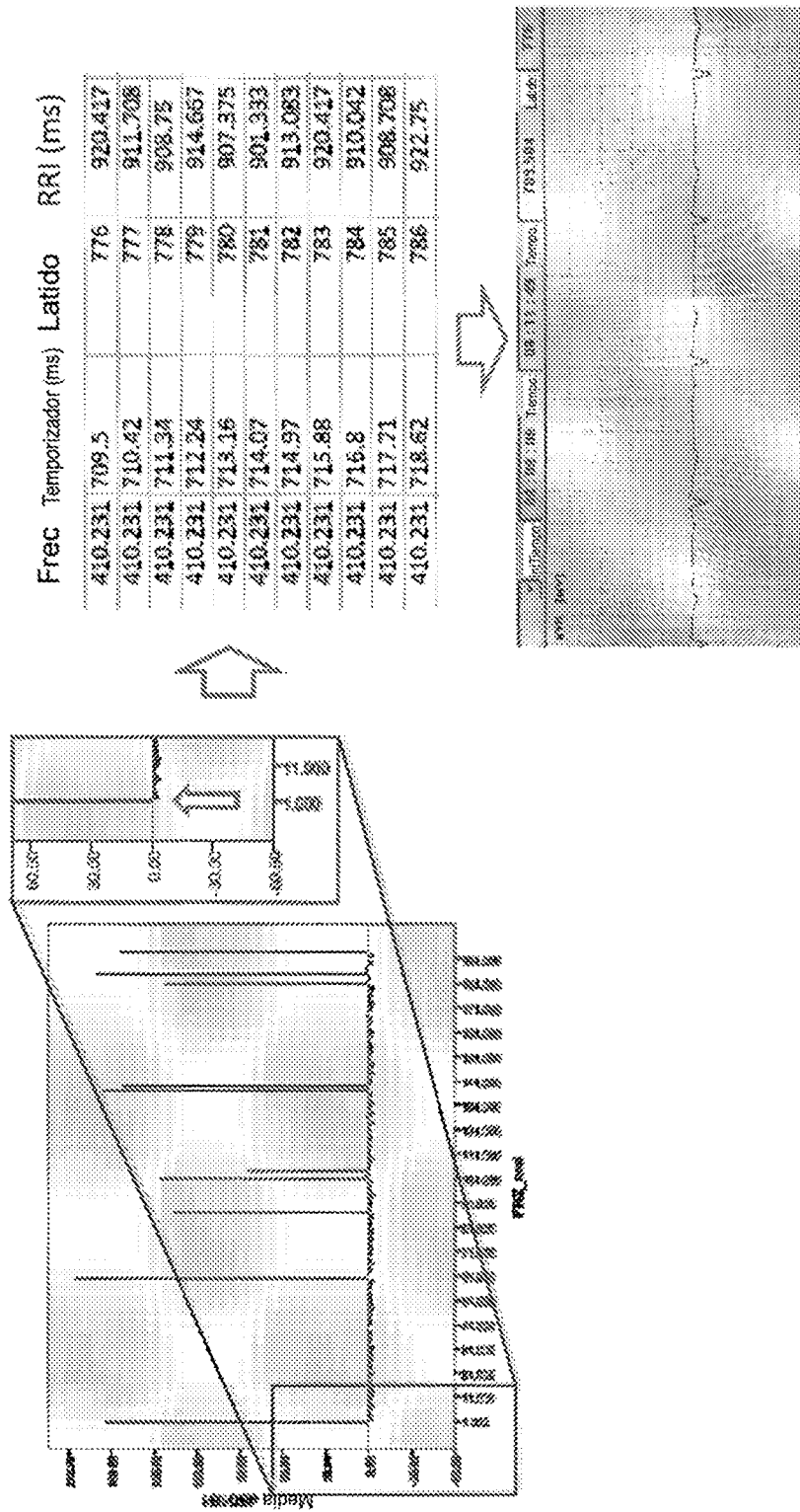


FIG. 24C

HCC

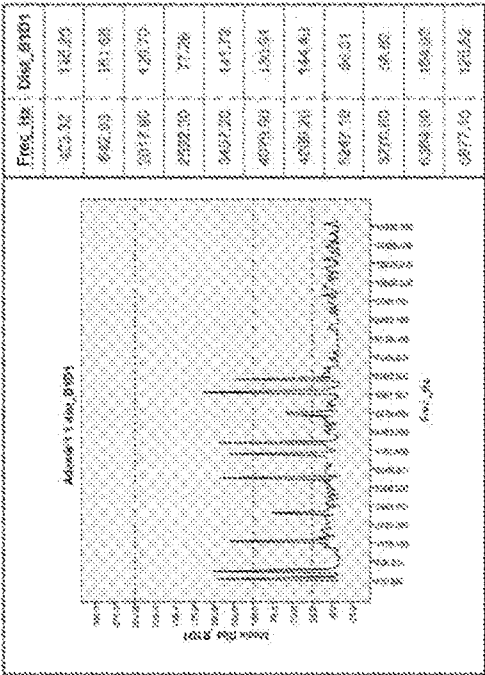


FIG. 25A

Control saluable

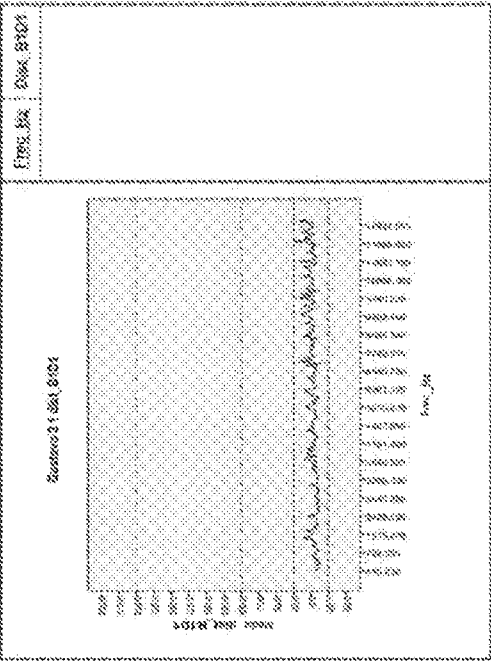
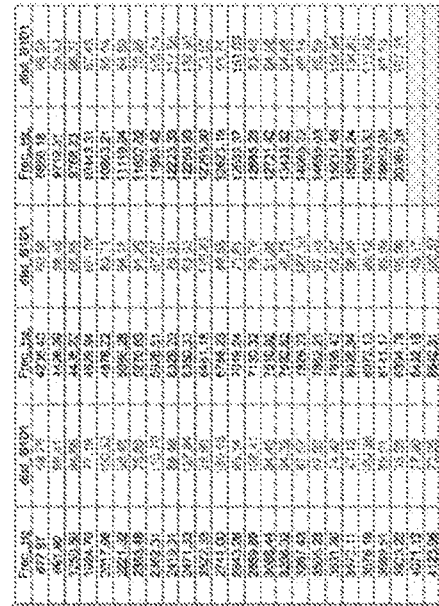
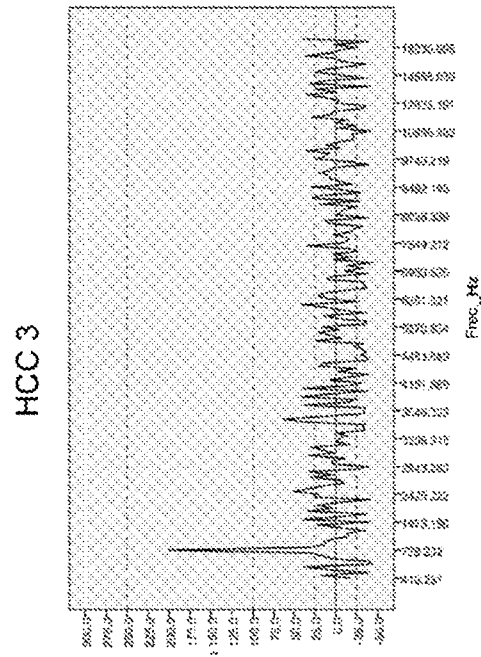
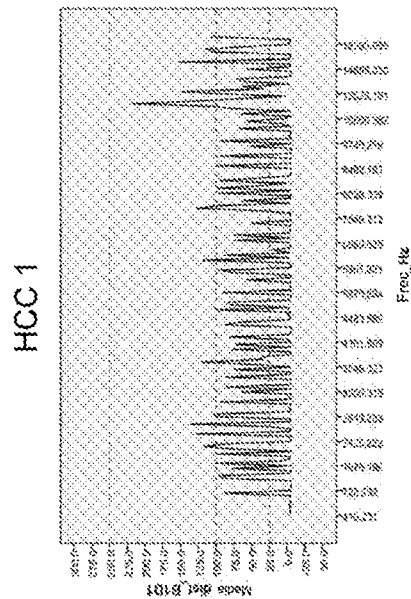
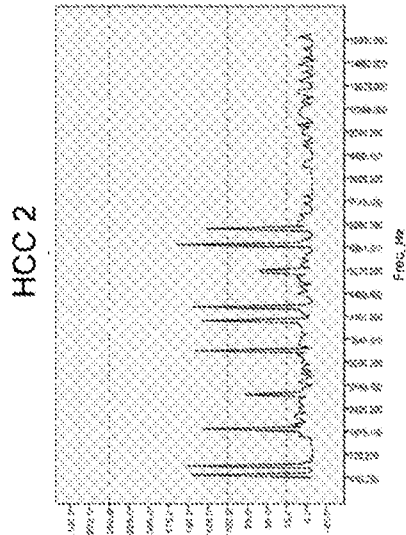


FIG. 25B



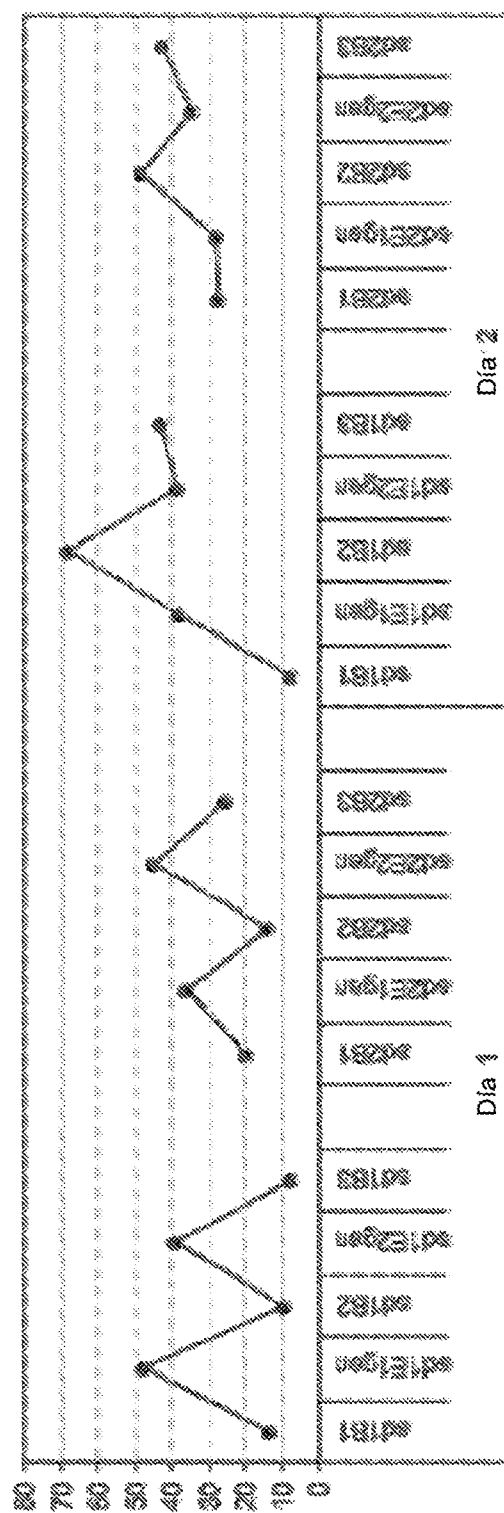


FIG. 26

Factores	Dia 1				Dia 2			
	Media	Desv. Est.	95% Inferior	95% Superior	Media	Desv. Est.	95% Inferior	95% Superior
muestra completa	25.41	21.84	20.07	30.74	30.97	23.47	23.18	32.15
Paciente								
<i>Adriana</i>	23.12	12.82	8.99	48.24	38.84	21.47	11.38	56.29
<i>Chirillo</i>	23.36	19.96	8.11	54.93	19.02	8.81	2.89	27.20
Flavia	20.92	2.72	17.54	24.30	33.03	4.32	27.73	38.43
<i>Frederico</i>	17.50	8.88	9.24	25.77				
<i>Gerardo</i>	71.45	28.92	26.88	107.24	93.21	23.03	10.41	178.03
Gustavo	20.26	8.11	10.17	30.32	24.58	8.03	18.34	30.83
<i>Isabel</i>	12.72	4.76	8.80	18.69	42.06	22.87	-5.47	59.20
<i>José</i>	14.94	8.14	7.38	22.56	8.47	2.80	8.09	11.95
<i>Marcelo</i>	8.83	7.46	-0.43	19.08	9.34	1.26	1.85	8.99
Marcelo	33.78	13.92	8.80	40.92	42.23	31.28	3.41	91.04
Mauro	19.88	7.46	10.28	29.52	25.82	8.82	18.52	37.22
<i>Salvador</i>	23.19	7.03	30.42	87.94	42.02	18.87	21.44	82.83
Ricardo	8.51	1.43	8.74	10.28	13.82	12.88	-2.93	29.73
Diagnóstico								
HCC	31.40	27.01	22.12	40.88	32.88	34.72	20.37	44.99
Sano	18.41	8.83	18.19	21.83	28.01	17.44	20.81	38.21

FIG. 27

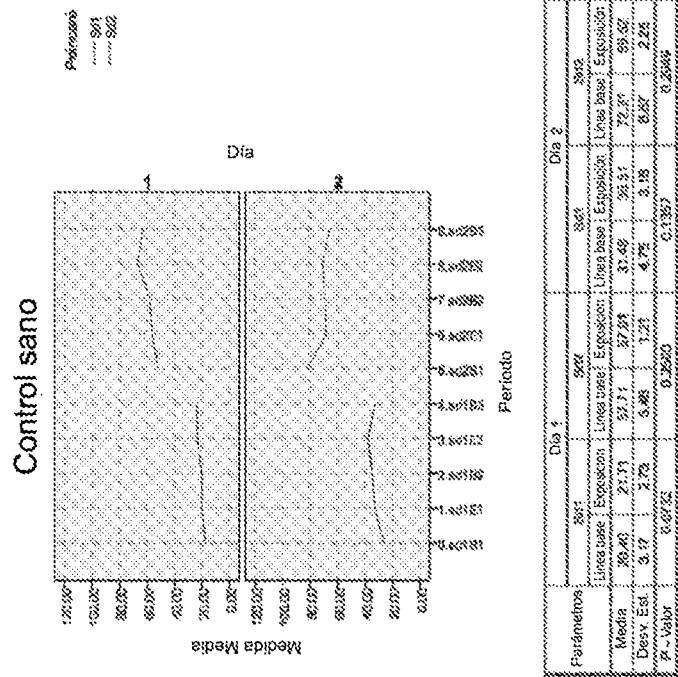


FIG. 28B

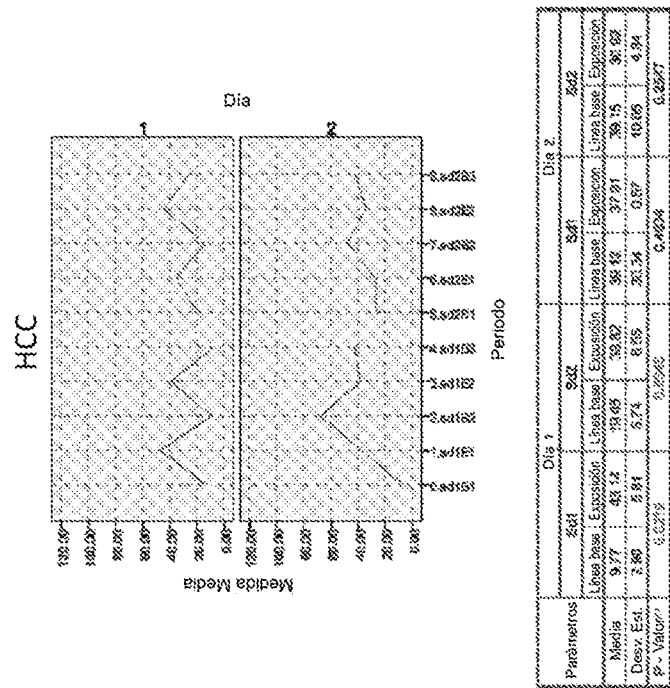


FIG. 28A

(*) Test de Wilcoxon - Kruskal-Wallis

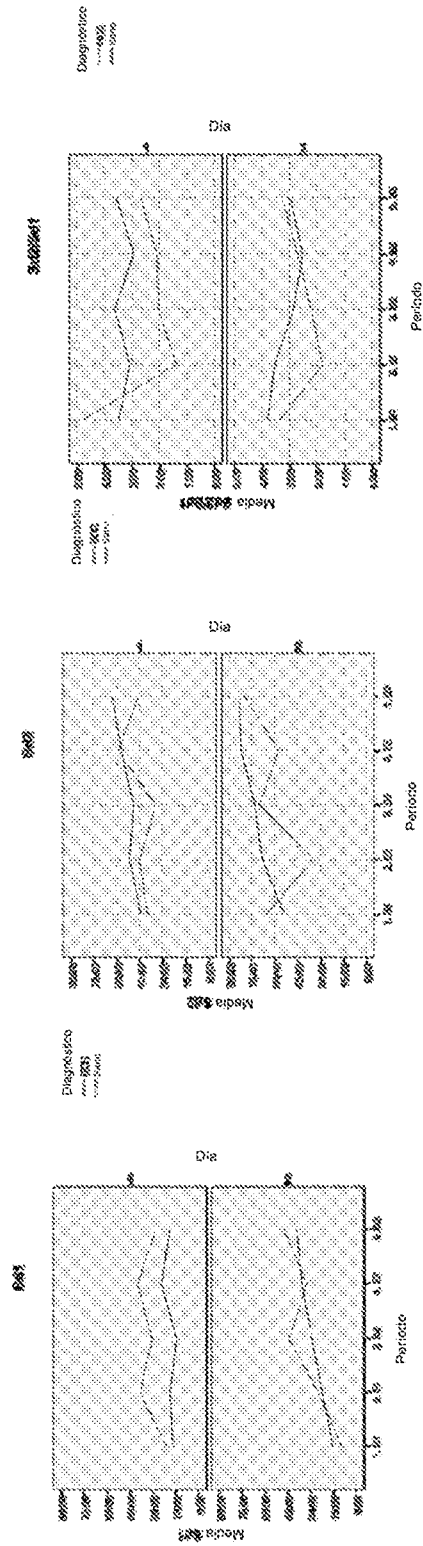


FIG. 29A

FIG. 29B

FIG. 29C

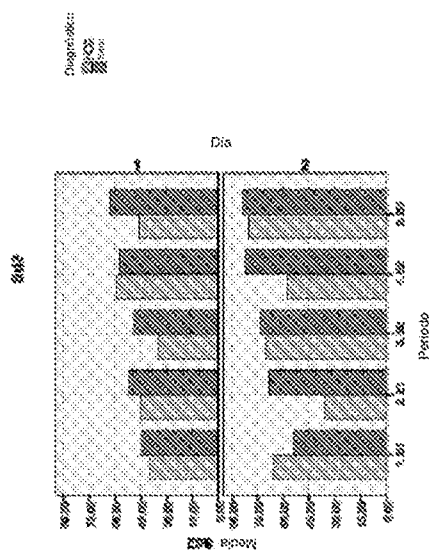


FIG. 29E

Tukey-HSD

Grupo	Casos	Media	SD
Sano	58	43.33	14.85
HCC	58	43.33	14.85

SD1

Grupo	Casos	Media	SD
Sano	58	43.33	14.85
HCC	58	43.33	14.85

SD2

FIG. 29G

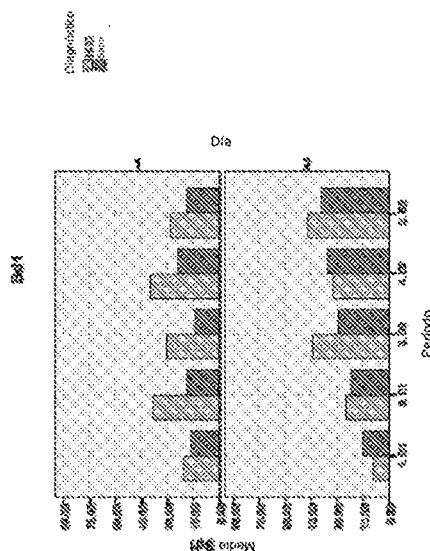


FIG. 29D

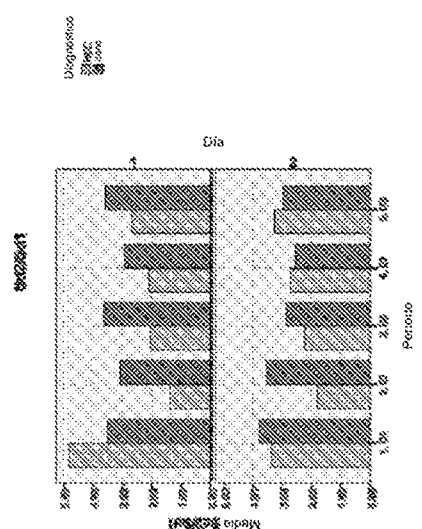


FIG. 29F

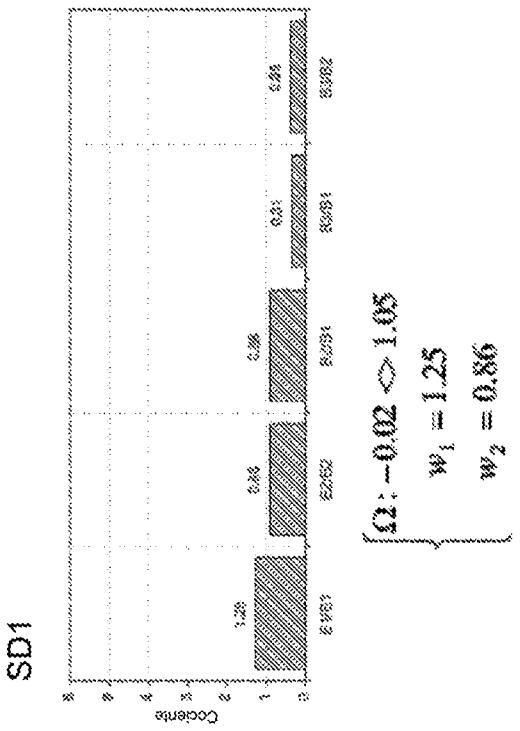


FIG. 30B

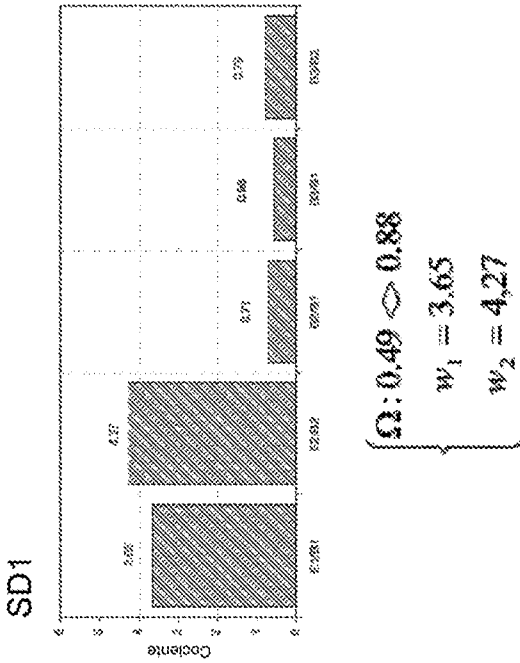


FIG. 30A

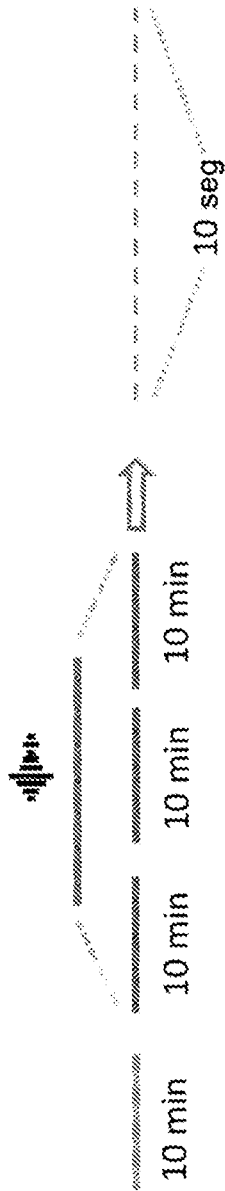


FIG. 31A

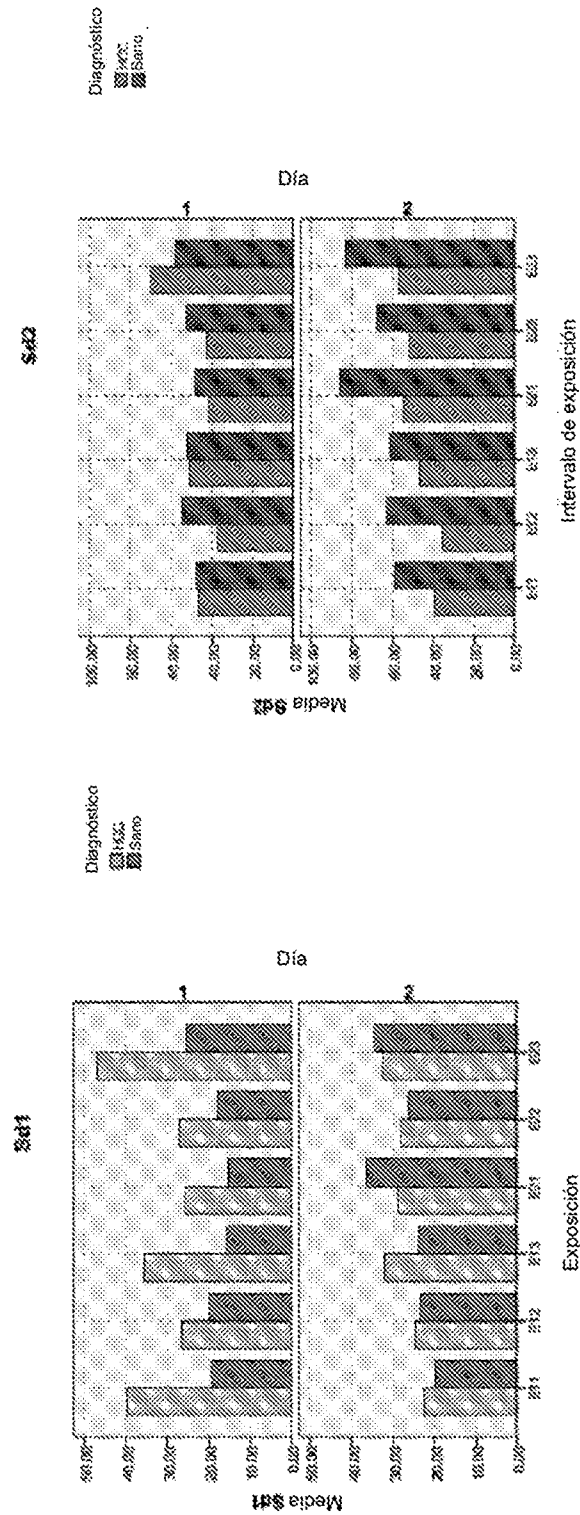


FIG. 31B

FIG. 31C

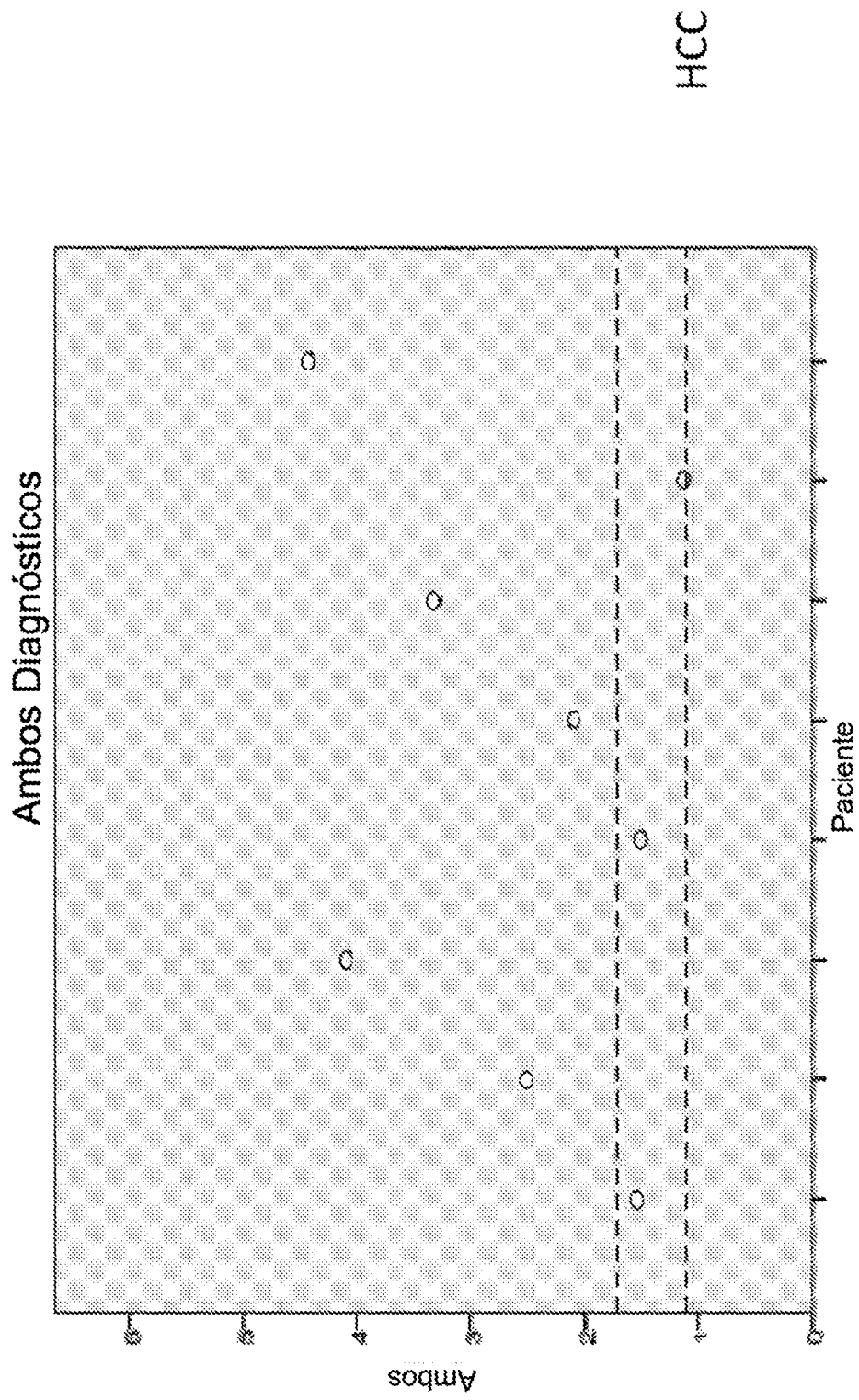


FIG. 32

Plataforma para transmisión de señales
de datos a tipos de células específicas

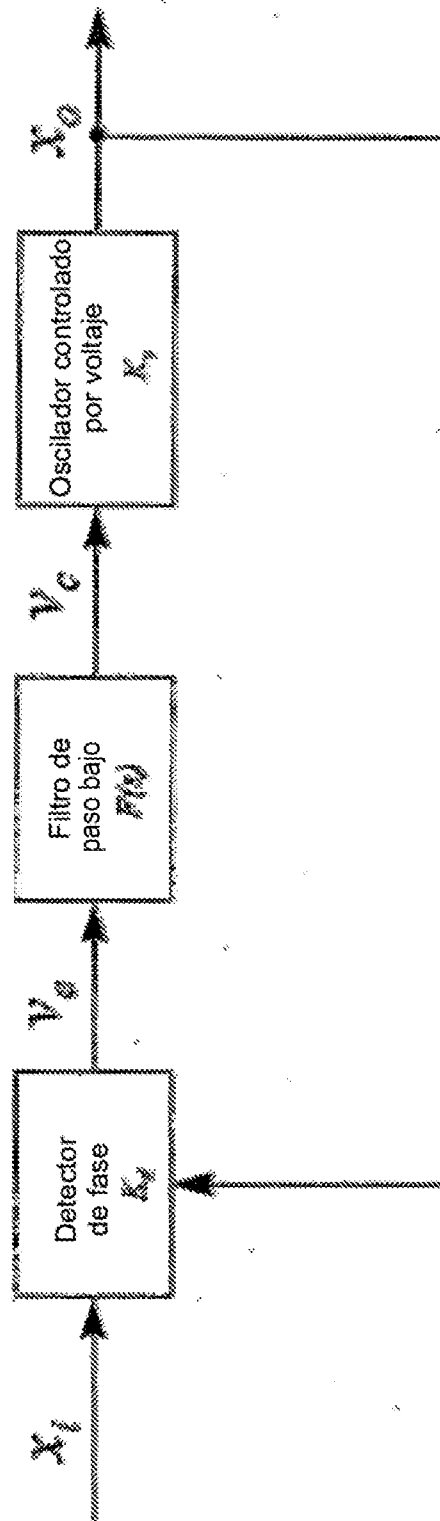


FIG. 34

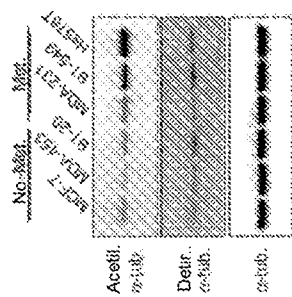


FIG. 35A

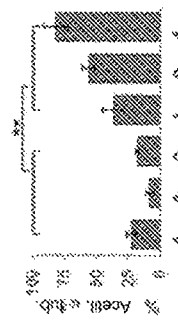


FIG. 35B

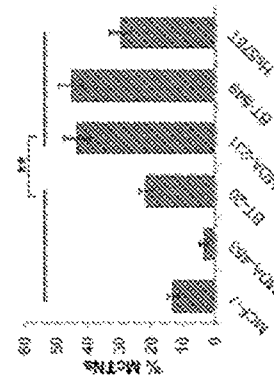


FIG. 35D

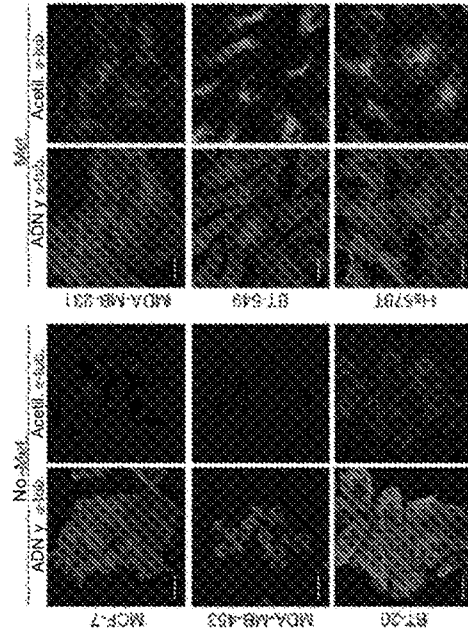


FIG. 35C

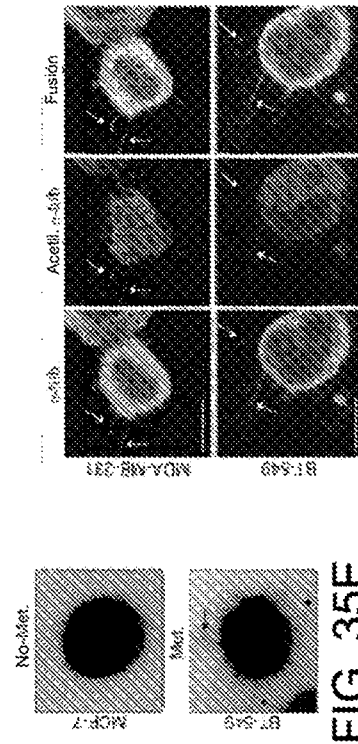


FIG. 35E

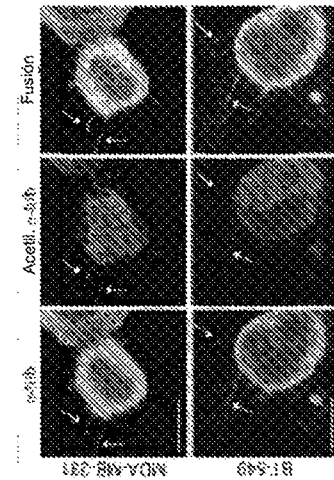


FIG. 35F

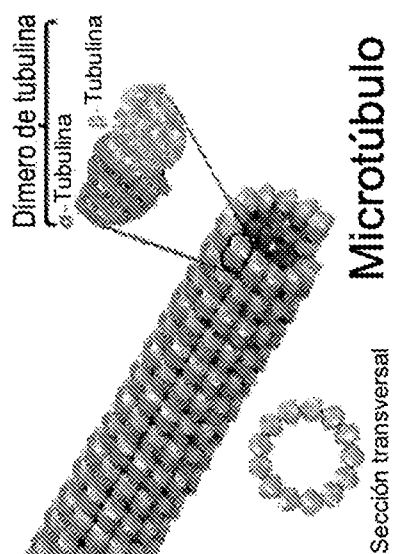


FIG. 36A

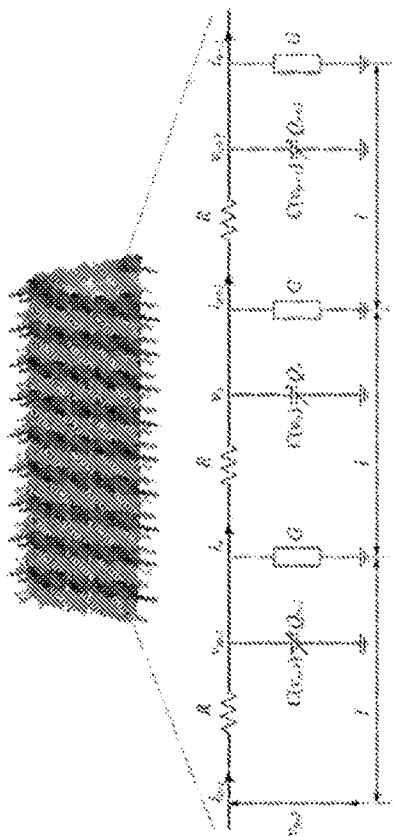


FIG. 36B

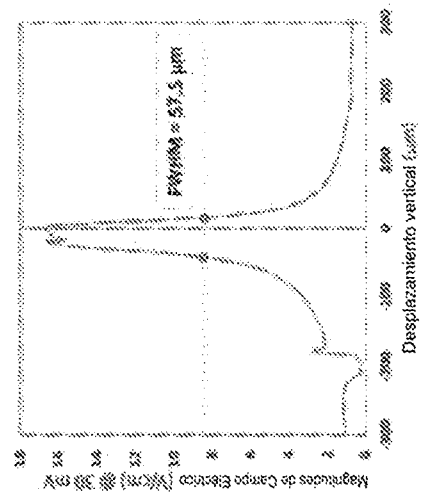
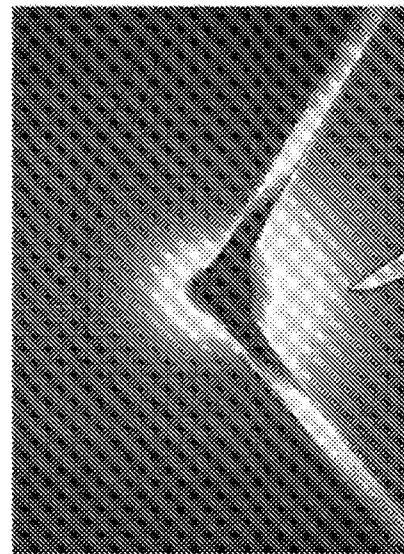


FIG. 36C

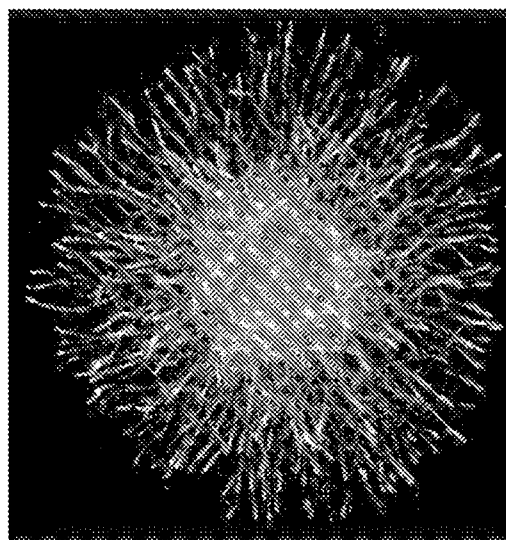


FIG. 36D

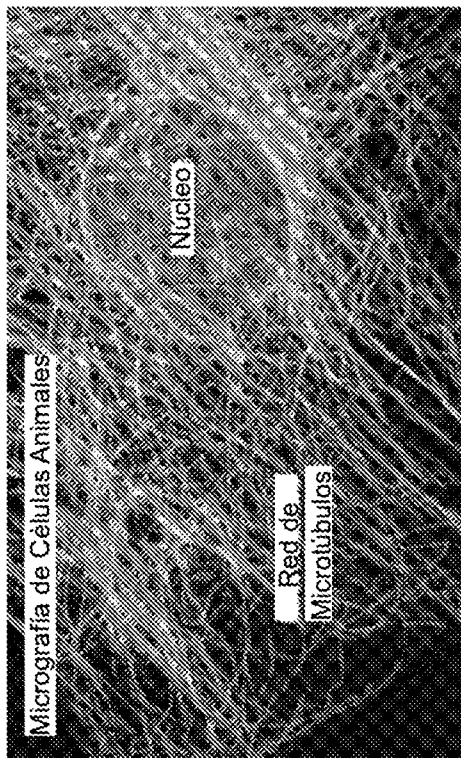


FIG. 36E

Regulador de fuerza iónica de 4 mM con Taxol
x1 MT en Regulador de fuerza iónica de 4 mM
x2 MT en Regulador de fuerza iónica de 4 mM
x5 MT en Regulador de fuerza iónica de 4 mM
Regulador de fuerza iónica 4 mM con Colchicina
x1 Tubulina en Regulador de fuerza iónica de 4 mM
x1 Tubulina en Regulador de fuerza iónica de 4 mM

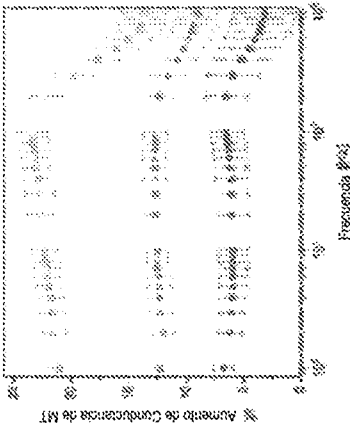
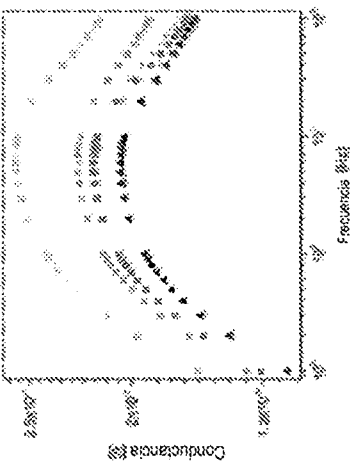


FIG. 37A

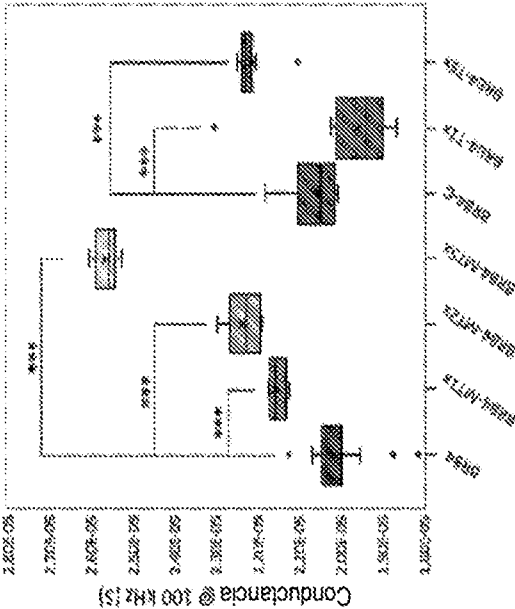


FIG. 37B

Concentración relativa de MT	Amplitud A	Ancho	Frecuencia central C (Hz)	Compensación de Conductancia (%)
1x	3.4 ± 2.7	809 ± 14.08	11.6 ± 0.98	0.9734
2x	4.5 ± 2	586 ± 2.88	109 ± 2.27	0.9928
5x	11 ± 2.2	525 ± 1.18	111 ± 1.1	0.9993

FIG. 37C

Estructura de polímero de microtubulos

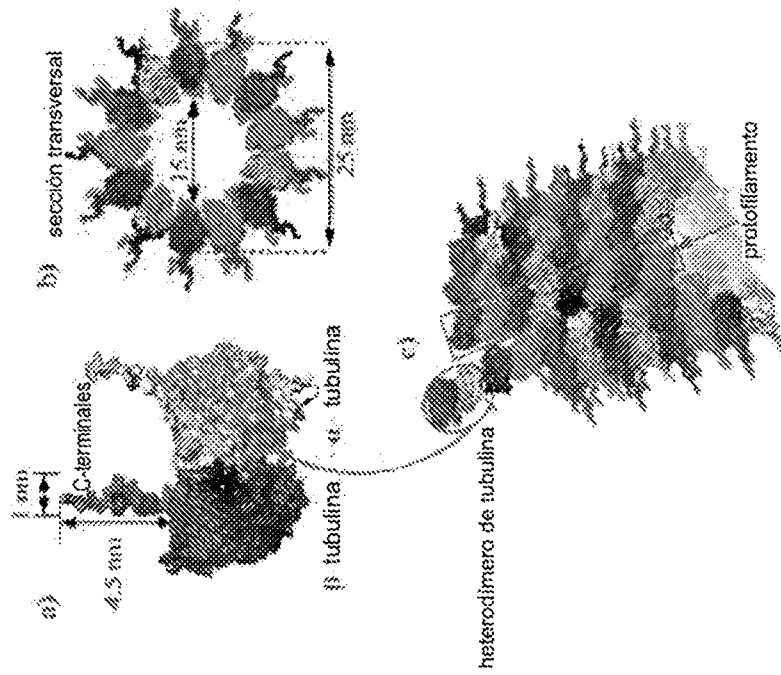


FIG. 38A

Rojo - cargas negativas
Azul - cargas positivas



FIG. 38B

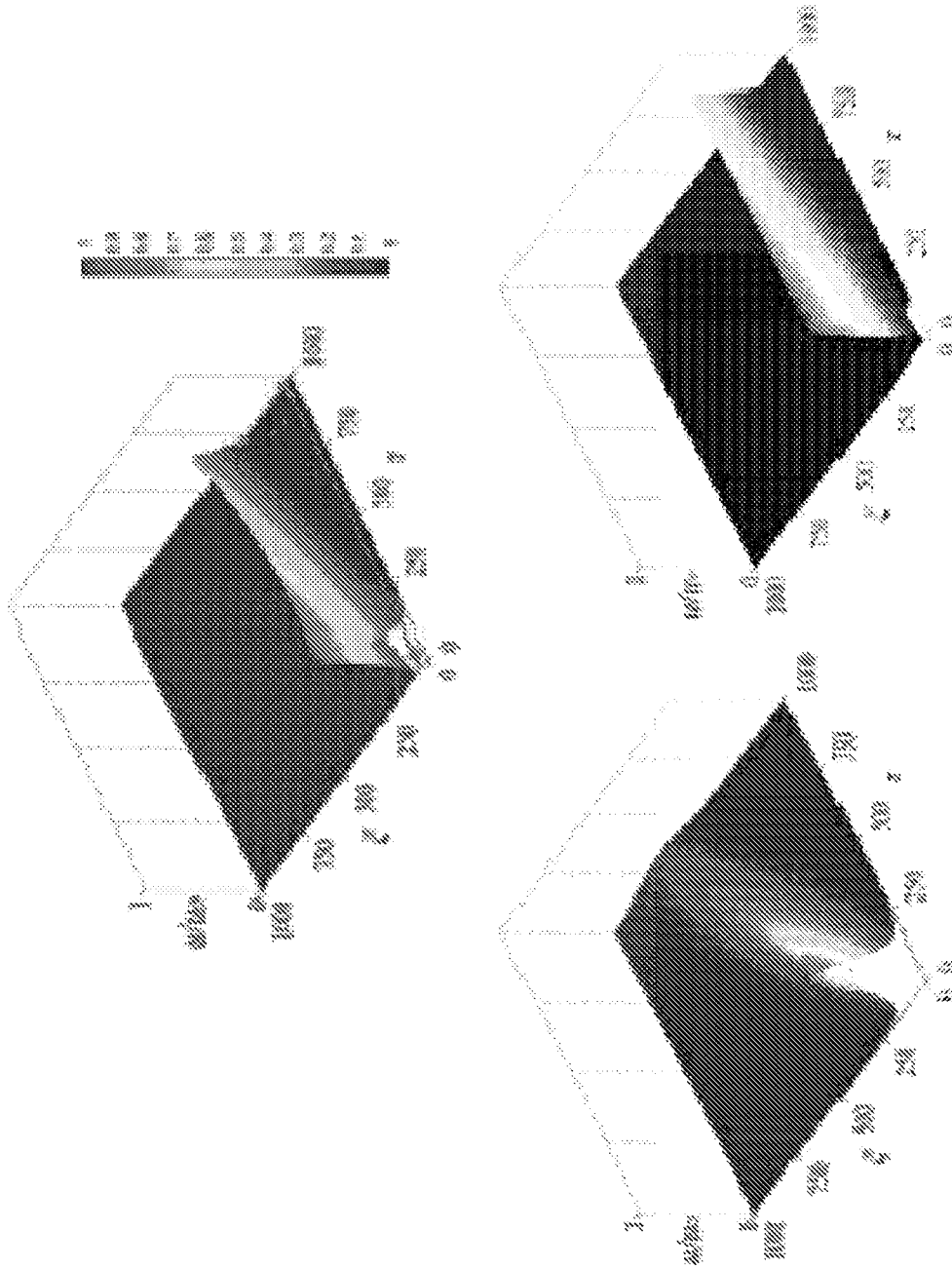


FIG. 39

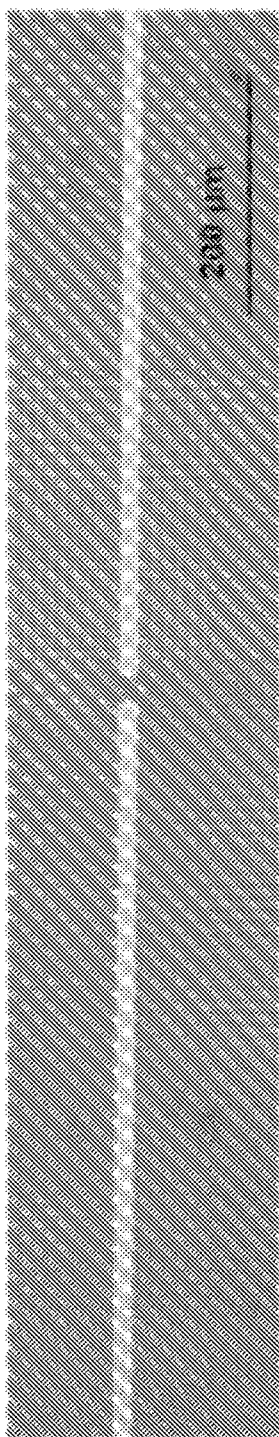


FIG. 40A

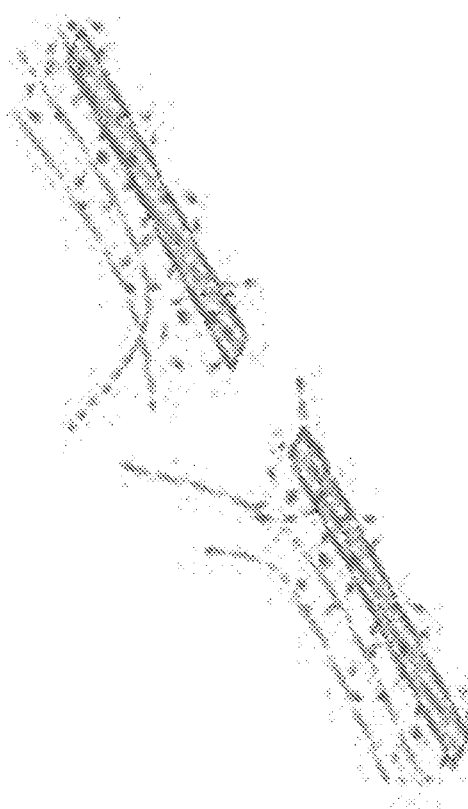


FIG. 40B

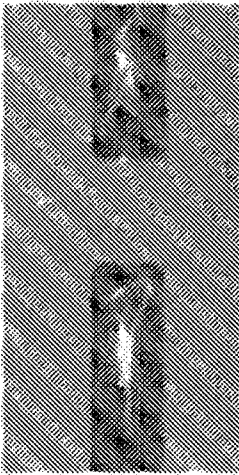


FIG. 41A

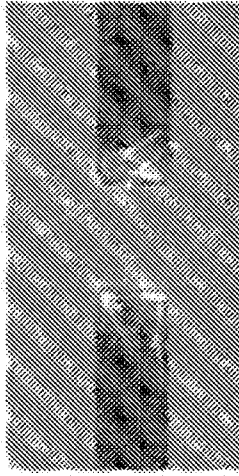


FIG. 41D

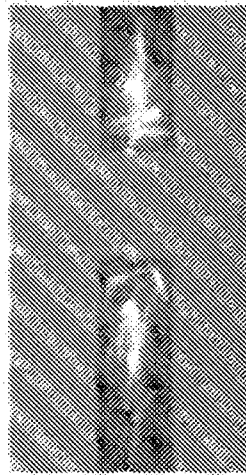


FIG. 41B

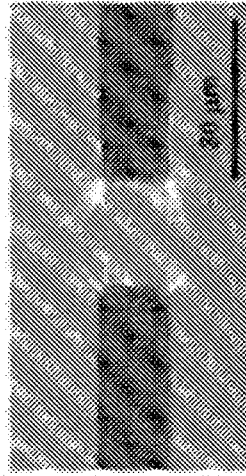


FIG. 41E

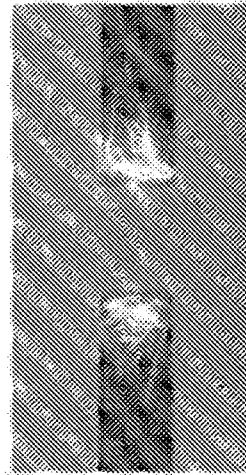


FIG. 41C

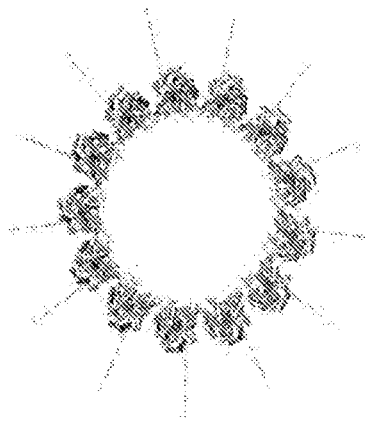


FIG. 42A

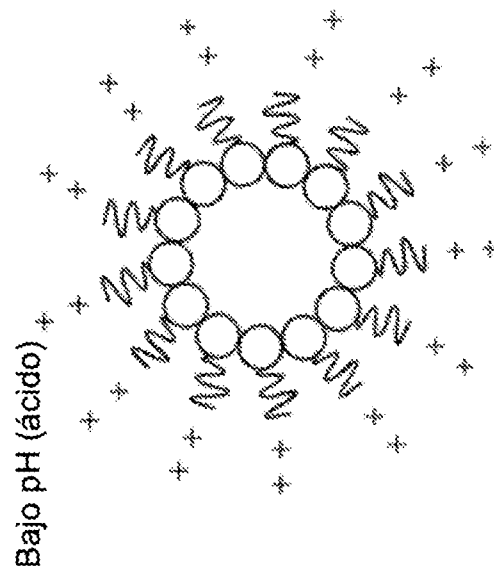


FIG. 42B

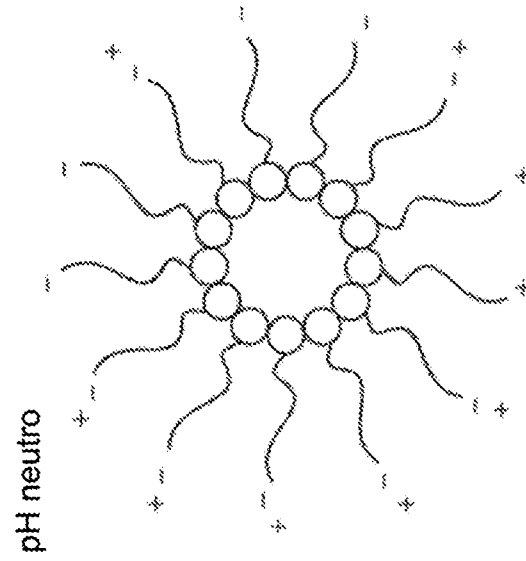


FIG. 42C

Dinámica de colas de terminales C

Colas de terminal C existen en múltiples estados que se espera que oscilen dinámicamente en el orden de MHz-GHz

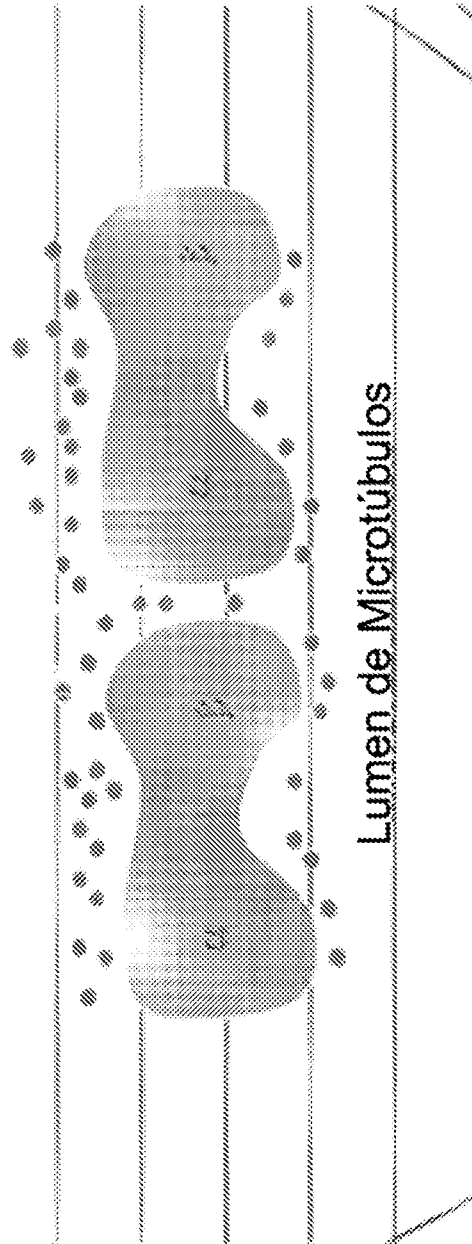


FIG. 43

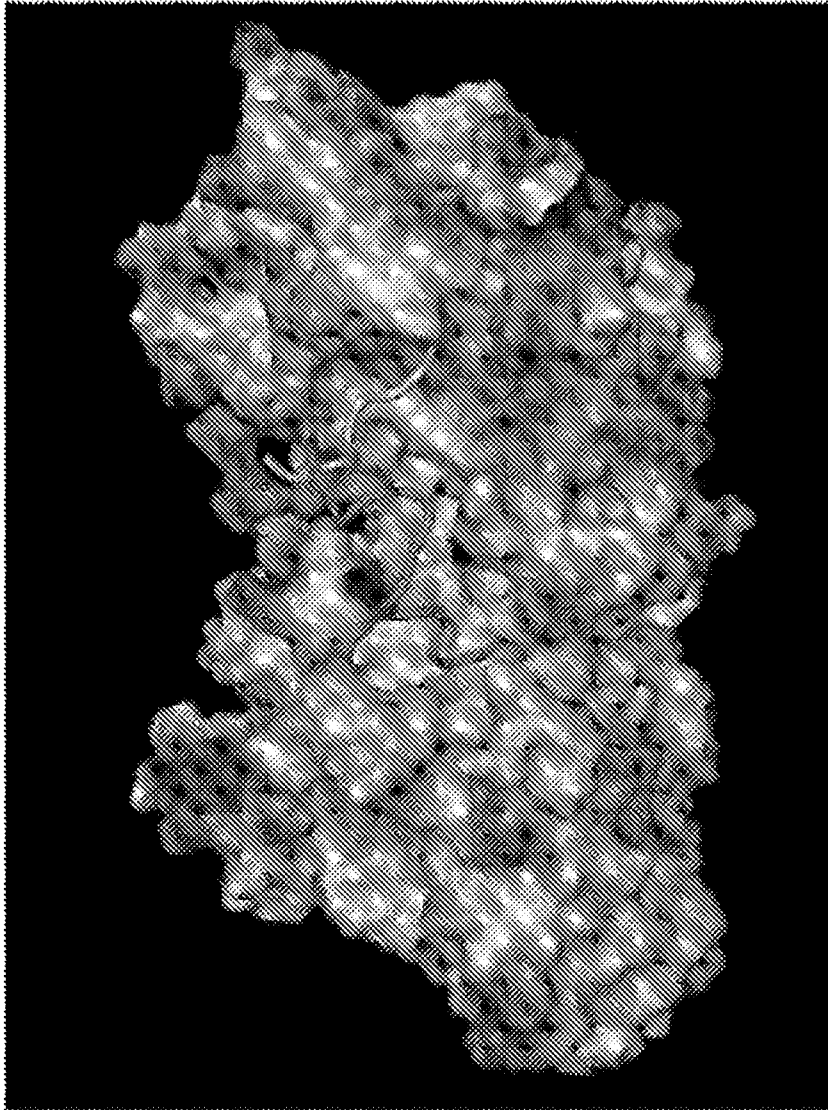


FIG. 44

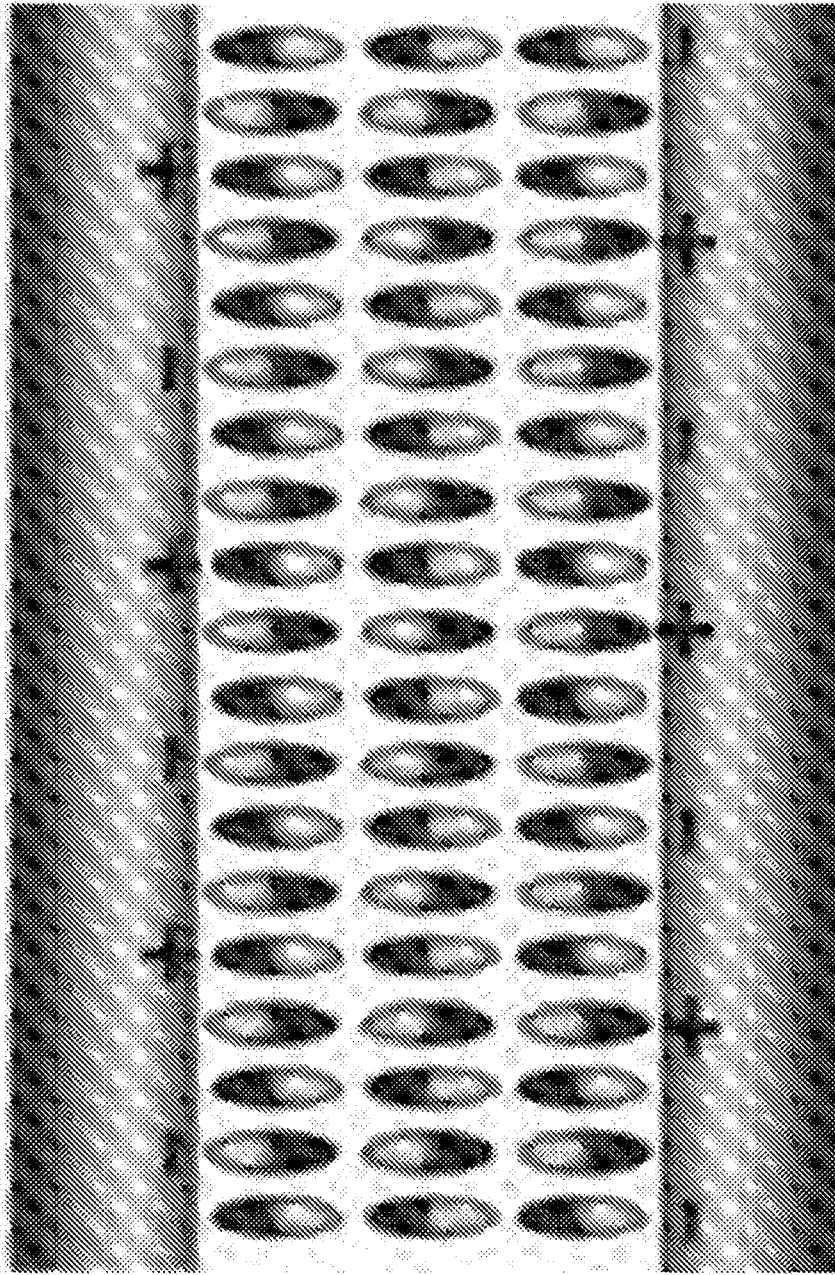


FIG. 45

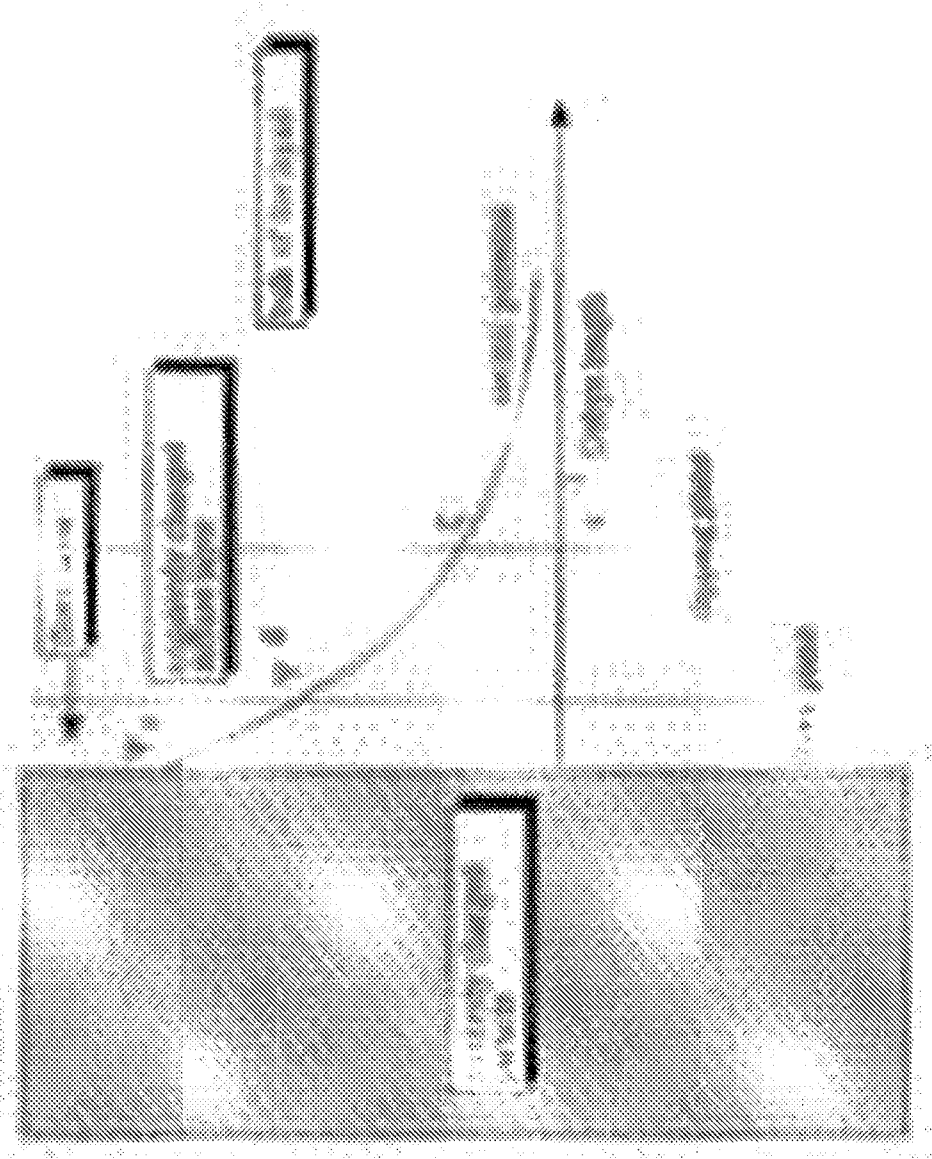


FIG. 46

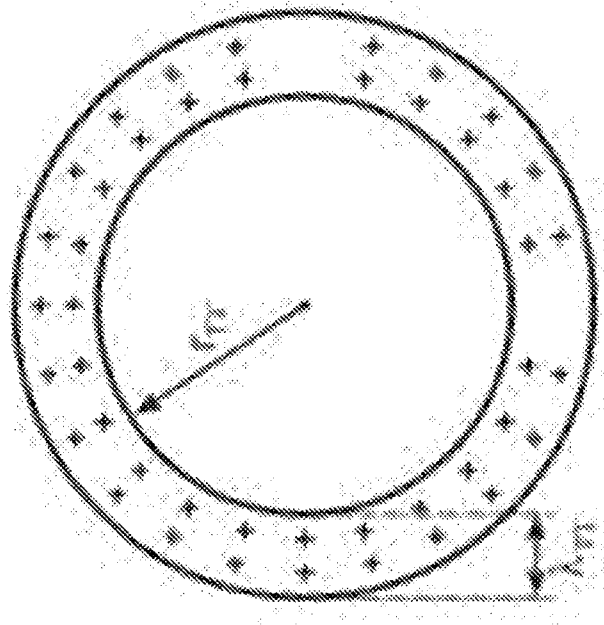


FIG. 47B

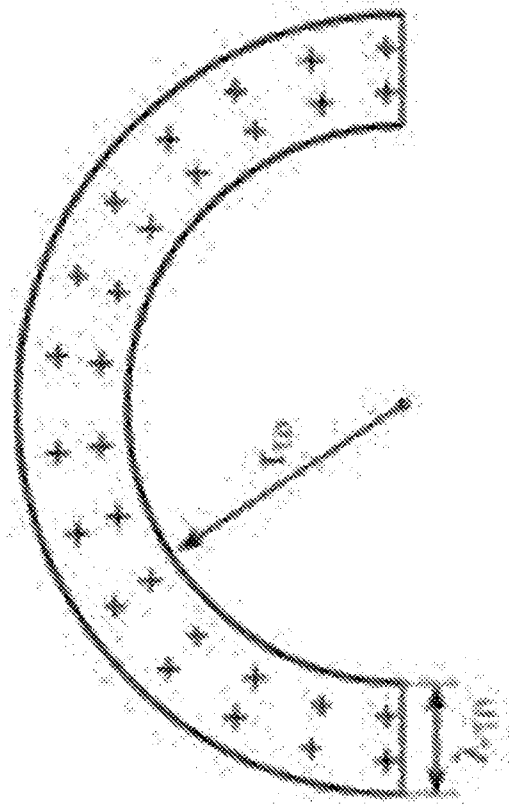


FIG. 47A

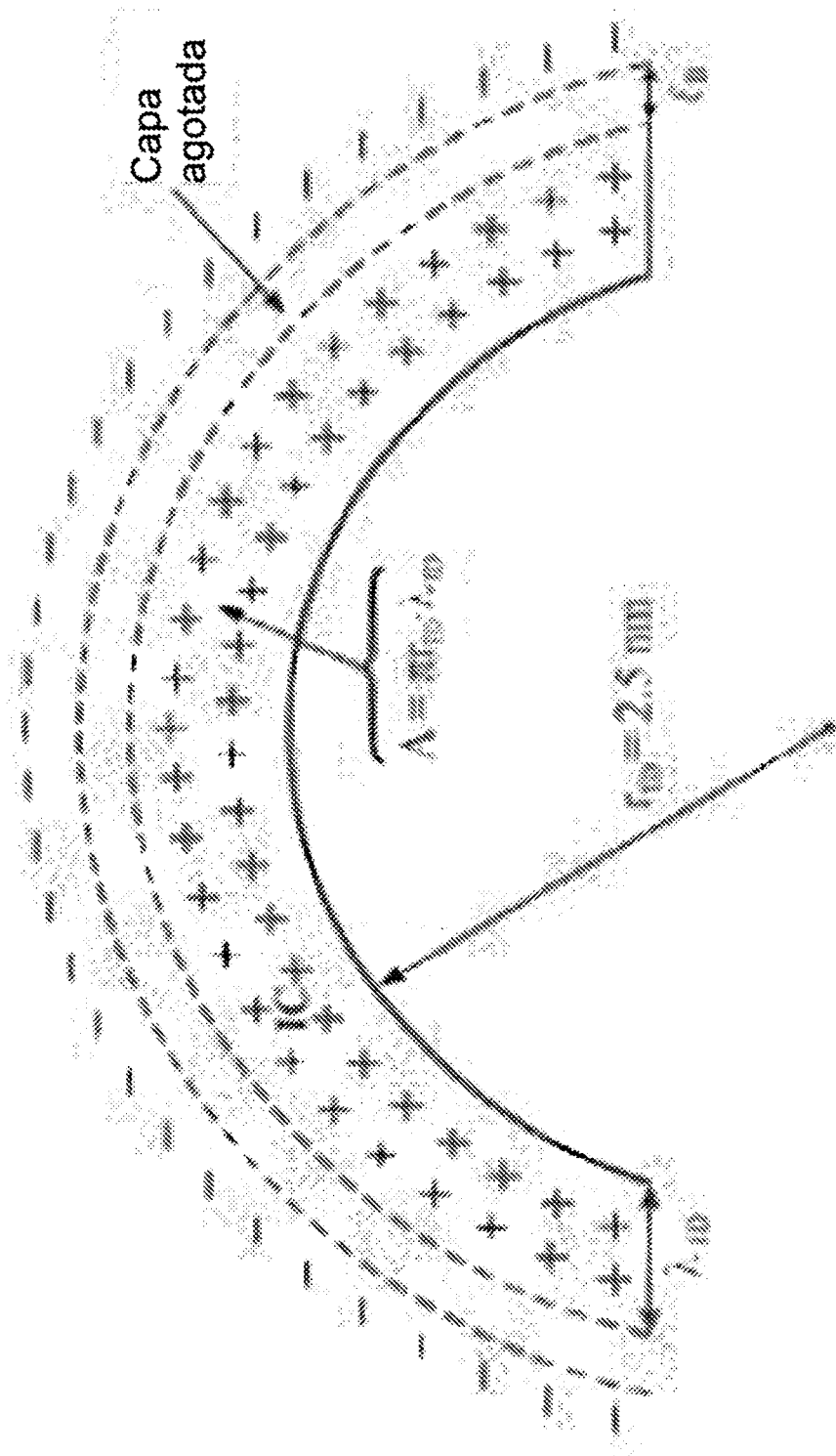


FIG. 48

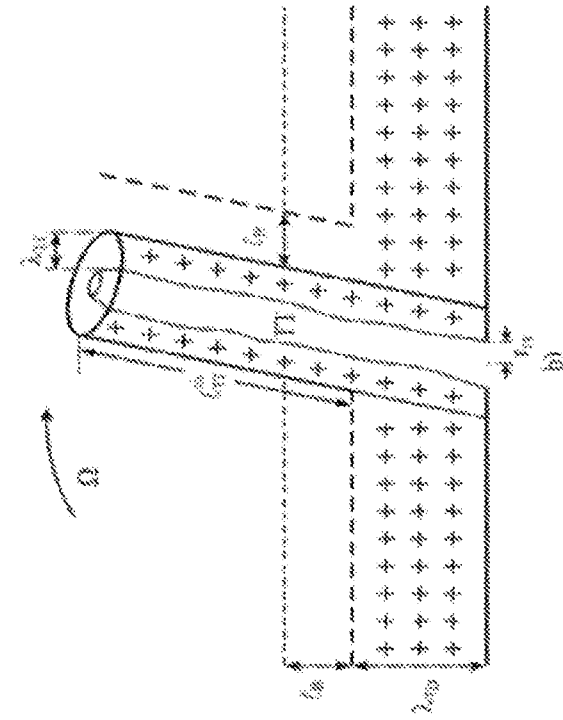


FIG. 49A

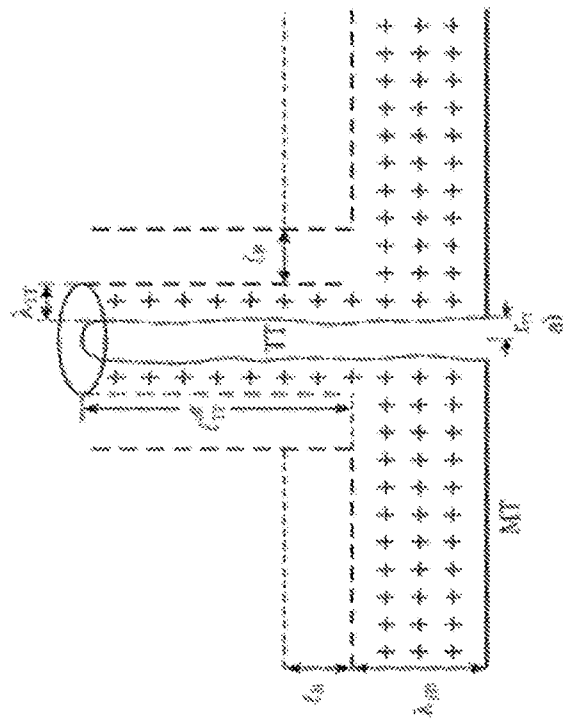
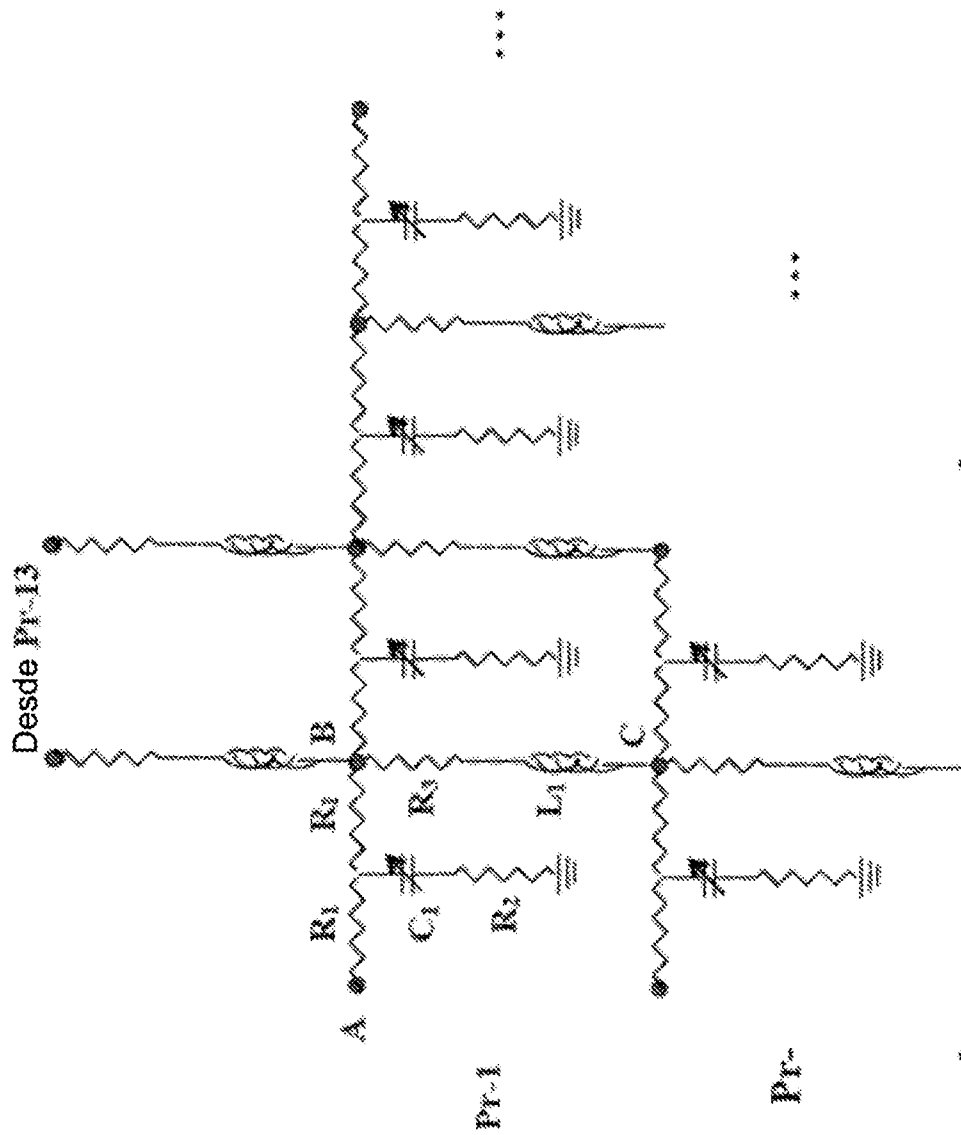


FIG. 49B



50
5
G.
E

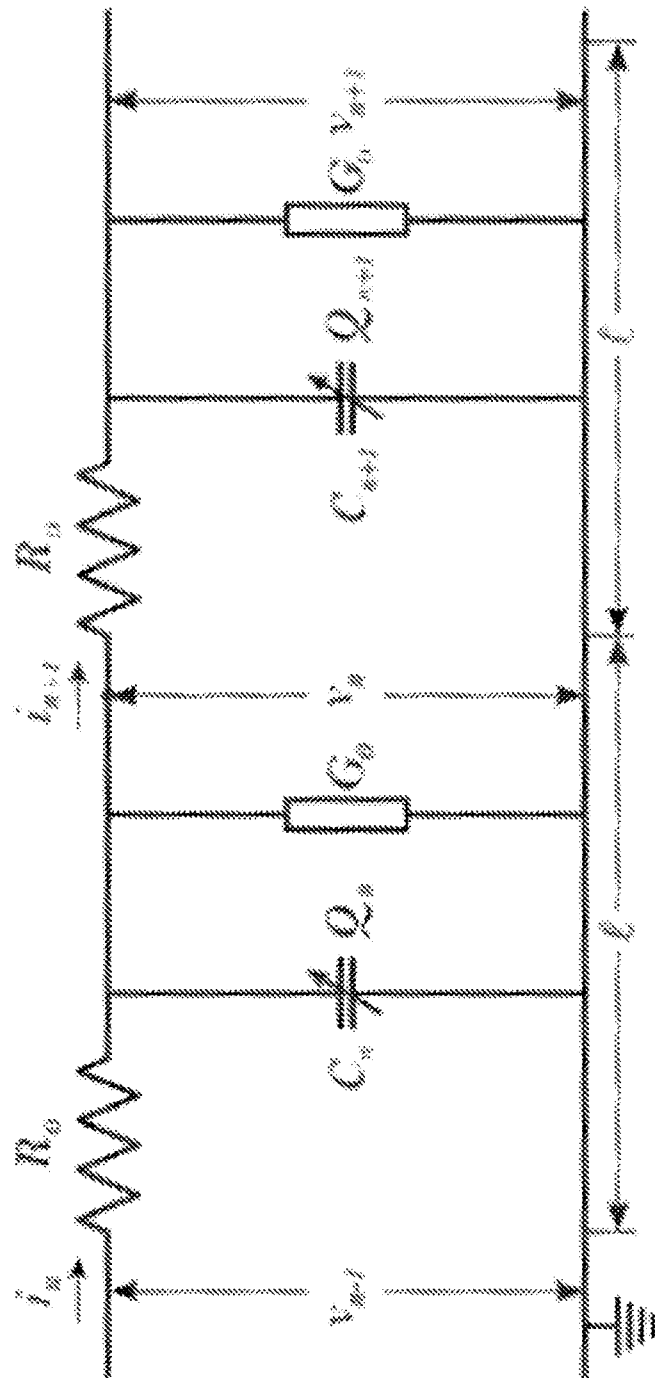


FIG. 51

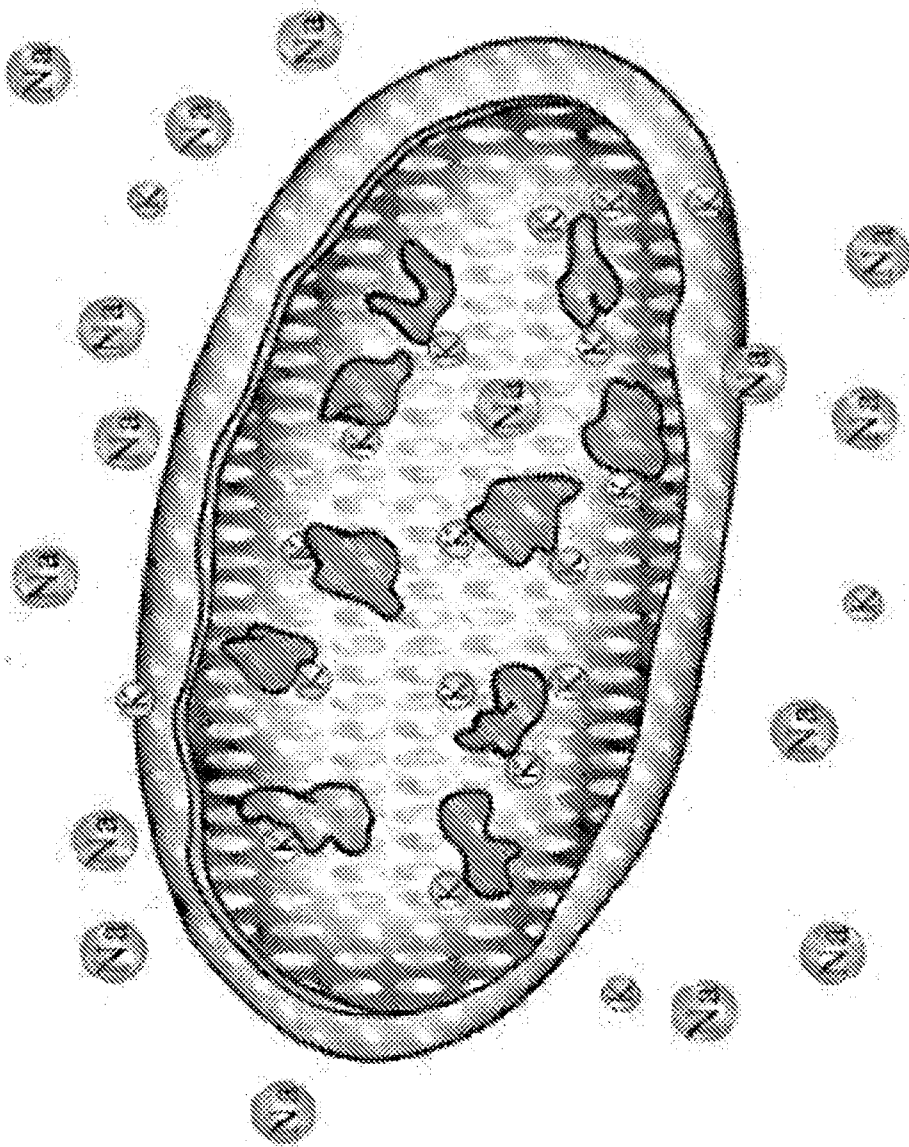


FIG. 52

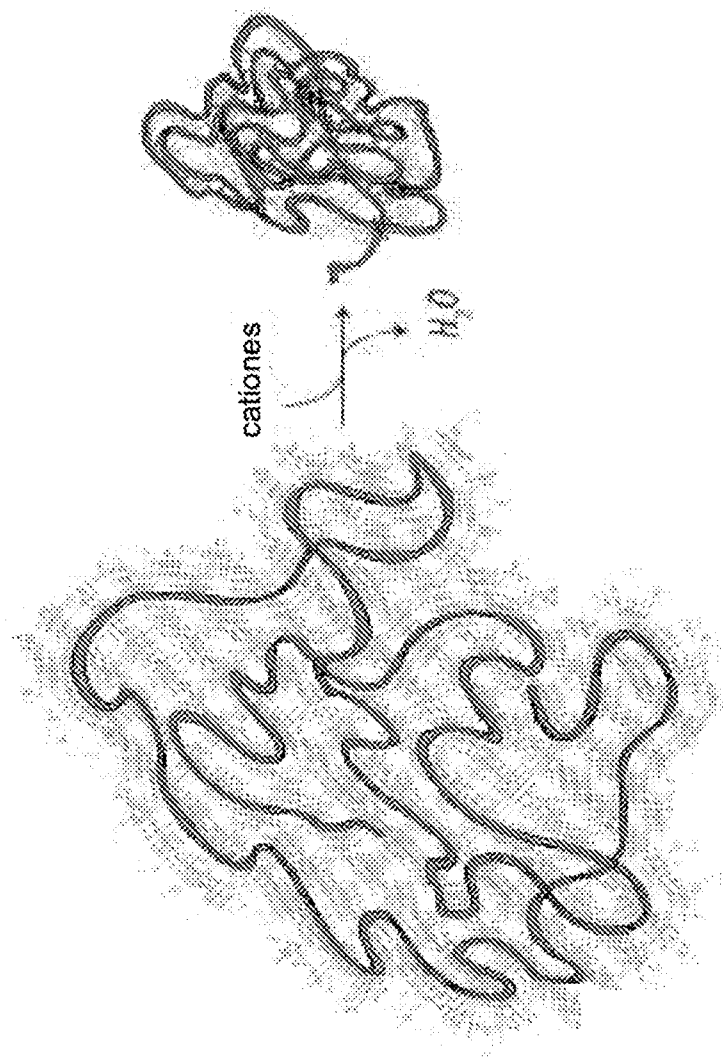


FIG. 53

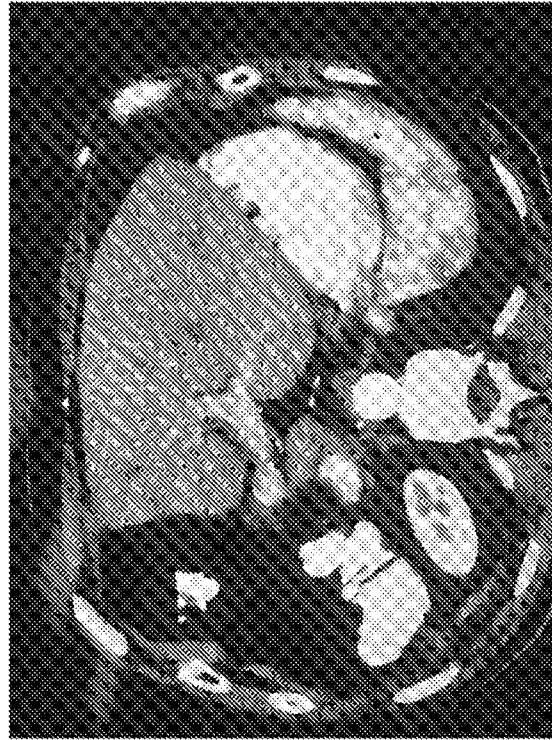


FIG. 54B

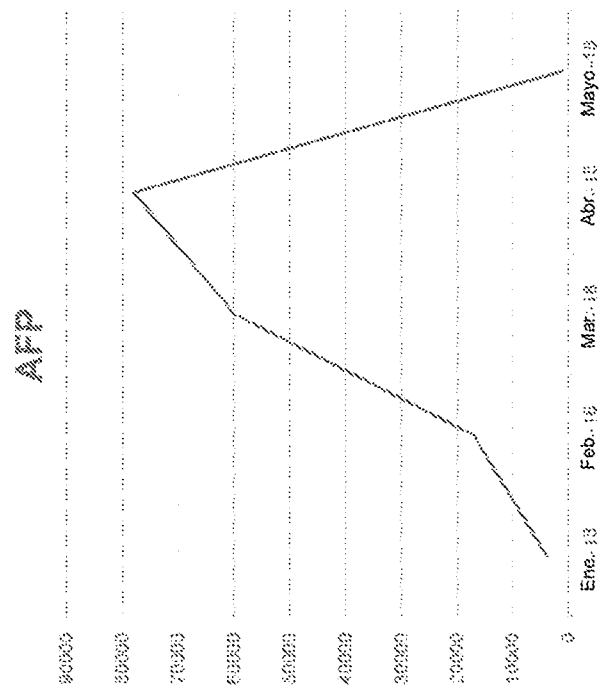


FIG. 54A



FIG. 55B



FIG. 55D



FIG. 55A

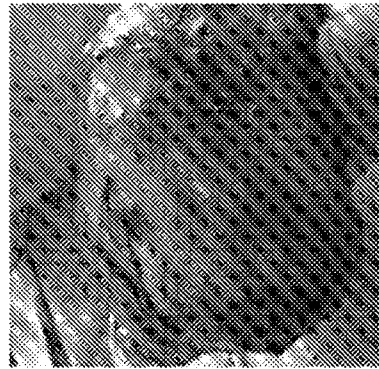


FIG. 55C



FIG. 55E



FIG. 56



FIG. 57A



FIG. 57B



FIG. 58

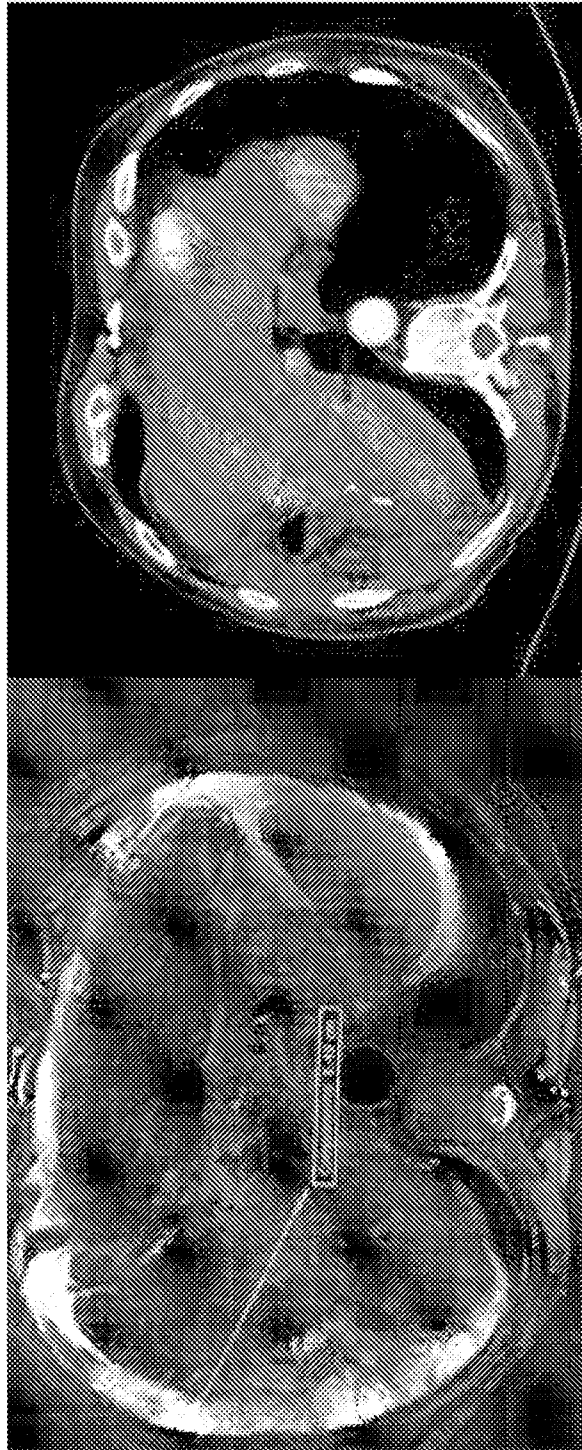


FIG. 59

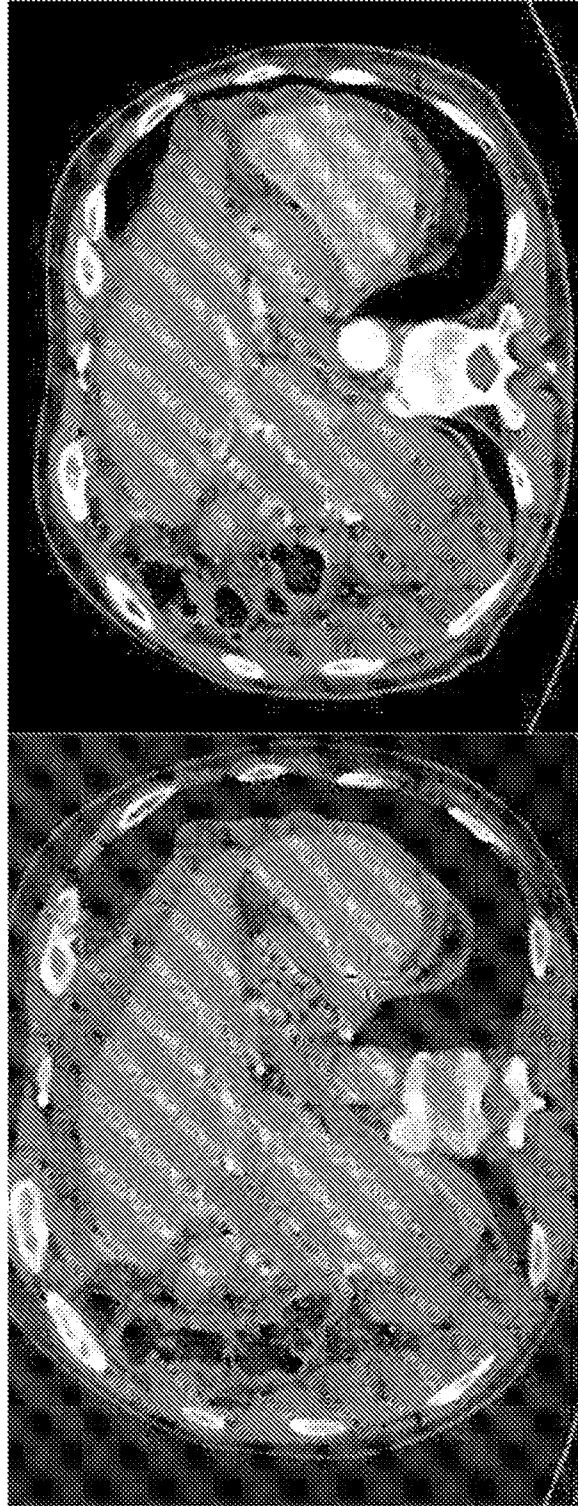


FIG. 60B

FIG. 60A



FIG. 61

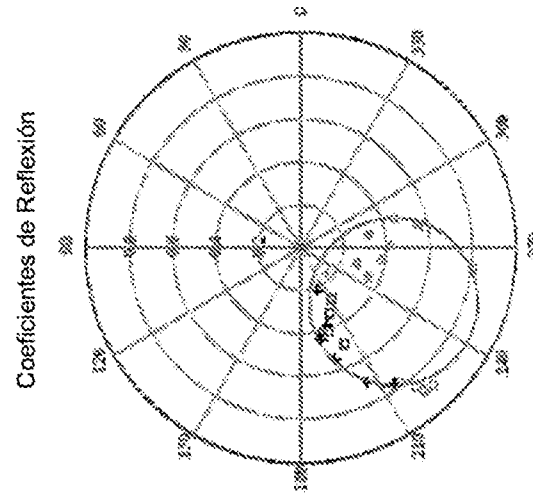


FIG. 62B

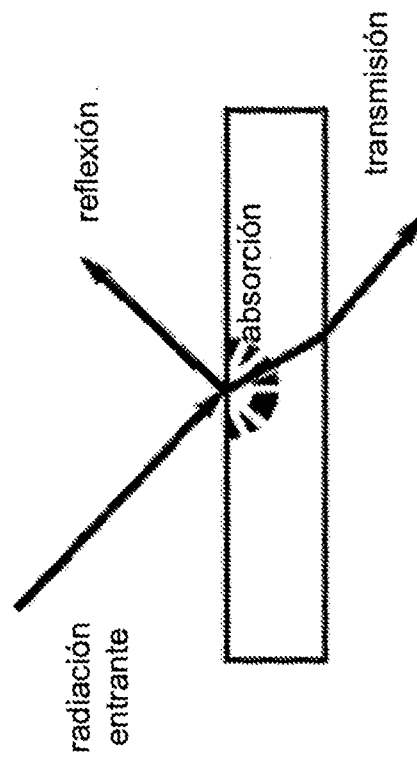


FIG. 62A

Estimaciones Asintóticas				
Variable Dependiente: Reflejada				
Diagnóstico	Media	Error Est.	Intervalo de Confianza del 95%	t-Stat
Constant	1051.21	11.71	1028.18	9022.68
FDC	1018.53	13.55	1007.44	9098.81

Estadística de Prueba: $H_0: \beta_{\text{reflejada}} = 0$

Muestreo: $N=1000$	691204.001
Z	-21.253
Señ. Asintóticas (2 colas)	4.253E-101

FIG. 63A

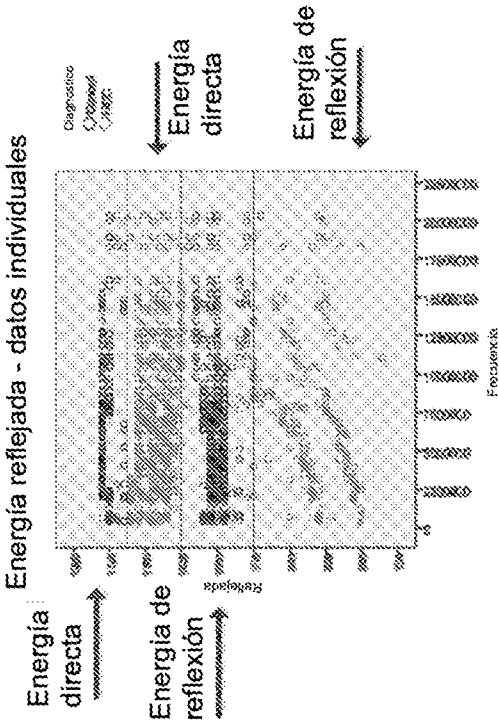


FIG. 63B

Valores medios para toda la cohorte

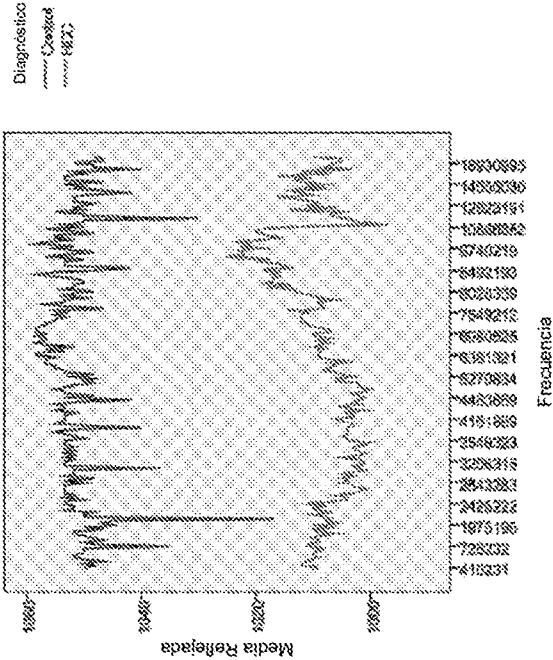


FIG. 63C

Energía Reflejada

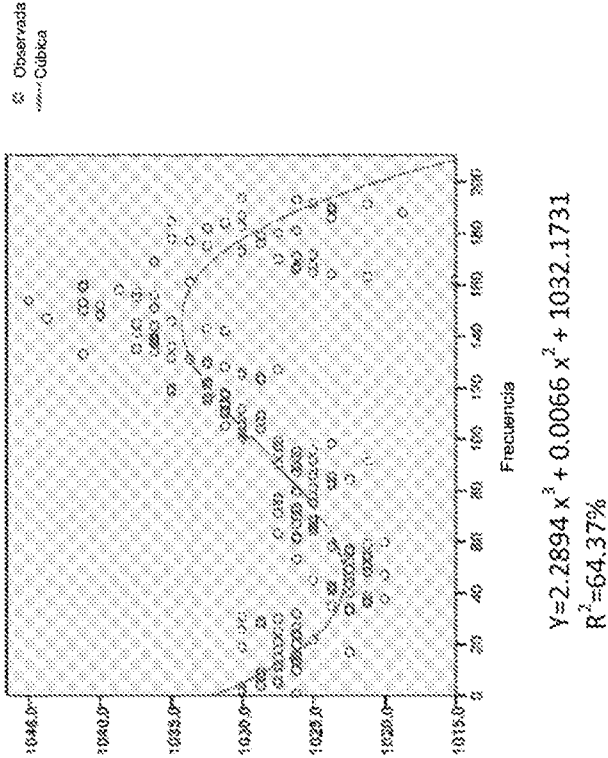


FIG. 63D

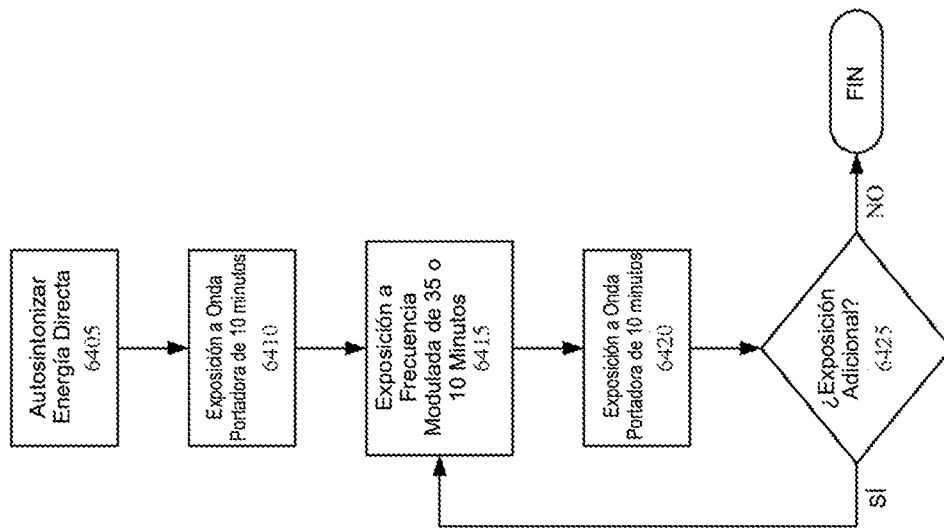


FIG. 64

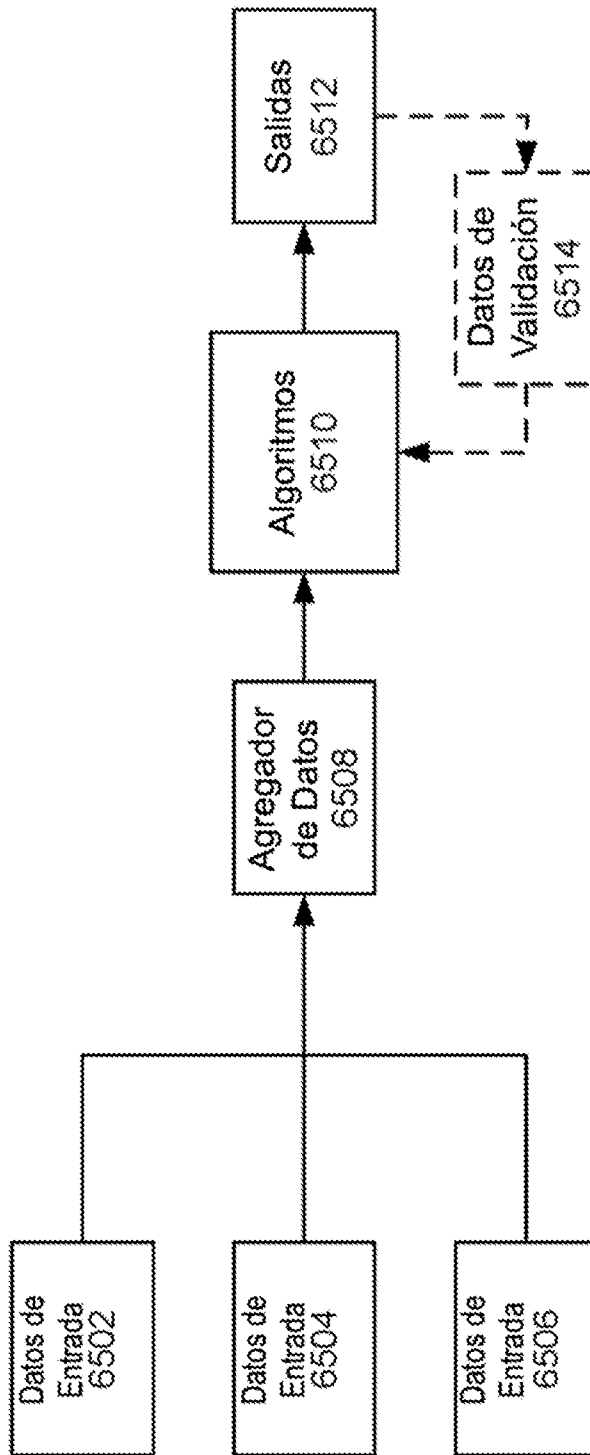


FIG. 65

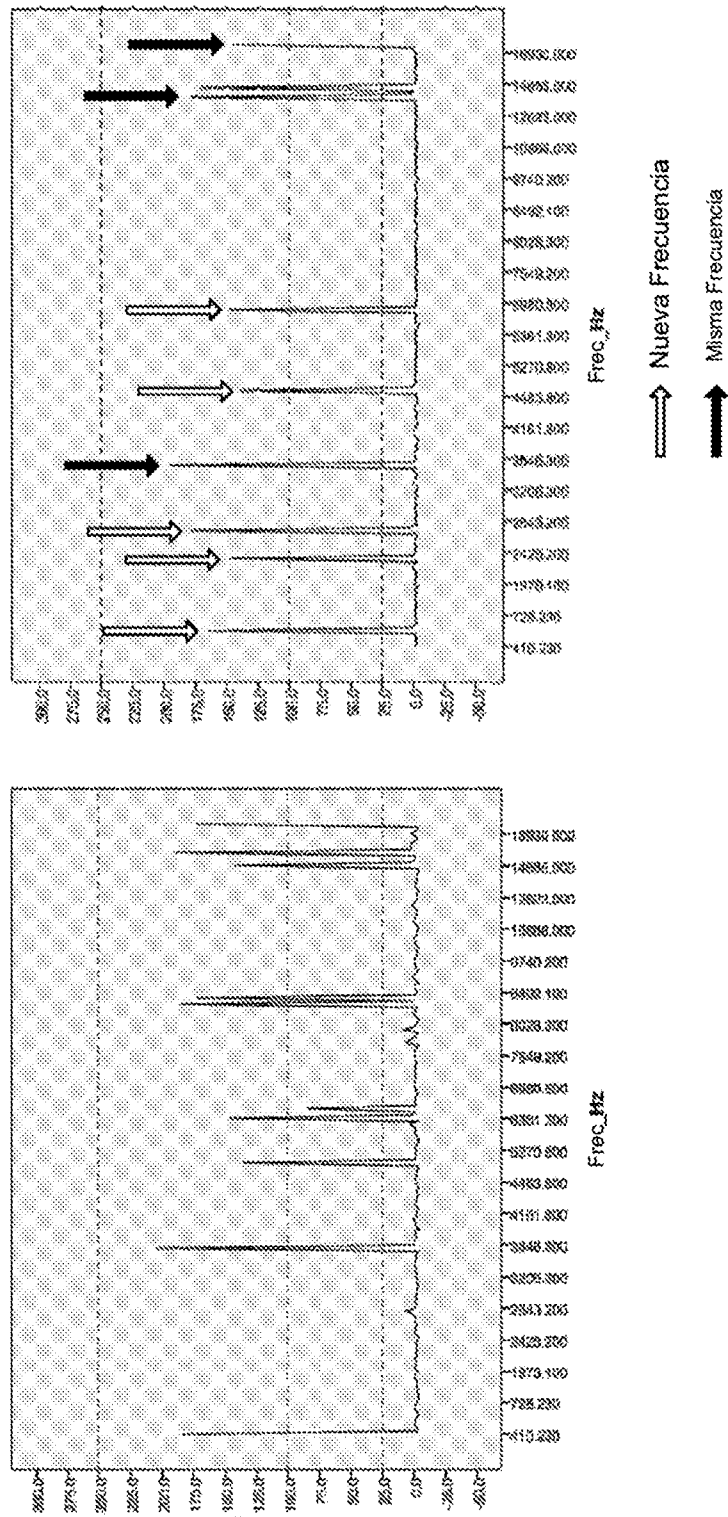


FIG. 66

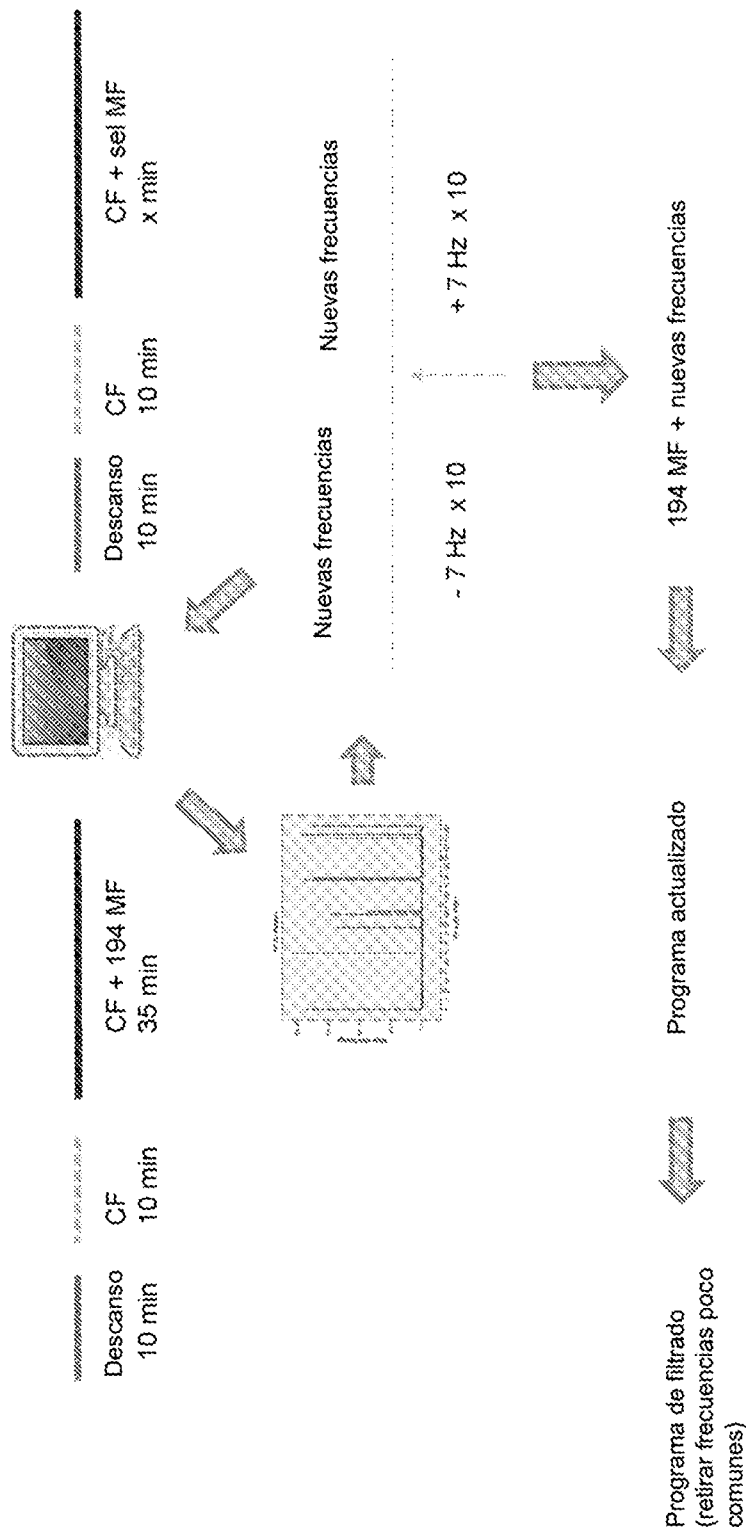


FIG. 67A

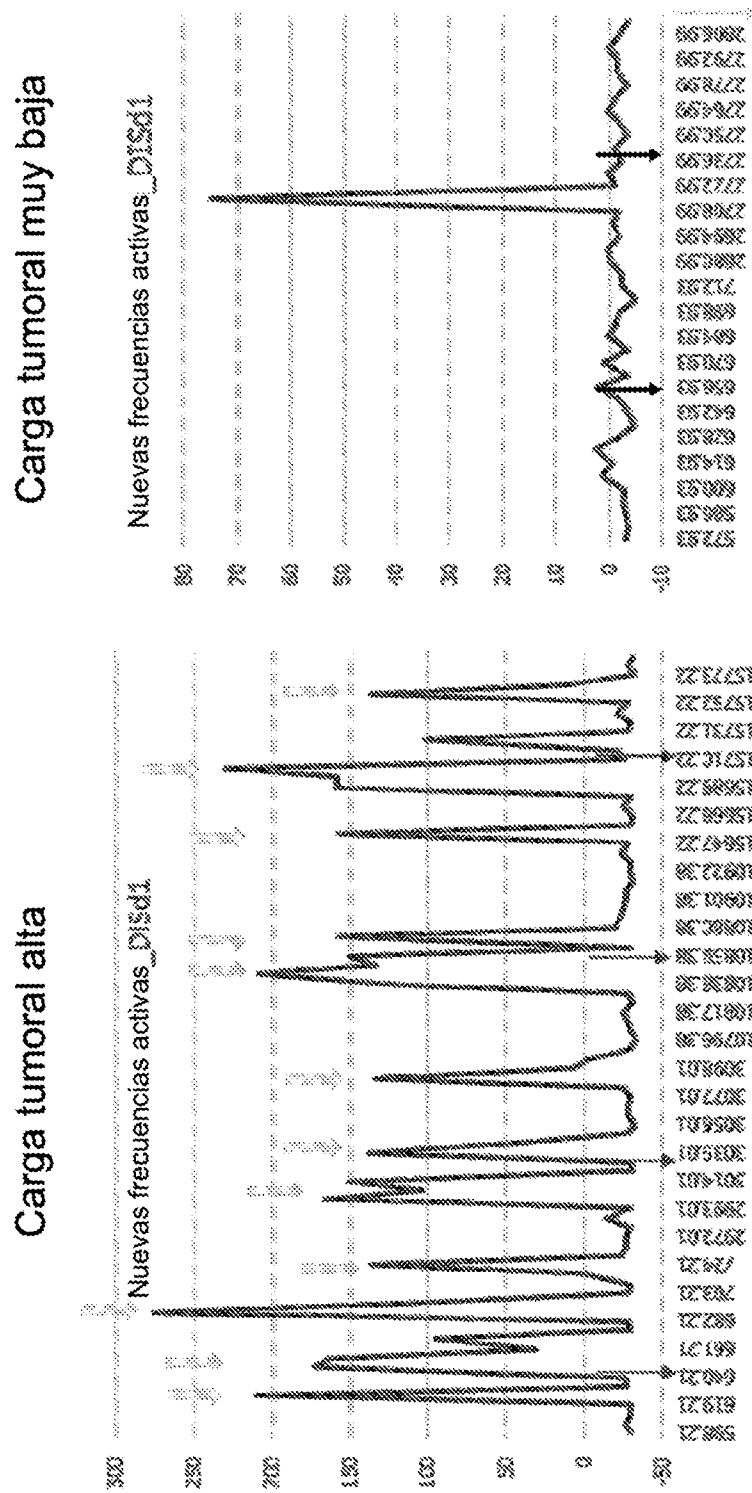


FIG. 67B

Delineadas		Padronizadas	
Frec. Hz	DISD1	Z (Frec.)	Z (DISD1)
572.93	-3.16	-1.61	-0.54
579.93	-3.84	-1.45	-0.85
586.93	-3.23	-1.29	-0.57
593.93	-2.88	-1.13	-0.41
600.93	-3.01	-0.97	-0.47
607.93	1.21	-0.81	1.44
614.93	-1.00	-0.64	0.44
621.93	2.66	-0.48	2.09
628.93	-2.08	-0.32	-0.05
635.93	-4.84	-0.16	-1.30
642.93	-3.75	0.00	-0.80
649.93	-2.11	0.16	-0.06
656.93	2.01	0.32	1.80
663.93	-3.83	0.48	-0.84
670.93	0.73	0.64	1.22
677.93	-3.87	0.81	-0.77
684.93	0.02	0.97	0.90
691.93	-1.06	1.13	0.41
698.93	-1.91	1.29	0.03
705.93	-5.30	1.45	-1.51
712.93	-2.33	1.61	-0.16
Media	-1.97	0.00	0.00
Desv. Est.	2.21	1.00	1.00

FIG. 68

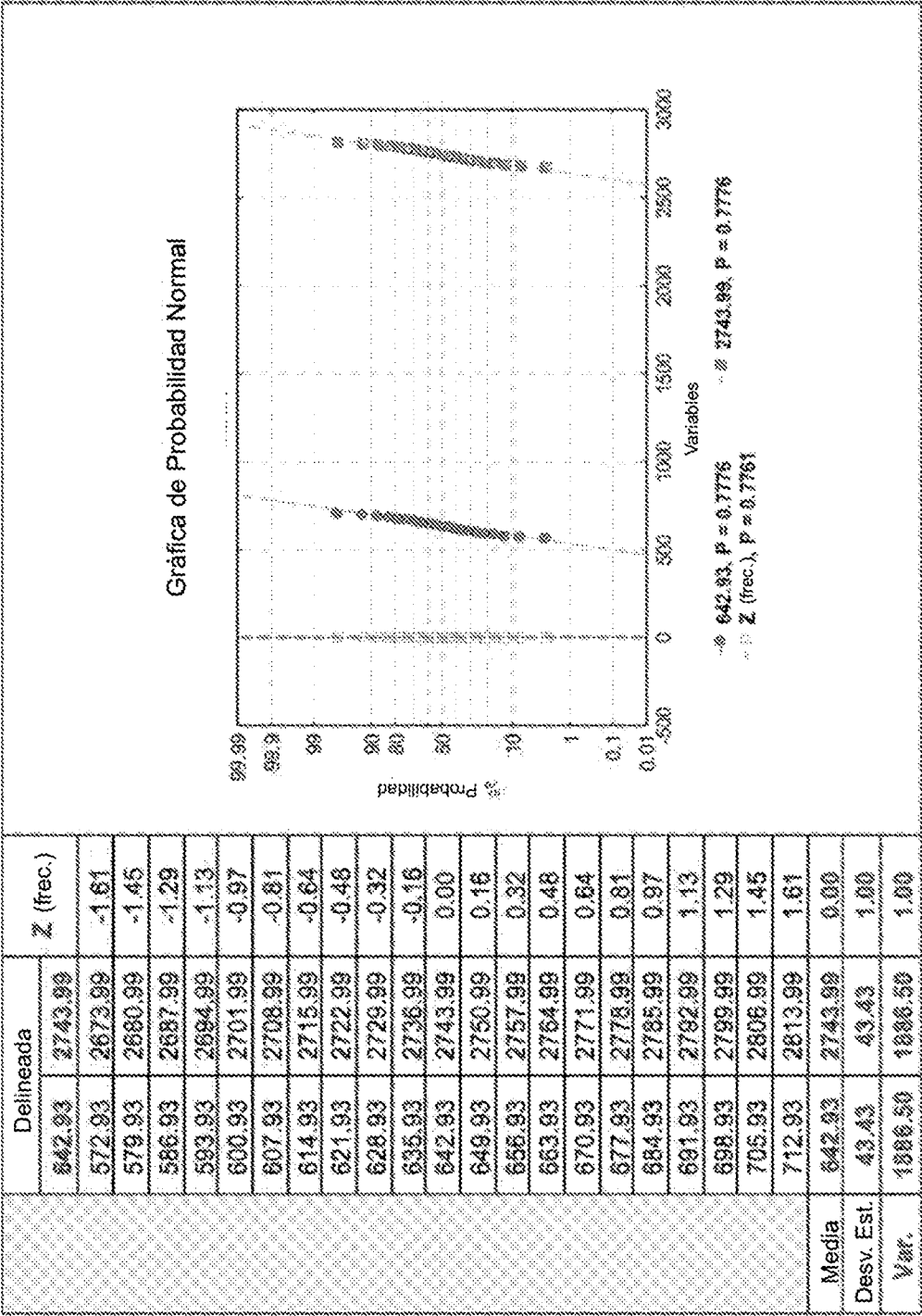


FIG. 69

Orden	Frec. Hz	Z(DISC1)	Residuos Estudentizados	Distancia de Cook
1	2673.99	-0.25	-0.5739	0.0355
2	2630.99	-0.15	-0.4188	0.0158
3	2687.99	-0.12	-0.3532	0.0094
4	2694.99	-0.25	-0.4578	0.0151
5	2701.99	-0.17	-0.3427	0.0061
6	2708.99	-0.25	-0.3951	0.0088
7	2715.99	4.33	4.3462	0.0094
8	2722.99	-0.20	-0.2654	0.0028
9	2729.99	-0.12	-0.1761	0.0008
10	2736.99	-0.26	-0.2907	0.0022
11	2743.99	-0.18	-0.1824	0.0008
12	2750.99	-0.34	-0.3178	0.0026
13	2757.99	-0.24	-0.1698	0.0010
14	2764.99	-0.13	-0.0511	0.0001
15	2771.99	-0.19	-0.0856	0.0003
16	2778.99	-0.34	-0.2133	0.0020
17	2785.99	-0.23	-0.0730	0.0003
18	2792.99	-0.22	-0.0353	0.0001
19	2799.99	-0.11	0.1082	0.0009
20	2806.99	-0.24	-0.0004	0.0000
21	2813.99	-0.35	-0.0913	0.0008

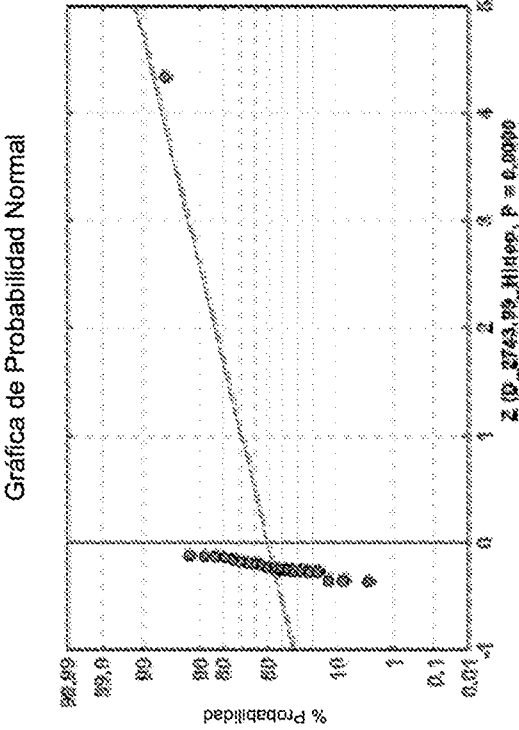


FIG. 70

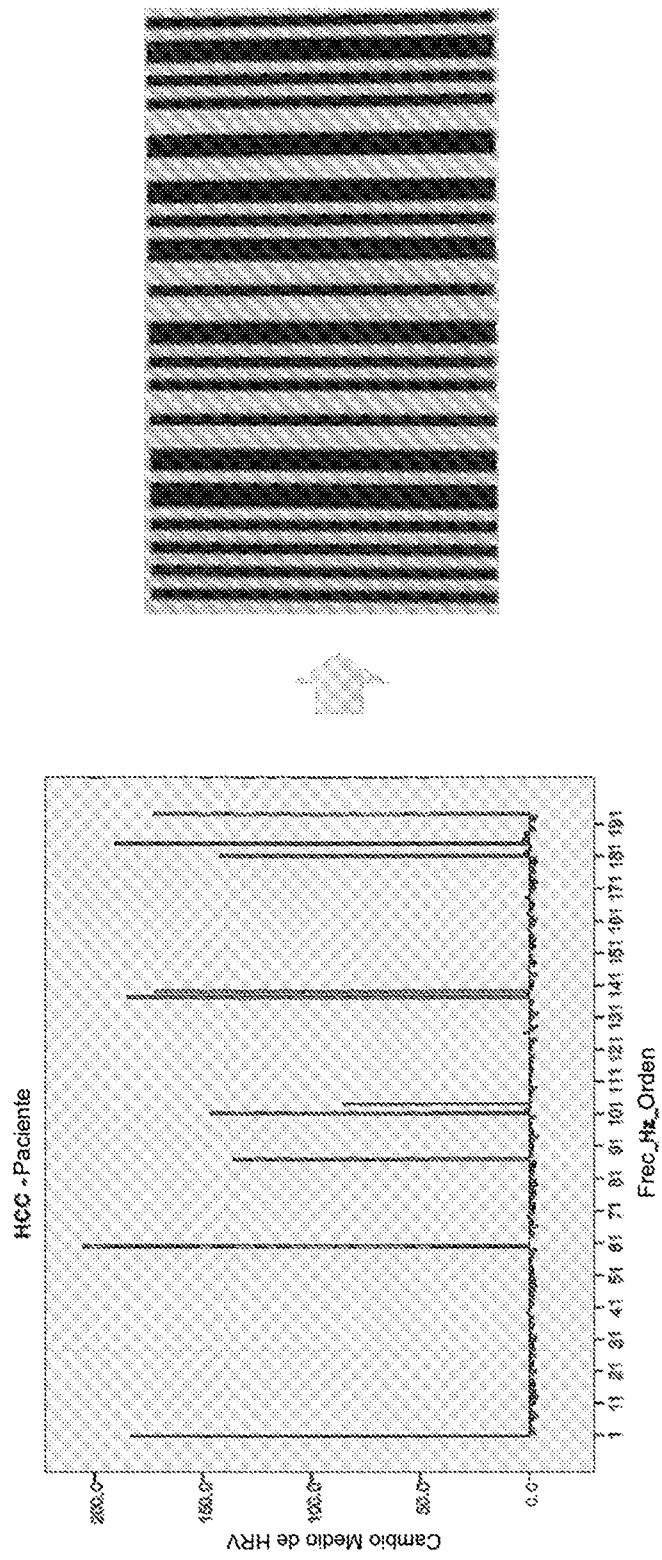


FIG. 71

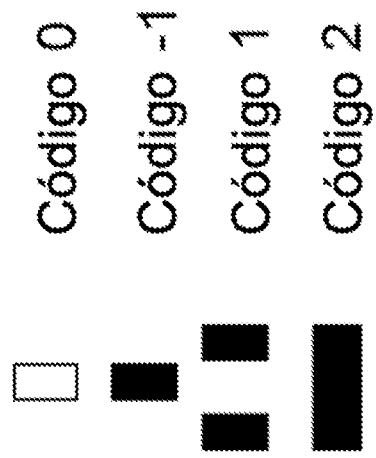


FIG. 72

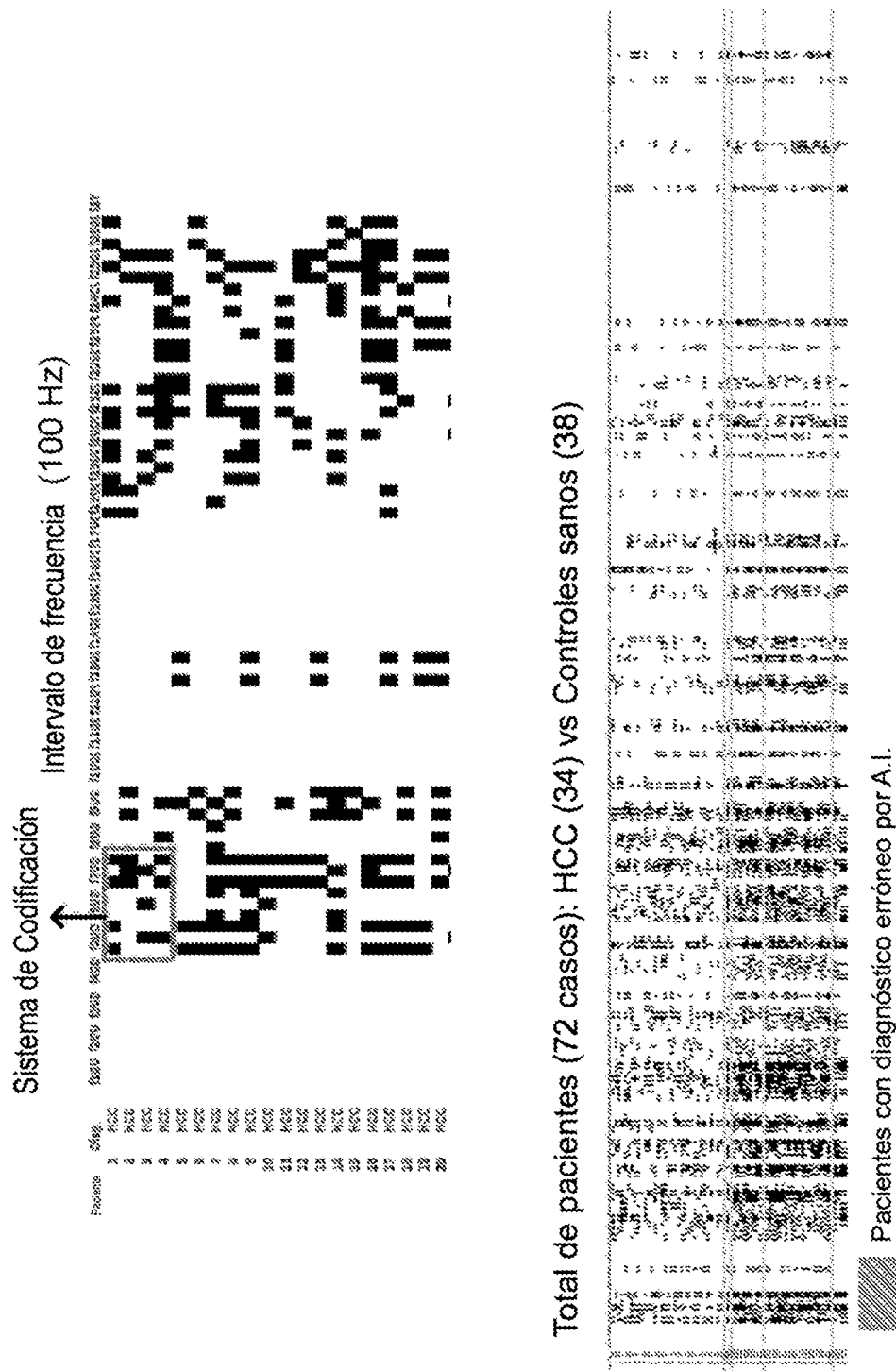


FIG. 73

AI				
Real	HCC		Sano	
	HCC		Sano	
	HCC	Sano	HCC	Sano
	34	0	47,2%	0%
	6	32	8,3%	44.4%

N = 72

Sensibilidad = 100.0%

Especificidad = 84.2%

Precisión = 91.6%

FIG. 74

[illegible]

FIG. 75A

Latido	RR1D1	RR1S02	RR1D1xS02	RR1CM	RR1TPVs	Frecuencia	DN
1	13,8789264	53,7068018	745,382747	-6907,8288	57,2037333	4	8,55E+07
2	51,6567542	84,9515646	4388,32209	-6035,7519	89,7054474	14	8,58E+07
3	27,8759158	40,6380658	1132,8233	11829,1202	43,0042137	24	1,46E+08
4	40,5454393	34,3807524	1393,98271	-26582,556	36,3831032	34	3,29E+08
5	35,0480871	40,5817451	1422,31253	-3496,0755	42,8842484	44	4,32E+07
6	42,5039809	29,4086701	1249,98555	990,223308	30,8444657	54	1,24E+07
7	45,1901092	36,0755196	1630,25667	3137,92983	38,4382246	64	3,98E+07
8	46,765476	33,6755254	1574,85198	-22828,727	35,9011693	74	2,83E+08
9	39,8256199	32,1894788	1281,96595	47,5721464	34,3384147	84	1,78E+06
10	30,2713377	47,7661583	1445,94551	4519,26636	50,6761039	94	5,61E+07
11	35,186602	23,8825096	840,344361	2685,30061	25,1495254	104	3,33E+07
12	37,479101	52,3296708	1961,26902	-18712,683	55,6259221	114	2,32E+08
13	53,6928877	42,3805183	2275,53241	4844,34643	44,7894832	124	6,02E+07
14	34,0572425	44,5420995	1516,98109	-11106,596	47,2445818	134	1,37E+08
15	46,6213262	24,6540229	1149,40324	12824,1034	26,2531618	144	1,59E+08
16	32,445878	39,6020208	1284,92233	-30406,893	41,9408539	154	3,77E+08
17	74,9106161	98,5793958	7384,64327	-13693,11	104,217338	164	1,89E+08
18	44,7166188	40,2697042	1809,72501	-11245,794	42,4305224	174	1,39E+08
19	49,3476794	49,535279	2444,45107	-1585,6643	52,3216238	184	1,97E+07
20	34,0536542	34,4127831	1171,88101	4490,32455	36,3052018	194	5,57E+07
21	35,2361801	23,5102587	828,409828	-11087,768	24,8419718	204	1,37E+08
22	37,1406638	54,5350674	2025,46861	9562,95019	57,4914802	214	1,19E+08
23	32,5973769	42,9152428	1398,92435	-11403,819	45,5420335	224	1,41E+08

FIG. 75B

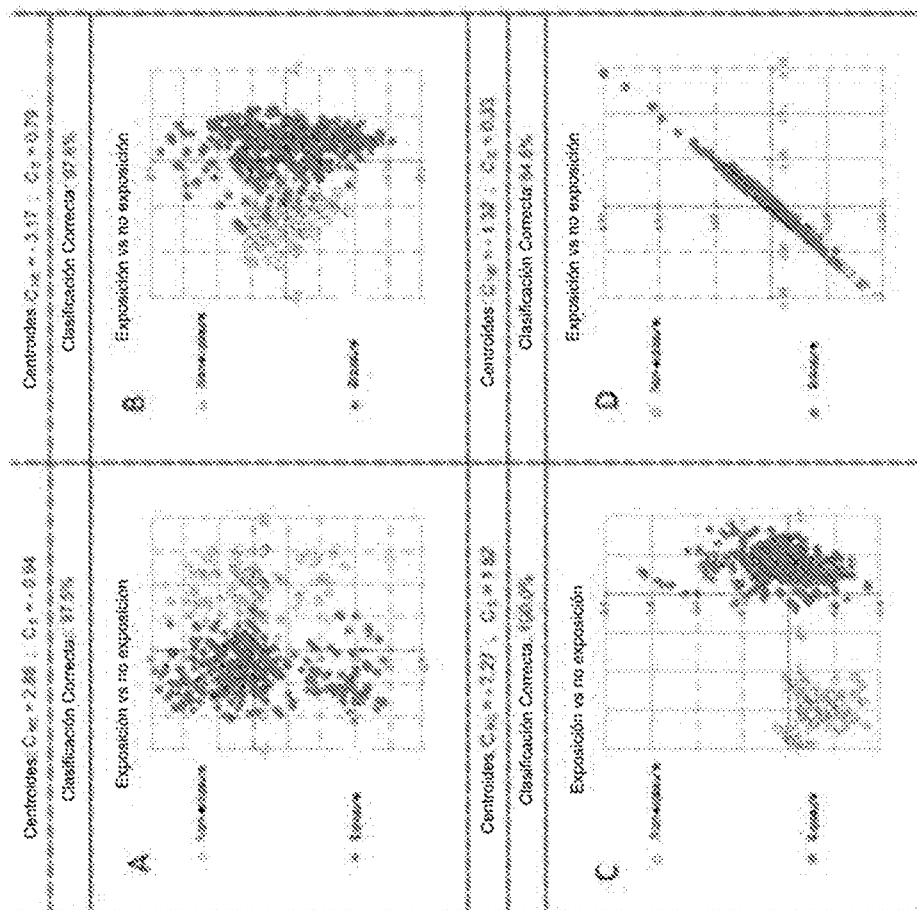


FIG. 76

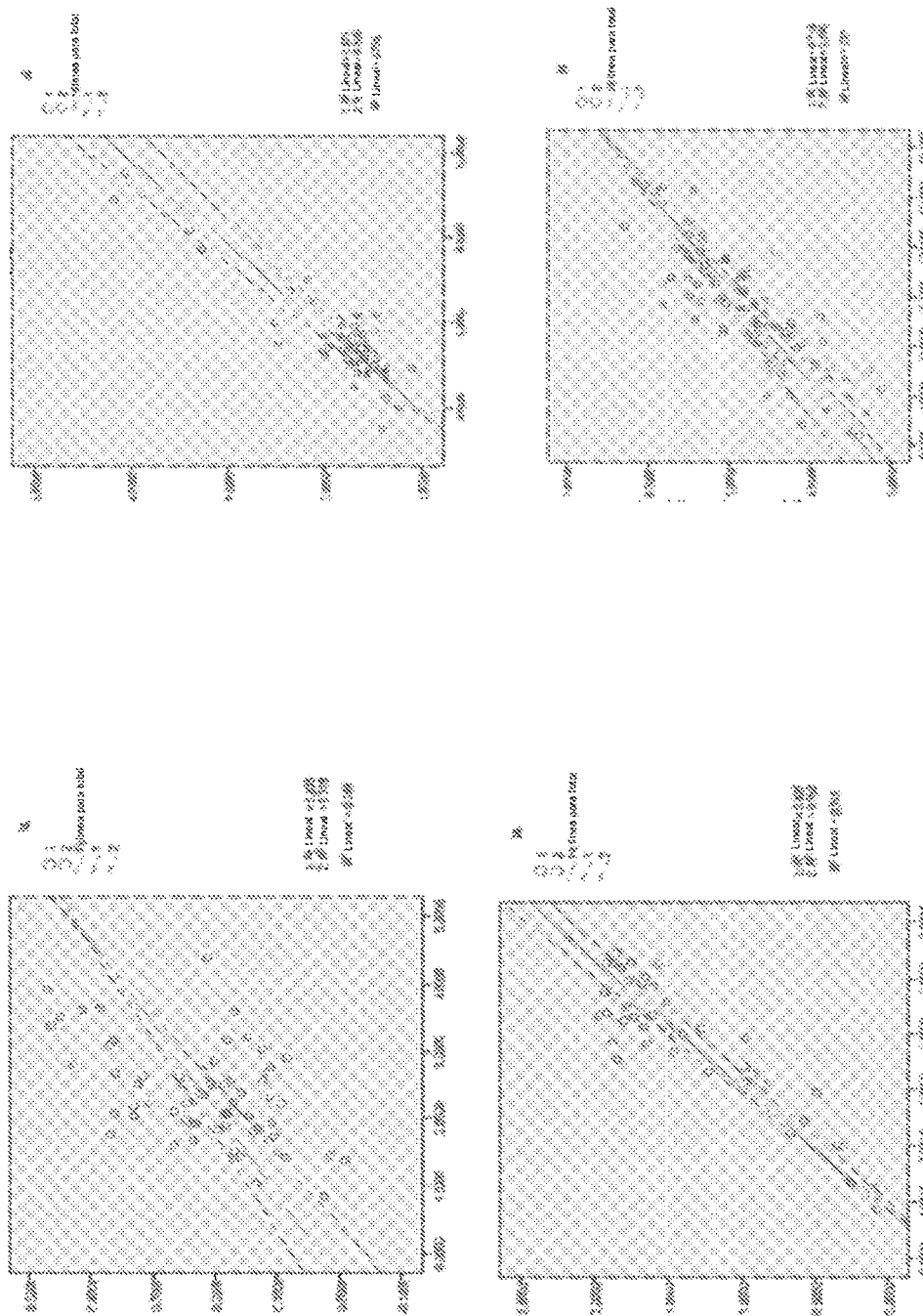


FIG. 77

Código de paciente	código de frecuencia	S01	S02	OIS01	OIS02
4	4	19.8789284	9.97088019	27.990908	7.00373179
4	14	31.0567542	8.40515626	10.2475218	21.58120101
4	24	27.8751158	40.6388658	11.599166	20.7924687
4	34	40.5454991	9.49807524	0.8837912	26.888821
4	44	35.048871	40.5817451	8.96114594	20.7888595
4	54	42.5038800	29.4086701	1.09474800	11.86182144
4	64	45.1801092	16.0755186	1.78887676	25.2852140
4	74	46.785476	1.16759254	5.95634962	27.6852181
4	84	38.8252188	12.1824788	1.58311254	28.1810737
4	94	30.2711977	47.7661581	11.1378847	19.8049682
4	104	35.1888802	2.88825086	6.22253042	17.4888840
4	114	37.476101	52.1286708	1.03011199	8.04088175
4	124	51.6828877	42.18805181	12.2888559	18.8888182
4	134	34.0571425	4.45438886	7.95188886	16.828855
4	144	46.6211262	24.6540229	5.21278976	26.7185116
4	154	32.448878	39.6883228	8.8693544	11.7885198
4	164	74.9188181	88.6794858	14.5288887	17.7888119
4	174	44.7188188	40.2687042	1.3078884	11.1088883
4	184	40.5676786	48.595278	7.88884781	11.8952755
4	194	34.8888842	9.44127891	7.28887819	28.887719

FIG. 78

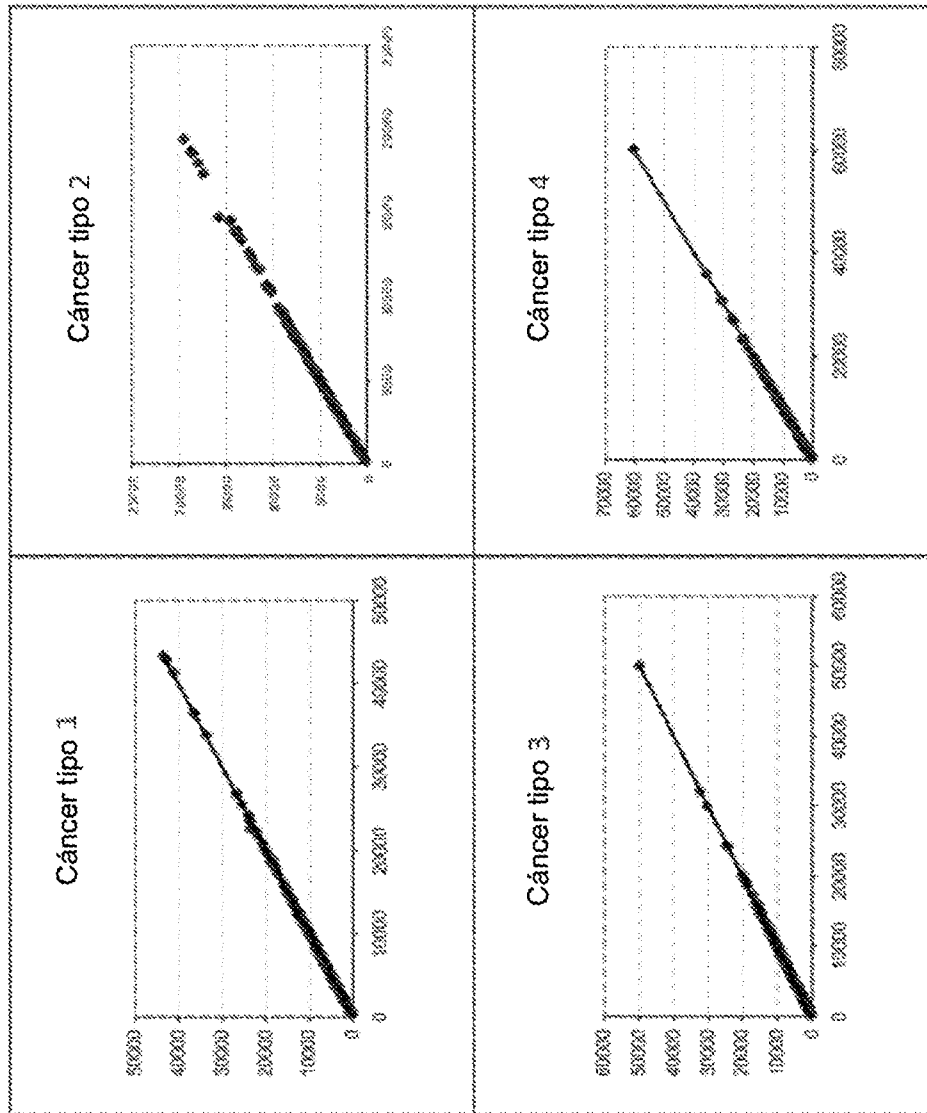


FIG. 79A

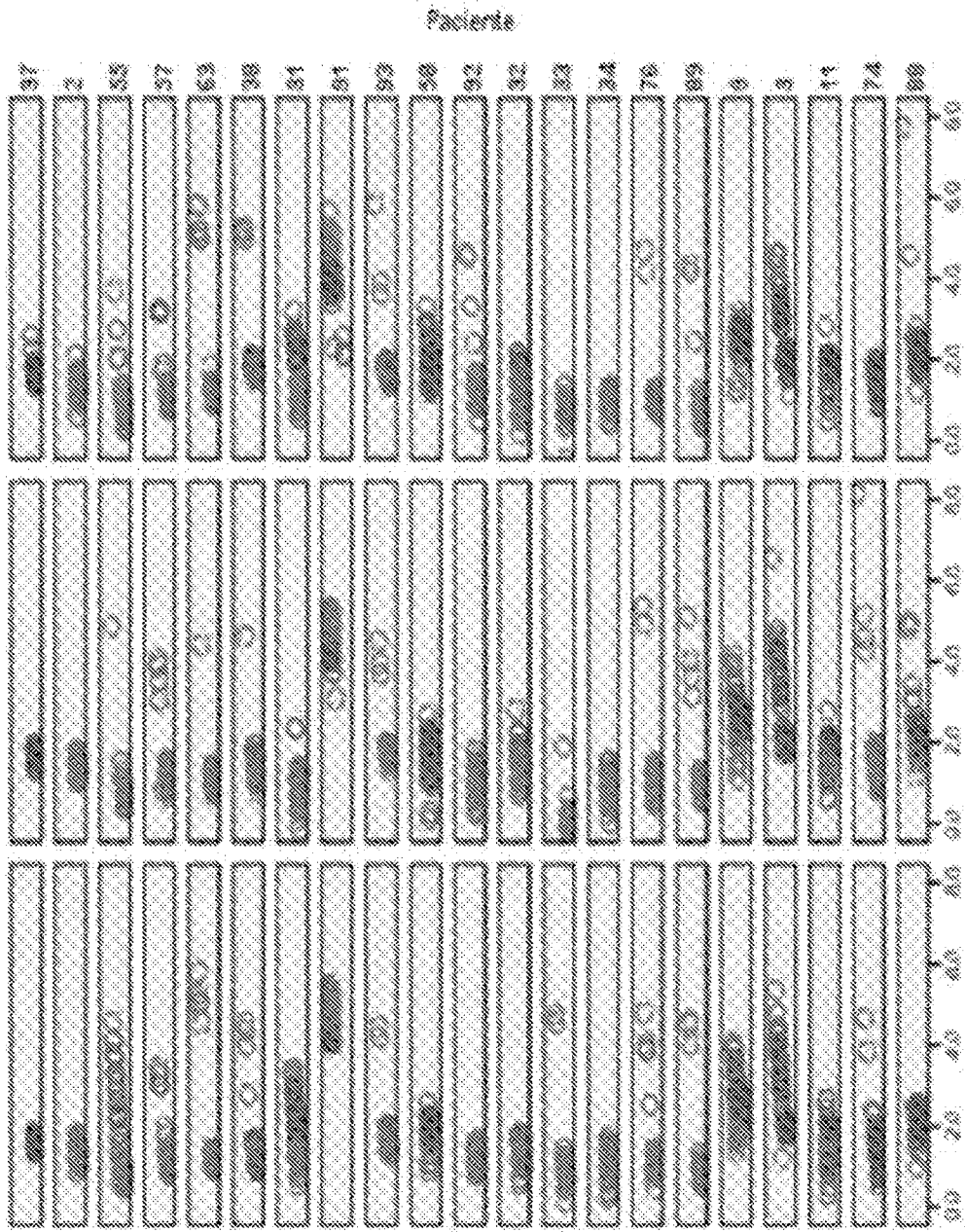


FIG. 79B

Cálculo por
siguientes cuatro
latidos del corazón

Latido del corazón	Var. Inst.
790	11,3745
791	9,166
792	1,542
793	1,646
794	7,4795
795	6,0415
796	171,8545
797	500,023
798	520,712
799	178,7105

Siguiente cálculo instantáneo de
latido de variabilidad hemodinámica

FIG. 80A

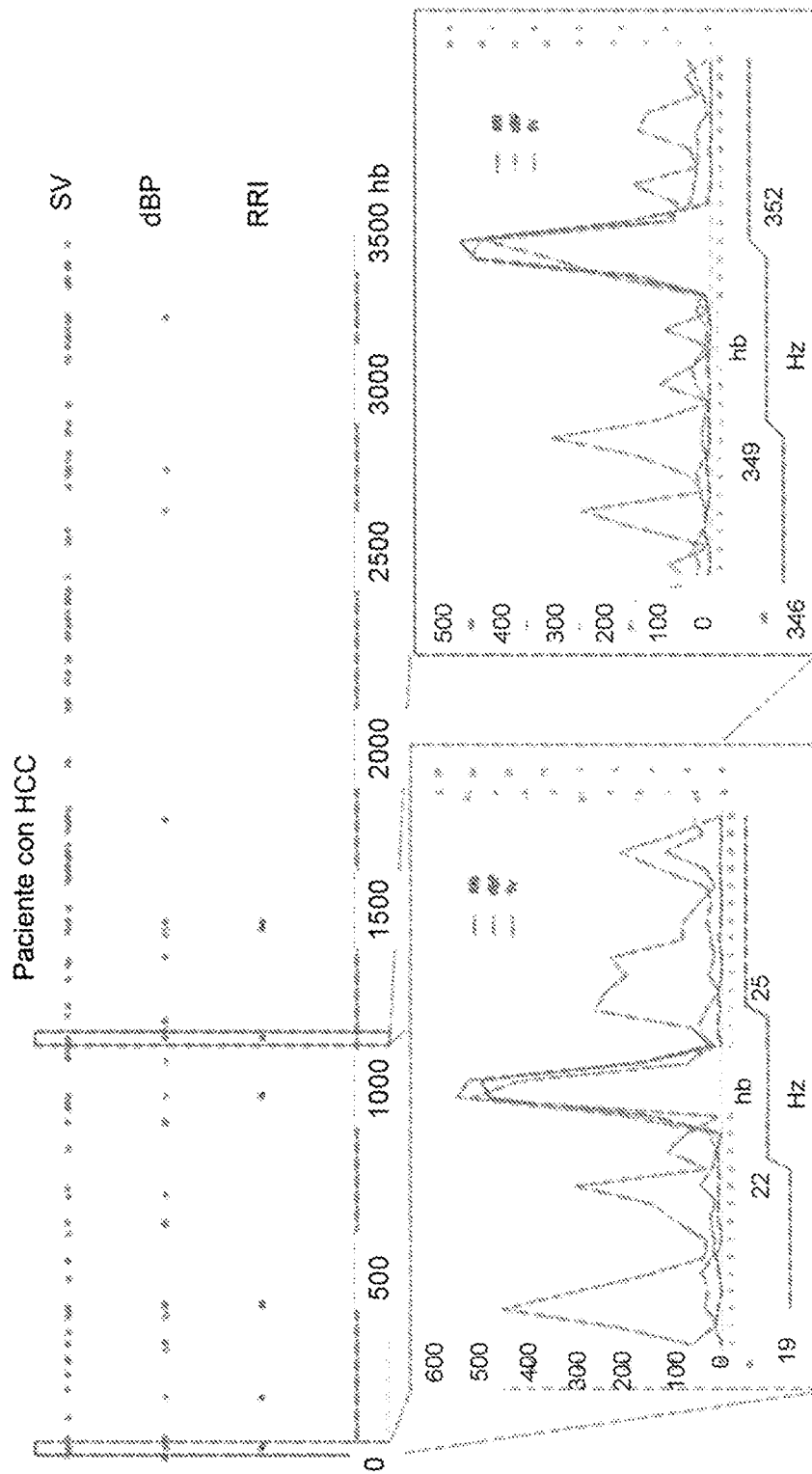


FIG. 80B

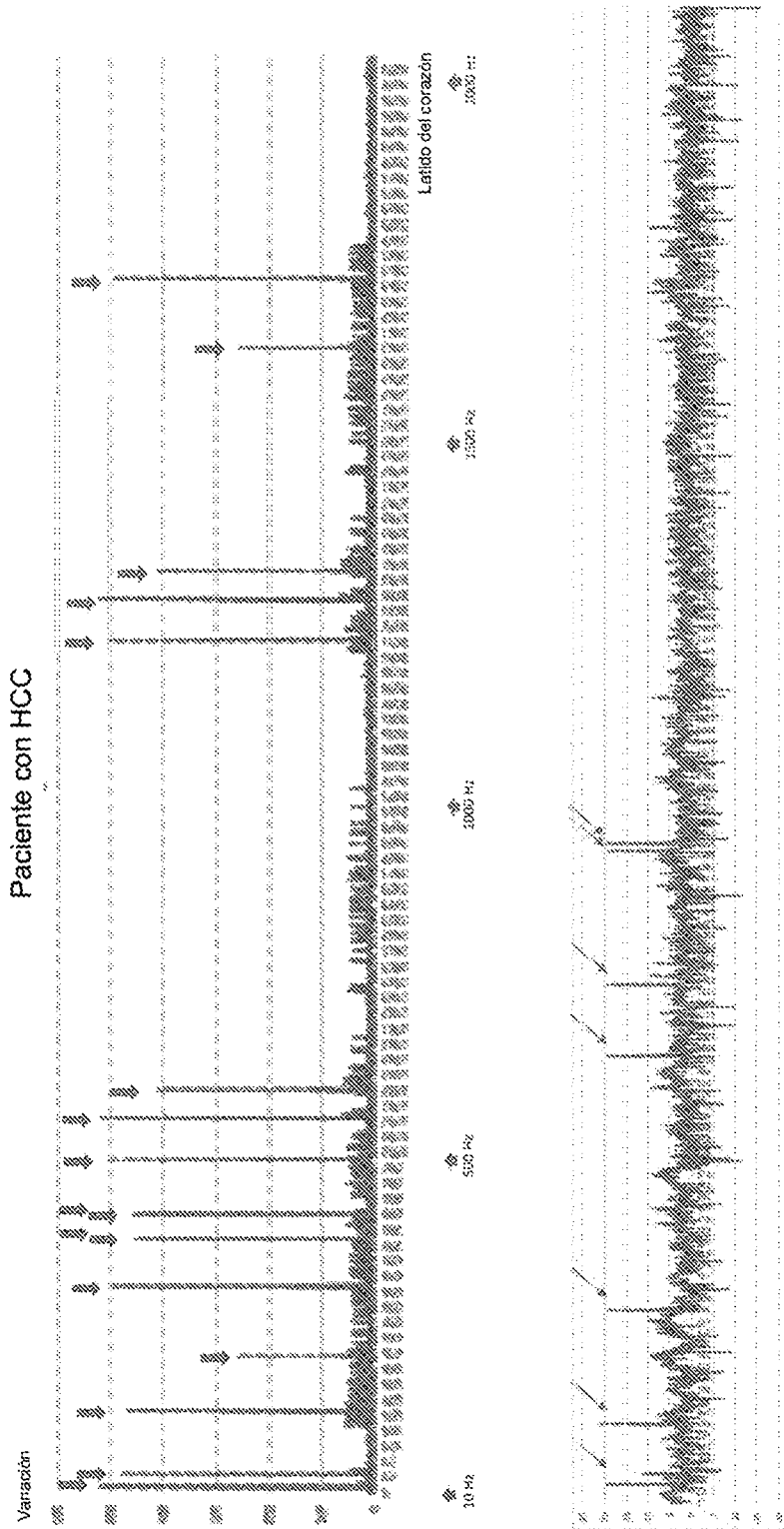


FIG. 81

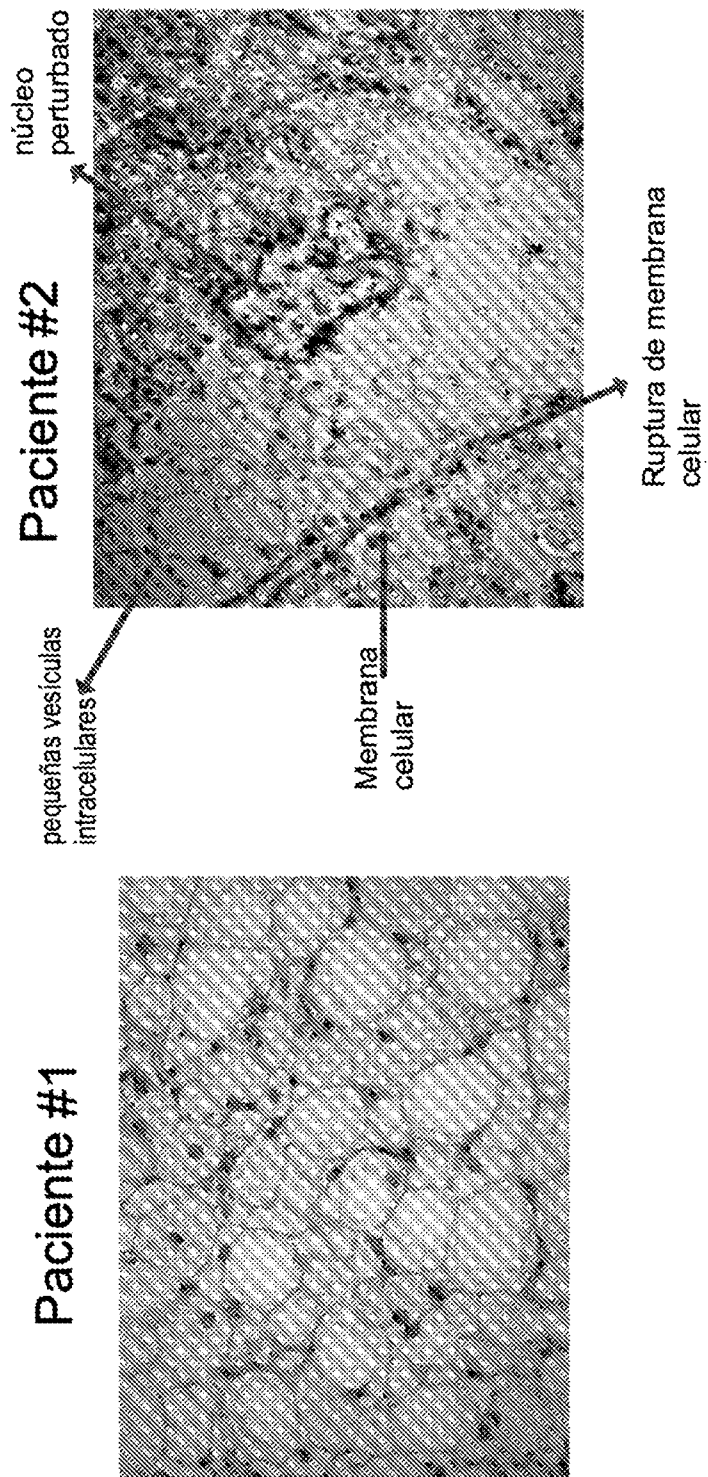


FIG. 82