46º CONGRESO ESPAÑOL DE ACÚSTICA
ENCUENTRO IBÉRICO DE ACÚSTICA
EUROPEAN SYMPOSIUM ON VIRTUAL ACOUSTICS
AND AMBISONICS

INFLUENCIA DE MICROPARTÍCULAS DE SILICIO EN HIFU

PACS: 43.35.Ty

JC.Melgarejo[1]; P.Candelas[2]; C. Rubio[2]; I.Rodriguez[3]; E.Aparisi[4]; A.Uris[2]
[1] *Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación, Universitat Politècnica de València - Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain, EU*
[2] *Departamento de Física Aplicada, Universitat Politècnica de València - Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain, EU*
[3] *Centro de Tecnologías Físicas: Acústica, Materiales y Astrofísica, Universitat Politècnica de València - Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain, EU*
[4] *Hospital Francesc de Borja, Avinguda de la Medicina, 6, 46702 Gandia*

ABSTRACT

For a decade, silicon microparticles have attracted the attention of the scientific community.

Currently, a large number of scientific advances are based on the use of microparticles as acting surfaces, vehicles, information systems, new materials or in biomedicine.

This report focuses on increasing the efficiency of the High Intensity Focused Ultrasound technique (HIFU) by using silicon microparticles, which are characterized by their good biocompatibility, the easy obtention in different sizes and shapes, as well as the easy functionalization.

RESUMEN

Desde hace una década, las micropartículas de silicio han atraído la atención de la comunidad científica.

Actualmente, un importante número de avances científicos se fundamentan en la utilización de micropartículas cómo superficies de actuación, vehículos de transporte, sistemas de información, nuevos materiales o biomedicina.

Este trabajo se centra en mejorar la eficiencia de la técnica de Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad (HIFU, High Intensity Focused Ultrasound) mediante micropartículas de silicio, las cuales están caracterizadas por su buena biocompatibilidad, su fácil obtención en múltiples tamaños y formas, así como su fácil funcionalización.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en las sociedades avanzadas, en concreto en la población española representa una incidencia de 210.000 casos nuevos al año,

equivalentes a 600 nuevos diagnósticos de cáncer diarios [1]. Casi el 50% de las muertes en personas de edad media se deben a esta patología [2], siendo este gran impacto social el que justifica la investigación y el desarrollo de nuevas formas de tratamiento.

Los avances tecnológicos han supuesto el desarrollo de nuevos dispositivos y de técnicas y procedimientos terapéuticos, constituyendo un conjunto de terapias denominadas "mínimamente invasivas o intervencionistas" permitiendo en algunos casos sustituir técnicas quirúrgicas complejas y complementar tratamientos farmacológicos con procedimientos poco agresivos para el paciente, aumentando la efectividad del tratamiento.

En el grupo de estas técnicas mínimamente invasivas se encuentran los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) que permiten la ablación de tumores sólidos de forma extracorpórea, o mediante abordaje intracavitario (transrectal, transvaginal).

Actualmente, las aplicaciones de HIFU más desarrolladas y con mayor experiencia clínica se encuentran en el tratamiento de tumores sólidos benignos como la hiperplasia benigna de próstata por vía transrectal y de tumores benignos de útero y mama. Entre las aplicaciones oncológicas se encuentra el tratamiento de tumores cancerígenos primarios o secundarios de hígado, mama, riñón, páncreas, sarcomas de tejido blando y óseo y tumores retroperitoneales [3, 4].

El HIFU consiste en la focalización de un haz de ultrasonidos de alta frecuencia en un volumen pequeño de tejido de forma extracorpórea o endocavitaria (figura 1).

Los ultrasonidos atraviesan de forma inocua tejidos blandos, y transportan suficiente energía para destruir de forma local los tejidos en los que se focaliza un haz de alta frecuencia. Los dos mecanismos por los cuales se produce la ablación térmica son el aumento directo de temperatura, debido a la acumulación de energía en el punto de focalización, y la cavitación. El primero induce necrosis coagulativa inmediata en el tejido en cuestión, al estar expuesto a una temperatura de entre unos 60ºC y 100ºC durante un segundo. El aumento de temperatura en los tejidos depende del coeficiente de absorción del tejido, del tamaño, forma y sensibilidad a la temperatura del área afectada. Los cambios biológicos causados por el calentamiento dependen del nivel de temperatura y de la duración de la exposición. Una "dosis térmica" que exceda cierto umbral causa coagulación tisular y conduce a un daño celular irreversible [4], tal y como se muestra en la figura 2.

El otro fenómeno físico causante de la ablación es la cavitación que se produce al gasificarse el agua intracelular en forma de microburbujas, que cuando entran en resonancia producen ondas de alta presión, destruyendo el tumor [5].

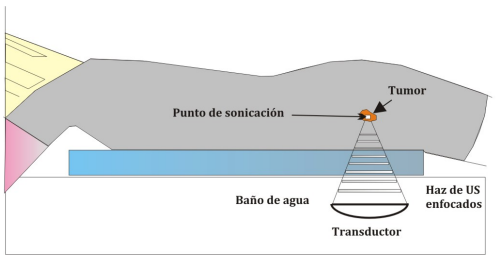

Figura 1. Técnica HIFU para ablación de tumores

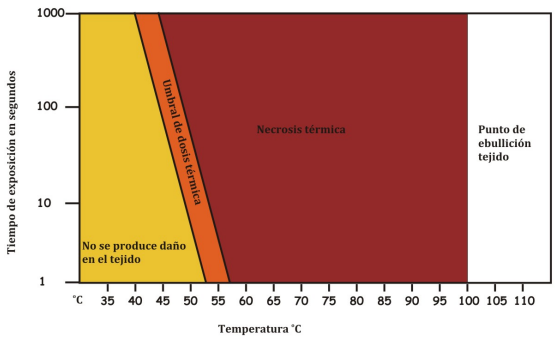

Figura 2. Alteración del tejido en función de la temperatura y del tiempo de exposición

En este trabajo se estudia la influencia de las micropartículas de silicio en el aumento de la temperatura.

MONTAJE EXPERIMENTAL

Se han realizado dos tipos de medidas sobre muestras de agar con micropartículas de diferentes tamaños, y para distintas concentraciones. Las muestras de agar se han obtenido calentando 500 ml. de agua destilada con 30 ml. de agar (solución al 6%).

Las micropartículas utilizadas han sido proporcionadas por distintos fabricantes: las de ~2 µm de diámetro son de ECUTEC, las de ~75 µm son de SILGRAIN, y las de ~100 µm son de FA.

Las concentraciones estudiadas han sido de 8 g/l (2 gramos de Si en 250ml de agar) y de 40 g/l (10 gramos de Si en 250ml de agar).

Para medir la velocidad de propagación de los ultrasonidos a través de las muestras se ha utilizado un Pulser-Receiver Panametrics 5072PR como fuente de ultrasonidos, dos transductores de ultrasonidos Olympus de 3,5 MHz, y un osciloscopio Teknotrix TDS1002B para visualizar la señal.

Se han realizado medidas de transmisión sobre un cilindro de 11mm de diámetro y 34,3 mm de longitud, obteniendose para cada caso el pulso de 3,5 MHz correspondiente, y calculándose la velocidad de propagación como el cociente entre la distancia que separa los transductores y el tiempo de vuelo del pulso.

Además se han realizado medidas de temperatura mediante termopares tipo K, con el sistema de adquisición de Cobra4 de Phywe (figura 3)

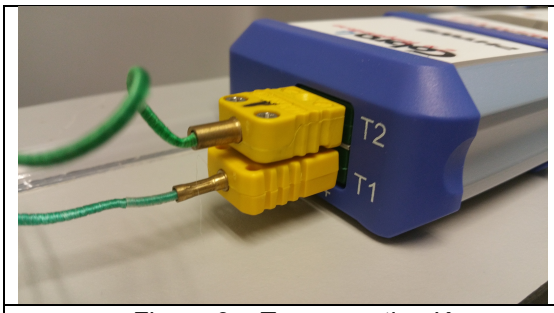

Figura 3a. Termopar tipo K

Figura 3b. Sistema Cobra4 de Phywe

Las medidas de temperatura se han realizado sobre muestras cilíndricas de 23mm de diámetro y 30mm de longitud (figura 4b) contenidas en un soporte de PVC, dispuestas tal y como muestra la figura 4a. El termopar sumergible se ha introducido en la zona focal, siendo su localización un aspecto crítico. Éste registra el aumento de temperatura debido a la aplicación de los ultrasonidos de alta intensidad mediante el transductor SU-102 de Sonic Concepts de 3,5 MHz. Se registraron datos durante 60 segundos, durante 30 de los cuales se aplicó HIFU a la muestra.

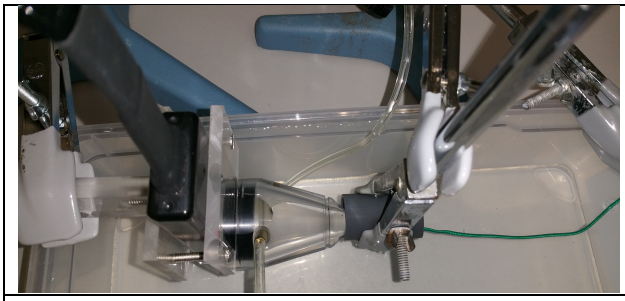

Figura 4a. Montaje para medir la temperatura

Figura 4b. Muestra de Agar con micropartículas de 75 µm

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En primer lugar se han caracterizado acústicamente las muestras de agar, sin presencia de micropartículas, obteniéndose una velocidad de propagación de los ultrasonidos de 1429,16 m/s. Al introducir micropartículas en la solución, se aprecia una disminución de la velocidad, que depende del tamaño de la partícula y de la concentración utilizada. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

	Diámetros de las micropartículas (µm)		
Concentración (g/l)	~2	~75	~100
8	v=1395,44 m/s	v=1401,14 m/s	v=1426,78 m/s
40	v=1387,54 m/s	v=1363,27 m/s	v=1408,5 m/s

Tabla1. Velocidad de propagación de los ultrasonidos en función del tamaño de las micropartículas y de la concentración de las mismas.

En la tabla se observa que la velocidad de propagación en cualquier solución de agar con presencia de micropartículas es menor que la velocidad en el agar. Además, al aumentar la concentración la velocidad disminuye. Por tanto, la onda permanece durante más tiempo en el material, lo que contribuye a un aumento de la temperatura.

A continuación se presentan las gráficas de temperatura que constatan la relación entre la temperatura y la concentración de micropartículas en la muestra. Se observa que al aumentar la cantidad de partículas en la solución, de 2 a 10 gramos, se consigue mayor temperatura en menor tiempo, independientemente del tamaño de partícula.

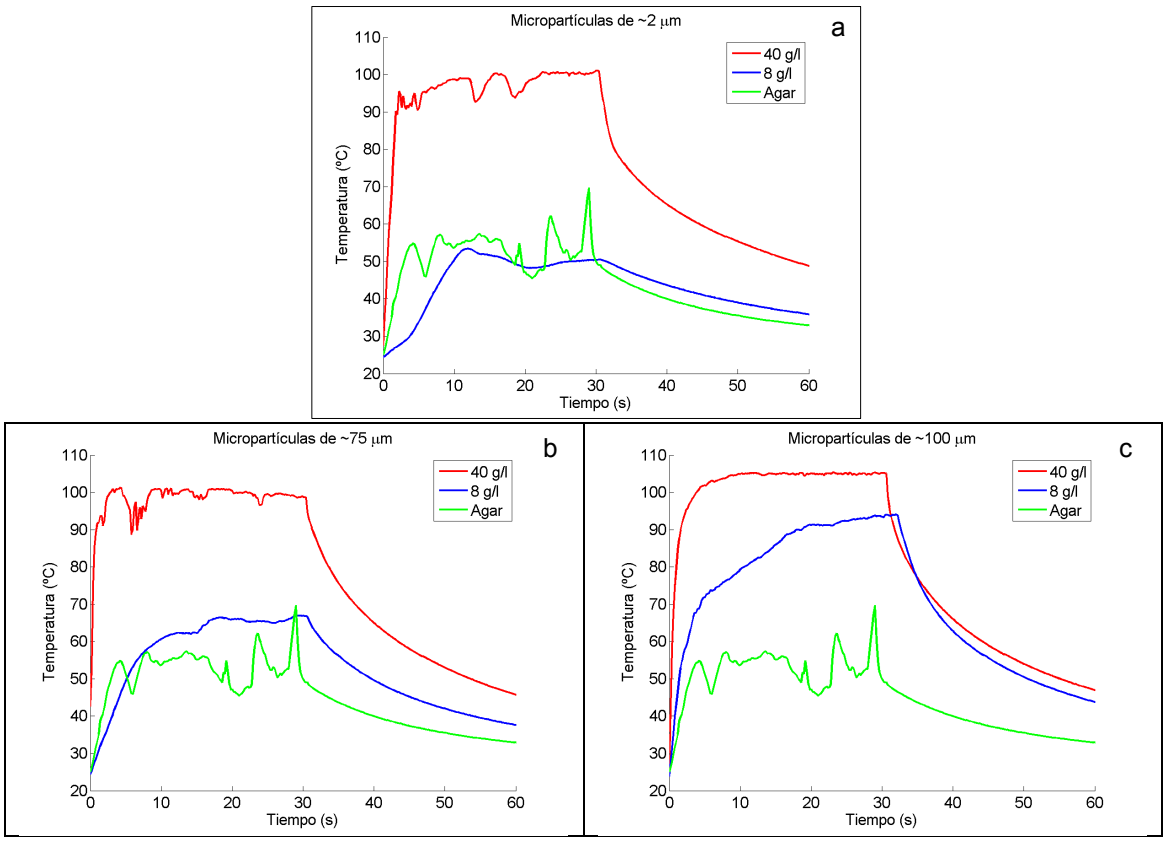

Figura 5. Temperatura en función del tiempo para (a) partículas de 2 µm, (b) partículas de 75 µm, (c) partículas de 100 µm

Independientemente del tamaño de las partículas, para una concentración de 40g/l se llegan a alcanzar temperaturas superiores a 95ºC en menos de 2,5 segundos, mientras que si la cancentración es de 8g/l, la temperatura máxima alcanzada es de 59ºC para el caso de partículas de 100 micras, alcanzándose tan solo 28ºC para las de 2 micras.

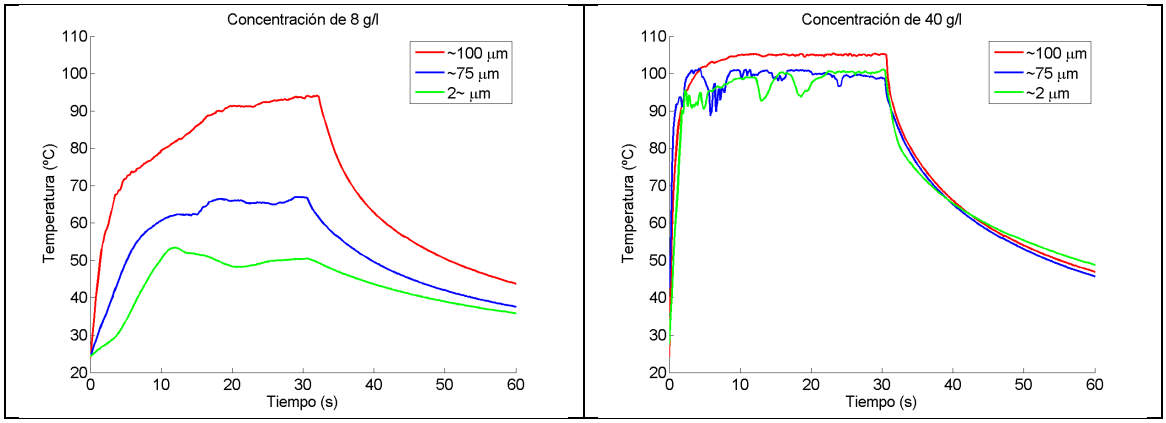

Figura 6. Temperatura en función del tiempo para (a) concentración de 8 g/l, (b) concentración de 40 g/l

Si la concentración es de 40g/l, la temperatura máxima alcanzada está en torno a 100ºC para cualquier tamaño de partícula, mientras que si la concentración es de 8g/l, el tamaño de la partícula influye considerablemente, alcanzándose temperaturas de 94ºC para partículas de 100 micras y tan solo 53ºC para las de 2 micras.

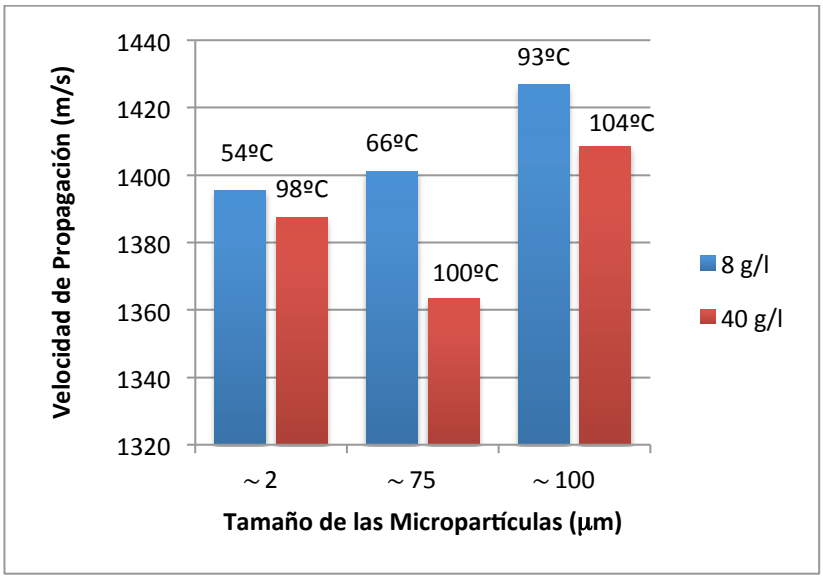

Figura 7. Velocidad de propagación en función de la concentración de micropartículas y su tamaño

CONCLUSIONES

Los resultados anteriores parecen indicar que, si bien al introducir micropartículas en la solución de agar la velocidad de propagación del ultrasonido disminuye, permaneciendo más tiempo en el interior de la muestra, y que esto contribuye a aumentar su temperatura, no es ésta la causa principal del aumento. De ser así, habría una relación directa entre la temperatura alcanzada y la velocidad de propagación en la muestra, y sin embargo, determinados experimentos no lo corroboran. En este estudio, y debido a la posibilidad de formación de burbujas en la etapa de elaboración de la muestras, es posible que otros fenómenos como la cavitación contribuyan al aumento de temperatura.

Por otra parte, se ha constatado que para concentraciones de 10 gramos, independientemente del tamaño de las partículas, la temperatura alcanzada supera los 95 ºC, siendo ésta muy superior a la temperatura alcanzada en el agar, que oscila en torno a las 55ºC. A su vez, hay que destacar que las temperaturas máximas en presencia de micropartículas se alcanzan en muy poco tiempo, en menos de tres segundos.

Por último, en el ámbito de la biomedicina, y en concreto en la ablación de tumores mediante HIFU, es necesario reducir el tamaño de las partículas para su posible aplicación intravenosa, y su posterior eliminación. Como en este estudio se ha demostrado que es posible alcanzar altas temperaturas con las micropartículas de menor tamaño, utilizando la concentración adecuada, sería interesante estudiar si en el rango de las nanopartículas el comportamiento sería similar.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por la GVA- AICO/2015/119.
Agradecer la colaboración en esta investigación al “Institute of Cancer Research” de Londres.

BIBLIOGRAFÍA

[1] J.J.Cruz, presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). XIV Congreso Nacional SEOM, Salamanca 2013.
[2] Karim-Kos HE de VE, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Eur J Cancer; 44(10):1345-89 (2008)
[3] Kennedy J. Nat Rev Cancer; 5:321-7 (2005)
[4] Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. Br J Radiol; 76(909):590-9 (2003)
[5] CC Coussios, CH Farny et al. International Journal of Hyperthermia 23 (2), 105-120 (2007)