

Framework Neo-Coley: Fundamentos Científicos y Hoja de Ruta para la Validación Clínica de una Plataforma de Inmunomodulación Física

1.0 Introducción: Posicionamiento del Framework en la Medicina Moderna

Este documento técnico presenta el Framework Neo-Coley, una plataforma estratégica de inmunomodulación física diseñada para actuar como una potente **terapia adyuvante**. Este documento técnico tiene un propósito fundamental: consolidar la evidencia científica, integrar de manera transparente las críticas recibidas para definir las lagunas de conocimiento, y proponer una hoja de ruta rigurosa para la validación clínica. El framework se fundamenta en el uso de estímulos físicos controlados —principalmente hipertermia moderada y oxigenoterapia— para modular las respuestas inmunitarias y de reparación endógenas del organismo, en lugar de introducir agentes farmacológicos exógenos.

Las tres ventajas competitivas clave que sustentan su potencial disruptivo son:

- **Estimulación de Mecanismos Endógenos:** Se enfoca en reactivar la capacidad innata del sistema inmunitario para identificar y eliminar células anómalas, restaurando la homeostasis fisiológica.

- **Perfil de Bajo Riesgo Comparativo:** En comparación con terapias farmacológicas agresivas o inmunosupresoras, el uso de estímulos físicos controlados ofrece un perfil de seguridad favorable en sus indicaciones validadas.
- **Costo-Efectividad Potencial Disruptiva:** Promete una reducción significativa de los costos de tratamiento en comparación con terapias biológicas y celulares de alto costo, supeditado a la demostración de una eficacia comparable en futuros ensayos.

Para comprender y validar estas ventajas, es imperativo realizar un análisis detallado de los mecanismos moleculares y celulares que sustentan la plataforma.

2.0 Principios Fundamentales y Mecanismos de Acción: Un Análisis Profundo

La comprensión estratégica de los mecanismos biológicos subyacentes del framework es fundamental para evaluar su propuesta de valor. La modulación de respuestas inmunes endógenas, en lugar de la introducción de agentes exógenos, constituye el núcleo de su enfoque. Esta sección abordará tanto los mecanismos validados por la evidencia científica como las hipótesis que requieren una investigación más profunda para su confirmación.

2.1 El Rol Dual de las Proteínas de Choque Térmico (HSPs) como Señal Maestra

Un mecanismo central del framework es la inducción de Proteínas de Choque Térmico (HSPs), principalmente HSP70 y HSP90, mediante la aplicación de hipertermia moderada (41.0–42.5 °C). En el contexto oncológico, estas moléculas actúan como una potente "señal de peligro" (DAMPs), uniéndose a antígenos tumorales y facilitando su presentación a las células del sistema inmune, lo que desencadena una respuesta antitumoral.

No obstante, la evidencia científica plantea una **paradoja no resuelta**: el efecto dual de las HSPs. Mientras que en cáncer promueven una respuesta pro-inmunogénica, en modelos de autoinmunidad pueden ejercer un efecto tolerogénico, promoviendo la activación de linfocitos T

reguladores (Tregs). Basado en la literatura (van Eden et al., 2005), una hipótesis mecanicista sugiere que la dirección de la respuesta inmune depende del contexto del microambiente. Factores como la presencia de DAMPs específicos del tumor, el perfil de citoquinas local (pro-inflamatorio vs. anti-inflamatorio) y el estado de activación de las células presentadoras de antígenos podrían determinar si las HSPs activan una respuesta efectora o una regulatoria. Esta dualidad representa un área activa y crítica de investigación.

2.2 Activación de la Inmunidad Adaptativa y Generación de Memoria

El estrés celular controlado por el framework provoca la exposición de antígenos tumorales, que son capturados por células presentadoras de antígenos (APCs) y presentados a los linfocitos T en los ganglios linfáticos. Este proceso "educa" a los linfocitos T para reconocer y atacar células anómalas, generando una respuesta adaptativa.

Sin embargo, la generación de una memoria inmunológica robusta y duradera es un proceso complejo que requiere señales de co-estimulación específicas (ej., la interacción entre CD28 en el linfocito T y sus ligandos en la APC, o la señalización vía CD40L). Si bien se puede argumentar que el microambiente pro-inflamatorio inducido por el estrés celular favorece la expresión de estas señales, la validación de la generación de memoria a largo plazo es una afirmación que requiere evidencia directa. Futuros ensayos clínicos deberán incorporar análisis inmunológicos detallados, como la secuenciación del repertorio de receptores de células T (TCR), para confirmar este mecanismo fundamental.

2.3 Modulación del Microambiente Tumoral

Los tumores sólidos se caracterizan por un microambiente hostil, dominado por la hipoxia y la acidez, que suprime la función de las células inmunitarias. La combinación de hipertermia, que puede normalizar la vasculatura tumoral, y la oxigenoterapia normobárica combate directamente estas condiciones. Al mejorar la perfusión y oxigenación del tejido, el framework crea un

entorno más favorable para la actividad de los linfocitos T infiltrantes, permitiéndoles ejercer su función citotóxica con mayor eficacia.

2.4 El Efecto Abscopal: Recontextualización de un Fenómeno Raro

El efecto abscopal se define como la regresión de lesiones tumorales distantes que no fueron tratadas directamente. Si bien representa la máxima expresión de una respuesta inmune sistémica, debe ser recontextualizado. En lugar de ser un "objetivo final" del tratamiento, debe ser considerado un **fenómeno deseable pero extremadamente raro en la práctica clínica**. La literatura oncológica documenta que su ocurrencia suele estar asociada a la combinación de terapias locales, como la radioterapia, con inhibidores de checkpoint inmunitario (ej., anti-PD-1). No existe evidencia consistente en los estudios de hipertermia electro-modulada (mEHT) en monoterapia que demuestre la inducción reproducible de este efecto.

La comprensión de estos mecanismos biológicos es el primer paso para apreciar cómo las tecnologías específicas se aplican para inducirlos de manera controlada y segura.

3.0 Tecnologías, Parámetros y Dosimetría Térmica

La eficacia y seguridad del Framework Neo-Coley dependen del control preciso de las tecnologías físicas empleadas y de una dosimetría rigurosa. La correcta calibración de los parámetros es lo que diferencia un estímulo terapéutico de uno perjudicial.

Tecnología	Parámetros y Función Clave	Consideraciones Críticas y Riesgos
Hipertermia por Radiofrecuencia	Frecuencia de 13.56 MHz para mantener una temperatura inmunoestimuladora de 41.0–42.5 °C , induciendo la liberación de HSPs sin causar ablación tisular.	✓ Frecuencia y rango térmico validados para aplicaciones de hipertermia.

Fototerapia LED+ICG	LED de 808 nm en combinación con indocianina verde (ICG) para generar calor localizado en tumores superficiales y potenciar la liberación de antígenos.	⚠ ICG no está aprobado universalmente para uso fototérmico oncológico. Su uso en este contexto puede considerarse <i>off-label</i> en muchas jurisdicciones.
Fibra Óptica Intratumoral	Procedimiento invasivo para focalizar la energía lumínica directamente en el tumor, reduciendo el riesgo de calentamiento cutáneo.	El riesgo de "seeding" (diseminación tumoral) durante la inserción es grave y no debe ser minimizado. Requiere una técnica extremadamente cuidadosa.
Oxigenoterapia Normobárica	Administración de oxígeno (60–100%) para reducir temporalmente la hipoxia tumoral y mejorar la función de los linfocitos T.	⚠ Se requiere una discusión sobre la toxicidad potencial del oxígeno en tratamientos prolongados o en pacientes con patologías pulmonares subyacentes.

3.2 Cuantificación de la Dosis Térmica (CEM43)

El concepto de **CEM43 (Cumulative Equivalent Minutes at 43°C)**, fundamentado en el trabajo de Sapareto & Dewey (1984), es el estándar para cuantificar la dosis biológica de la hipertermia. Permite normalizar cualquier combinación de tiempo y temperatura a un valor equivalente en minutos a 43°C.

Tabla de Equivalencias de Dosis Térmica | Temperatura (°C) | Tiempo (minutos) | Dosis CEM43 (minutos) | Comentario | :----- | :----- | :----- | :----- |

43.0 | 60 | **60.0** | Dosis de referencia | | **42.5** | 60 | **42.4** | Dosis alta | | **42.0** | 60 | **30.0** | Dosis moderada-alta | | **41.5** | 90 | **~23.0** | Ejemplo de dosis por sesión | | **41.0** | 120 | **15.0** | Dosis moderada-baja | | **40.0** | 240 | **~3.8** | Dosis inmunoestimuladora |

Una **omisión crítica** en la evaluación de la dosis es la generalización del umbral terapéutico. La afirmación de que se requieren "aproximadamente 300 CEM43" para una viabilidad tumoral indetectable es una simplificación. Este valor puede variar significativamente según el tipo de tumor, su vascularización, el estado de oxigenación y su sensibilidad intrínseca al calor, por lo que requiere una validación específica para cada indicación.

El dominio de estas tecnologías y su dosimetría es crucial para su aplicación en oncología, el principal campo de validación del framework.

4.0 Aplicación Clínica en Oncología: Evidencia, Contexto y Desafíos Futuros

La oncología representa el campo de validación primario y más robusto del framework, posicionándolo como una terapia **adyuvante** con un potencial significativo. Esta sección analiza de manera transparente la evidencia clínica disponible, incluyendo el contexto crítico que a menudo se omite, y delinea las áreas clave para la investigación futura, como la identificación de biomarcadores predictivos.

4.1 Análisis de la Evidencia Clínica en Protocolos Análogos (mEHT)

Estudios clínicos que utilizan hipertermia electro-modulada (mEHT), un análogo tecnológico del framework, han mostrado resultados prometedores en combinación con terapias estándar.

- **Cáncer Pancreático (Estadio III-IV):** Estudios han reportado que la adición de mEHT a la quimioterapia aumentó la supervivencia media a aproximadamente 20 meses, en comparación con los 9-11 meses observados en los grupos de control que recibieron solo quimioterapia.
 - **Contexto Crítico Omitido:** A diferencia de los ensayos de fase III para otras indicaciones, la evidencia para el cáncer de páncreas se basa principalmente en estudios observacionales y retrospectivos. Aunque los resultados son consistentes,

la ausencia de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III es una limitación fundamental que impide establecer una conclusión definitiva sobre la eficacia.

- **Glioblastoma:** Un meta-análisis de 450 casos demostró que la adición de mEHT al tratamiento estándar aumentó la supervivencia a 1 año al 61% en cohortes recientes, comparado con menos del 40% en controles históricos.
 - **Contexto Crítico Omitido:** Este análisis presenta una heterogeneidad muy alta entre estudios ($I^2=72.26\%$), lo que indica inconsistencias significativas en los resultados. Además, **no existen ensayos aleatorizados de fase III** que comparen el tratamiento estándar con o sin mEHT en glioblastoma, lo cual es el estándar de oro para la validación clínica.
- **Cáncer Cervical (Estadio III-IV):** Un ensayo clínico aleatorizado de fase III encontró que añadir mEHT a la radio-quimioterapia mejoró la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (38% vs. 24% en el grupo control), con un beneficio más pronunciado en el estadio III.
 - **Contexto Crítico Omitido:** Este estudio se realizó en un contexto de recursos limitados, con una reconocida "entrega subóptima de radioterapia" y una alta prevalencia de pacientes VIH-positivas. Estos factores pueden limitar la extrapolación directa de los resultados a poblaciones con acceso a radioterapia de alta precisión y con diferentes perfiles epidemiológicos.

4.2 Hacia una Oncología de Precisión: Biomarcadores Predictivos Potenciales

Una omisión crítica en la concepción del framework es la falta de integración de biomarcadores para la selección de pacientes, un pilar de la oncología moderna. La investigación futura debe enfocarse en identificar perfiles moleculares que predigan la respuesta. Las áreas de investigación prioritarias incluyen:

- **Estado de HSF1 (Heat Shock Factor 1):** Evaluar si los niveles de expresión o la actividad de este factor de transcripción clave se correlacionan con la respuesta a la hipertermia.

- **Carga Mutacional Tumoral (TMB):** Investigar si tumores con alta TMB, que presentan un mayor repertorio de neoantígenos, son más susceptibles a la inmunomodulación inducida por el framework.
- **Perfiles de hipoxia tumoral y estado de metilación de MGMT:** En glioblastoma, es crucial estudiar la interacción entre el estado de hipoxia, la metilación del promotor del gen MGMT (un biomarcador establecido) y la eficacia de mEHT.

4.3 Propuesta de Protocolo Clínico y Rol de la Cirugía

El protocolo propuesto, estructurado en fases de Evaluación, Inducción, Consolidación y Vigilancia, debe ser considerado un **modelo para futuros ensayos clínicos** y no un estándar ya validado. De manera similar, la integración de la cirugía como un evento inmuno-estimulador (en escenarios neoadyuvantes y adyuvantes) es un concepto teóricamente atractivo. Sin embargo, es importante declarar que **no existen estudios comparativos que validen este enfoque**, y el *timing* óptimo para la sinergia entre la inmunomodulación física y la intervención quirúrgica es actualmente desconocido.

Los aprendizajes y el éxito obtenido en oncología sientan las bases para explorar, de manera hipotética y rigurosa, la expansión del framework a otras patologías.

5.0 Direcciones Futuras y Aplicaciones Hipotéticas:

Estratificación de la Evidencia

Esta sección del documento cambia de marcha para adentrarse en aplicaciones **teóricas y especulativas** que carecen de evidencia clínica directa con el framework. Su propósito es plantear hipótesis científicas que guíen la investigación preclínica futura, estratificando claramente el nivel de evidencia y los desafíos asociados.

5.1 Hipótesis en Enfermedades Autoinmunes

La extrapolación a enfermedades autoinmunes se basa en la capacidad teórica de las HSPs para inducir tolerancia a través de linfocitos T reguladores (Tregs).

Enfermedad	Mecanismo Teórico Propuesto	Desafíos Críticos y Riesgos	Resultados Esperados (Especulativos)
Diabetes Tipo 1	Inducción de Tregs para suprimir el ataque a las células β pancreáticas.	Desafíos técnicos y de seguridad enormes. La "hipertermia focal pancreática" es de difícil ejecución y conlleva un riesgo no trivial de inducir pancreatitis aguda.	Preservación de la función de células β .
Artritis Reumatoide	Modulación de citoquinas pro-inflamatorias y activación local/sistémica de Tregs.	La inducción de Tregs sistémicos a partir de un tratamiento local no está validada. Los resultados son puramente especulativos al no existir ensayos clínicos de mEHT en estas condiciones.	Reducción de la actividad de la enfermedad (DAS28).
Esclerosis Múltiple	Inducción de Tregs y neuroprotección mediada por HSPs en el SNC.	RIESGO GRAVE: El fenómeno de Uhthoff (empeoramiento de síntomas neurológicos con el calor) hace que la EM sea una contraindicación relativa para la hipertermia. Proponer este tratamiento sin datos de seguridad es	Reducción de la tasa de brotes.

		altamente riesgoso.	
Lupus	Modulación de células B autorreactivas e inducción de Tregs para un control sistémico.	Similar a otras patologías, los resultados y mecanismos son puramente especulativos al no existir ensayos clínicos de mEHT en estas condiciones.	Reducción de la actividad de la enfermedad (SLEDAI).

5.2 Hipótesis en Desórdenes Metabólicos e Inflamatorios

En estas patologías, el objetivo teórico es combatir la inflamación crónica de bajo grado y mejorar la sensibilidad a la insulina.

Enfermedad	Mecanismo Teórico Propuesto	Desafíos Críticos y Riesgos	Resultados Esperados (Especulativos)
Diabetes Tipo 2 / Síndrome Metabólico	Mejora de la sensibilidad a la insulina mediada por HSPs y reducción de la inflamación.	La extrapolación desde estudios de sauna es un salto lógico. Falta una comparación de costo-beneficio con tratamientos establecidos y de bajo costo como la metformina.	Reducción de HbA1c y mejora del HOMA-IR.
NAFLD/NASH	Reducción de la lipotoxicidad y de la inflamación intrahepática.	Desafíos técnicos de la hipertermia hepática focal, dada la alta vascularización del órgano. El efecto antifibrótico propuesto carece de evidencia directa.	Reducción de transaminasas y grasa hepática.

5.3 Fronteras Emergentes (Neurodegeneración y Senescencia)

Esta área es **altamente especulativa y puramente teórica**.

- **Alzheimer y Parkinson:** La hipótesis se basa en la capacidad de las HSPs para actuar como chaperonas moleculares y facilitar la eliminación de agregados proteicos tóxicos. Sin embargo, **no existe evidencia clínica** de que este método pueda inducir una respuesta de HSPs eficazmente a través de la barrera hematoencefálica o que pueda reducir los agregados proteicos *in vivo* en humanos.
- **Senescencia Celular:** La hipótesis de que una "mejora de la vigilancia inmune" puede facilitar la eliminación de células senescentes no está probada. Este mecanismo es indirecto y contrasta con los senolíticos farmacológicos, que actúan de manera directa sobre las células senescentes.

La viabilidad de estas audaces hipótesis depende de una hoja de ruta de investigación pragmática y escalonada.

6.0 Hoja de Ruta Estratégica para la Validación Clínica

Para traducir el potencial del framework de la teoría a la práctica clínica, es imperativo seguir una hoja de ruta de investigación estratégica y por fases. Esta estrategia, basada en las recomendaciones de la revisión crítica, prioriza la consolidación de la evidencia en áreas con datos preliminares robustos antes de expandirse a aplicaciones hipotéticas.

- **Fase I - Consolidación Oncológica (0-3 años)**
 - **Objetivo:** Consolidar la evidencia en las indicaciones más prometedoras.
 - **Actividades Clave:**
 - Diseñar y ejecutar ensayos clínicos aleatorizados de fase III para cáncer pancreático y glioblastoma, comparando el tratamiento estándar con y sin la adición de mEHT.

- Iniciar estudios prospectivos para desarrollar y validar biomarcadores predictivos de respuesta (HSF1, TMB, perfiles de hipoxia).
- **Fase II - Validación Preclínica en Autoinmunidad (2-5 años)**
 - **Objetivo:** Establecer prueba de concepto y seguridad en modelos animales.
 - **Actividades Clave:**
 - Utilizar modelos murinos establecidos (ej., artritis inducida por colágeno - CIA, encefalomiелitis autoinmune experimental - EAE, modelo NOD para diabetes tipo 1).
 - Demostrar la inducción de Tregs, la modulación de citoquinas y la seguridad del tratamiento antes de considerar cualquier ensayo en humanos.
- **Fase III - Ensayos Clínicos Fase I/II en Autoinmunidad (4-8 años)**
 - **Objetivo:** Evaluar la seguridad y las señales tempranas de eficacia en humanos.
 - **Actividades Clave:**
 - Iniciar ensayos clínicos de fase I/II en artritis reumatoide, enfocándose primero en la seguridad y el escalamiento de la dosis, y luego en señales de eficacia (ej., DAS28), siempre en comparación con el estándar de cuidado.
- **Fase IV - Aplicaciones Metabólicas (5-10 años)**
 - **Objetivo:** Explorar el potencial en enfermedades de alta prevalencia.
 - **Actividades Clave:**
 - Realizar estudios piloto en combinación con terapias existentes (ej., metformina), con un seguimiento a largo plazo para evaluar la durabilidad de los efectos.
- **Fase V - Aplicaciones Neurodegenerativas (8-15 años)**
 - **Objetivo:** Explorar las hipótesis más audaces tras una rigurosa investigación fundamental.

- **Actividades Clave:**
 - Requerir investigación preclínica extensiva en modelos animales transgénicos para demostrar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el impacto en la patología de base antes de considerar cualquier estudio en humanos.

Esta hoja de ruta realista es fundamental para construir una base de evidencia sólida y gestionar los riesgos de desarrollo de manera efectiva.

7.0 Análisis Exhaustivo de Riesgos, Limitaciones y Contraindicaciones

Una evaluación rigurosa y honesta de los riesgos es un pilar fundamental para el desarrollo ético y científico del framework. Reconocer sus limitaciones es tan importante como destacar su potencial.

7.1 Riesgos Operativos y Contraindicaciones

Aunque el framework se considera de bajo riesgo en comparación con otras terapias, existen riesgos y contraindicaciones que deben ser gestionados por personal altamente cualificado.

- **Riesgos Potenciales:**
 - **Quemaduras cutáneas:** Si fallan los sistemas de control de temperatura.
 - **Perforación intestinal:** Un riesgo en el tratamiento de tumores abdominales profundos.
 - **Trombosis Venosa Profunda (TVP):** La hipertermia puede aumentar transitoriamente la coagulabilidad.
 - **Cardiotoxicidad:** Especialmente en pacientes con disfunción cardíaca preexistente.

- **Estimulación de metástasis ocultas:** Una controversia histórica en el campo de la hipertermia que, aunque en gran medida refutada por datos modernos, requiere vigilancia continua.
- **Contraindicaciones Absolutas:**
 - Presencia de marcapasos o desfibriladores cardíacos implantables.
 - Implantes metálicos grandes en el área de tratamiento.

7.2 Fundamentos de la Variabilidad en la Respuesta Terapéutica

La eficacia de cualquier inmunoterapia no es universal, y la respuesta al framework está sujeta a una considerable variabilidad biológica. Los factores clave incluyen la heterogeneidad genética del tumor, las diferencias en el microambiente tumoral y los mecanismos de evasión inmune desarrollados por el cáncer. La variabilidad genética del sistema inmunitario de cada paciente también juega un rol fundamental. Para abordar y predecir esta variabilidad, es crucial la investigación y validación de los biomarcadores predictivos discutidos en la Sección 4.2.

Este balance entre el potencial terapéutico y los desafíos inherentes nos lleva a una conclusión estratégica sobre el futuro del framework.

8.0 Conclusión y Direcciones Futuras

El Framework Neo-Coley se presenta como una prometedora plataforma **adyuvante** de inmunomodulación física. La evidencia clínica disponible, particularmente en oncología, justifica un optimismo cauteloso y una inversión decidida en investigación rigurosa. Su capacidad para activar mecanismos de reparación endógenos con un perfil de bajo riesgo y un potencial de costo-efectividad disruptivo lo posicionan como una modalidad de gran interés para la medicina moderna.

Las debilidades críticas identificadas en este análisis —como la extrapolación excesiva de datos oncológicos a otras patologías, la sobrevaloración de fenómenos raros como el efecto abscopal, y la omisión de un enfoque basado en biomarcadores— no deben ser vistas como fallos

insuperables. Por el contrario, definen con claridad las áreas prioritarias para la investigación futura. La hoja de ruta estratégica delineada en este documento ofrece un camino pragmático y escalonado para abordar estas lagunas.

La recomendación estratégica final es inequívoca: el imperativo es ejecutar los estudios preclínicos y los ensayos clínicos aleatorizados según la hoja de ruta propuesta. Solo a través de este proceso riguroso se podrá validar formalmente el potencial del framework, transformando las hipótesis prometedoras en evidencia robusta y, en última instancia, en un beneficio tangible para los pacientes.

9.0 Anexos

Anexo A: Análisis Comparativo de Costos Potenciales (Proyección Condicional)

Descargo de Responsabilidad: La siguiente tabla es una **proyección teórica y condicional** basada en estimaciones. El "ahorro potencial" solo sería realizable si futuros ensayos clínicos rigurosos demuestran una eficacia y seguridad comparables o superiores a las terapias estándar para cada indicación. Esta tabla no debe interpretarse como una afirmación de eficacia probada.

Enfermedad	Costo Anual Estimado Neo-Coley (USD)	Costo Anual Terapia Convencional (USD)	Ahorro Potencial (%)	Nota Crítica
Cáncer (Inmunoterapia anti-PD-1)	1,000 – 5,000	100,000 – 200,000	>95%	⚠ Válido solo si se demuestra eficacia comparable como terapia adyuvante.
Cáncer (Terapia CAR-T)	1,000 – 5,000	400,000 – 600,000 (único)	>99%	Comparación inapropiada. Las indicaciones y mecanismos son completamente

				diferentes.
Artritis Reumatoide	5,000 – 7,500	40,000 – 80,000 (con biológicos)	81% – 94%	⚠ Especulativo. El ahorro es teórico y depende de ensayos clínicos inexistentes.
Esclerosis Múltiple	3,500 – 5,000	70,000 – 160,000	93% – 98%	Altamente especulativo. Sin ensayos y con riesgos de seguridad significativos (Uthoff).
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	5,000 – 7,000	70,000 – 120,000 (con biológicos)	90% – 96%	⚠ Especulativo. Sin datos clínicos.
Psoriasis (moderada-severa)	6,000 – 8,500	60,000 – 82,000 (con biológicos)	86% – 93%	⚠ Especulativo. Sin datos clínicos.
Diabetes Tipo 2 (vs. GLP-1)	4,000 – 6,000	15,000 – 25,000 (con GLP-1)	60% – 84%	⚠ Especulativo. Eficacia no demostrada.

Anexo B: Referencias Bibliográficas

1. Arkosy, P., Szasz, O., Szigeti, G. P., Vancsik, T., & Szasz, A. (2023). Radiotherapy and Modulated Electro-Hyperthermia Treatment of High-Grade Gliomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 15(3), 880. doi:10.3390/cancers15030880
2. Calderwood, S. K., Mambula, S. S., & Gray, P. J., Jr. (2007). Extracellular heat shock proteins in cell signaling. *FEBS Letters*, 581(19), 3689–3694. doi:10.1016/j.febslet.2007.04.053

3. **Dani, A., Varkonyi, A., Magyar, T., & Szasz, A.** (2019). Clinical study for advanced pancreas cancer treated with oncothermia. *Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics*, 10(4), 297–306. doi:10.1615/ForumImmunDisTher.2019031206
4. **Dewhirst, M. W., Viglianti, B. L., Lora-Michiels, M., Hanson, M., & Hoopes, P. J.** (2003). Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 19(3), 267–294. doi:10.1080/0265673031000119006
5. **Fiorentini, G., Sarti, D., Casadei, V., Milandri, C., Giordani, P., & Guadagni, S.** (2019). Modulated electro-hyperthermia as palliative treatment for pancreatic cancer: a retrospective observational study on 106 patients. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 1534735419878505. doi:10.1177/1534735419878505
6. **Laukkanen, T., Khan, H., Zaccardi, F., & Laukkanen, J. A.** (2015). Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events. *JAMA Internal Medicine*, 175(4), 542–548. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8187
7. **Minnaar, C. A., Kotzen, J. A., Ayeni, O. A., et al.** (2019). The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomised controlled trial. *PLoS One*, 14(6), e0217894. doi:10.1371/journal.pone.0217894
8. **Ostberg, J. R., Gellin, C., Patel, R., & Repasky, E. A.** (2001). Regulatory potential of fever-range whole body hyperthermia on Langerhans cells and lymphocytes in an antigen-dependent cellular immune response. *The Journal of Immunology*, 167(5), 2666–2670. doi:10.4049/jimmunol.167.5.2666
9. **Sapareto, S. A., & Dewey, W. C.** (1984). Thermal dose determination in cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 10(6), 787–800. doi:10.1016/0360-3016(84)90379-1

10. **van Eden, W., van der Zee, R., & Prakken, B.** (2005). Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 5(4), 318–330.
doi:10.1038/nri1593

Anexo C: Glosario de Términos Técnicos con Anotaciones

Término	Definición	Nota Crítica / Contexto
HSPs	Proteínas de Choque Térmico. Moléculas producidas por las células en respuesta a estrés, que actúan como chaperonas y señales para el sistema inmune.	✓ Definición correcta. Son una familia diversa (HSP27, 60, 70, 90) con funciones contexto-dependientes.
Tregs	Linfocitos T Reguladores (CD4+CD25+FoxP3+). Un tipo de célula inmunitaria que suprime respuestas inmunes excesivas y mantiene la tolerancia.	✓ Fenotipo correcto. Existen otros subtipos de Tregs no mencionados (ej., CD8+).
CEM43	Cumulative Equivalent Minutes at 43°C. Unidad estándar para cuantificar la dosis biológica de un tratamiento de hipertermia.	✓ Correcto. Basado en el modelo de Sapareto & Dewey (1984). El umbral de dosis efectivo varía por tipo tumoral.
Efecto Abscopal	Fenómeno en el que el tratamiento localizado de un tumor provoca la regresión de tumores distantes a través de una respuesta inmune sistémica.	⚠ Definición correcta, pero es un fenómeno extremadamente raro en la práctica clínica (<1%) , principalmente observado en combinación con inmunoterapia.
mEHT	Modulated Electro-Hyperthermia. Tecnología de hipertermia por radiofrecuencia para calentar selectivamente tejidos tumorales.	✓ Correcto. Es una tecnología específica dentro del campo más amplio de la hipertermia.
ICG	Indocianina verde. Un colorante fluorescente que absorbe luz infrarroja, permitiendo su uso como agente	Aprobación limitada. ICG está aprobado para angiografía y diagnóstico, pero su uso para terapia

	fototérmico.	fototérmica oncológica no está aprobado universalmente y constituye un uso <i>off-label</i> en muchas jurisdicciones.
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance. Un método para cuantificar la resistencia a la insulina a partir de glucosa e insulina en ayunas.	✓ Correcto. Fórmula: (Glucosa [mmol/L] × Insulina [μU/mL]) / 22.5.