

Resumen

La hipertermia es una técnica anticáncer comúnmente utilizada que consiste en el calentamiento de los tejidos enfermos a una temperatura entre 40°C a 48°C. Su finalidad es la de debilitar y conducir a una muerte natural las células enfermas mediante apoptosis. Desde las primeras aplicaciones de esta técnica, la hipertermia ha progresado sustancialmente, focalizándose cada vez más en la zona tumoral. En dicha evolución, la nanotecnología ha supuesto un gran avance. El reducido tamaño de estos nuevos materiales, ha permitido realizar tratamientos mucho más focalizados, pudiendo trabajar incluso a nivel celular. Al contrario que ocurría con las técnicas convencionales, en la hipertermia mediada por NPs, el calor producido mana de dentro de tumor hacia fuera, mejorando sustancialmente la técnica.

El presente trabajo se centra en el desarrollo de dos equipos capaces de interactuar sobre nanocompuestos diseñados en laboratorio. Ambos han sido confeccionados para ser utilizados en ensayos *in vitro* de hipertermia y de liberación controlada de medicamentos. Para ello se ha desarrollado un dispositivo láser, capaz de interactuar con nanopartículas de oro y un equipo de inducción electromagnética, útil para la excitación de NPMs. Tras su implementación se han realizado distintas experiencias, destinadas por un lado a verificación de las especificaciones y a la validación en pruebas de campo de los prototipos. A lo largo de los distintos capítulos se explica de forma razonada su elaboración e implementación, tanto de los equipos principales como la de sus accesorios auxiliares. Gracias a ello el lector dispone de un documento base, para su reproducción íntegra.

Por último el trabajo se ha centrado en la personalización y planificación de la terapia, empleando escenarios virtuales. Se trata de un nuevo enfoque de la terapia que emplea herramientas FEM, capaz de simular el calentamiento producido por las NPs de los modelos extraídos mediante técnicas de imagen biomédica. Con ello se consigue una modelización y optimización de todos los parámetros del tratamiento. En este sentido se ha trabajado en la validación de dichas simulaciones, utilizando fantomas de carne, los cuales han servido para la modelación de las distintas variables de la terapia.

Conclusiones

La hipertermia ha demostrado ser una magnífica herramienta terapéutica en la lucha contra el cáncer. Este tratamiento, descubierto por antiguas civilizaciones sigue estando de actualidad de forma renovada. La introducción de las NPs ha supuesto un gran avance en dicha terapia, consiguiendo focalizar el calor en los tejidos enfermos. En esta línea la presente tesis ha contribuido en el desarrollo de dos equipos:

- *Hipertermia óptica*. En el área del aplicador óptico se ha desarrollado un equipo de bajo coste y que ofrece una configuración versátil. Dicho equipo está provisto de un diodo láser de 500 mW a una longitud de onda de 808 nm. Gracias al control de corriente de la etapa amplificadora el equipo es capaz de suministrar una densidad de potencia en el rango entre 0.2 a 4 W/cm². Dicho área puede ser supervisada por una lupa electrónica alineada con el laser. El equipo, gobernado por un μ C, puede ser

configurado mediante un interfaz de usuario, a través de una pantalla LCD 2x16 caracteres y unos botones en el frontal.

- *Hipertermia electromagnética.* El otro equipo desarrollado está destinado para ensayos de hipertermia electromagnética. Este consiste en un sistema de inducción electromagnética, para ensayos de hipertermia in vitro que permite un área circular de trabajo de 5 cm. La etapa de potencia está basada en un inversor resonante serie, capaz de suministra una potencia de 700 W a una frecuencia de 200 kHz. A la salida de la etapa, atacando a un transformador de salida, se logró aumentar la corriente en el circuito tanque ,alcanzado una intensidad de hasta 81.52 A. Esto permite un campo máximo en el centro del inductor de 15.92 mT. Este equipo está gobernado por un μC , que dota al sistema de total autonomía y control. A través de una pantalla LCD 2x16 caracteres y una botonera dispuesta en la parte frontal, el usuario puede configurar los diferentes parámetros del menú. Finalmente el equipo se ha integrado en una carcasa metálica, ofreciendo una buena seguridad al usuario y facilidad de transporte.

En los experimentos realizados para la validación del equipo de hipertermia óptica se utilizaron dos tipos de NPs, nanobastones y nanoestrellas. Los resultados de SAR obtenidos en una muestra acuosa fueron de 7 kW/g y 1.7 kW/g para los nanobastones y nanoestrellas respectivamente. Aprovechando el rendimiento calorífico de las NPs-Au se realizaron distintos ensayos con sistemas de liberación controlada empleando nanopartículas mesoporosas.

En cuanto a las experiencias prácticas con el equipo de inducción electromagnética, los experimentos se enfocaron por un lado en la verificación de funcionamiento y la verificación de las especificaciones técnicas. Gracia a ello se pudo comprobar una estabilidad térmica aceptable, trabajando en condiciones de máxima potencia. Por otro lado se realizó ensayos in vitro con muestras reales de NPMs registrando el valor del SAR obtenido con distintas muestra y a distintas concentraciones. Los resultados de calentamientos efectuados en el capítulo 3 y en el 5 fueron de 17.44 W/g y 13.29 W/g respectivamente.

Como se puede apreciar en los resultados obtenido en ambos equipos, además de la magnitud física de excitación, también es importante otros factores relacionados con las NPs, como puede ser la morfología, composición, densidad del medio etc. En cuanto al rendimiento térmico ofrecidos por distintos sistemas existe una gran diferencia en el rendimiento calorífico ofrecido. Consecuentemente las concentraciones utilizadas en los diversos experimentos in vitro han sido diferentes.

En los experimentos de hipertermia óptica se utilizaron concentraciones de NPs muy reducidas, de 38.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 188 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para los nanobastones y para las nanoestrellas respectivamente. El aumento global de la temperatura es debido a un amento local de la temperatura de cada una de las NPs. Debido a al enorme rendimiento registrado, el calentamiento puede ser alcanzado a nivel celular, siendo suficiente si unas pocas NPs-Au alcanzan la célula. Gracias a ello se han conseguido muy buenos resultados en los sistemas de liberación controlada.

En cambio, para alcanzar una temperatura significativa con las suspensiones de NPMs, las concentraciones utilizadas fueron mucho más elevadas. En los experimentos in vitro, llevados a cabo en un medio acuso, se utilizaron concentraciones de hasta 4.4 mg/mL. No obstante, las concentraciones utilizadas en las experiencias del capítulo 5 fueron aún mayores, siendo necesarias concentraciones de hasta 100 mg/mL para conseguir un calentamiento significativo del fantoma de carne. Esto es debido a que las pérdidas de rendimiento térmico, a las que se ven sometidas las NPMs en una ambiente celular. Esta elevada concentración constata que

una simple NPMs no es capaz de generar el calor suficiente para elevar la temperatura de hipertermia en una sola célula. Por ello, para conseguir un calentamiento efectivo es necesario ocupar además del interior de las células, el espacio intersticial. Por otro lado se puede verificar que dicho rendimiento dificulta la efectividad de los sistemas de liberación controlada de medicamentos. En las diversas experiencias realizadas, no se consiguió un sistema que cumpliera las expectativas. Esto pudo ser debido a que el calentamiento de las NPM no fueron capaces de fundir el material de cobertura de dicho sistema.

que el escaso no siendo capaz que las NPMs recubiertas con una cobertura mesoporaosa fueran capaces fundir la capara termofusible que envuelve dicha NP.

Gracias a esto se pudo comprobar que se podía modular la liberación de fármacos y el calor global obtenido variando la concentración de la muestra y/o la potencia láser. Esto abre la puerta a una terapia combinada de hipertermia y de liberación farmacológica. Además también se pudo comprobar una liberación de sustancias incluso son aparentes cambios de temperatura globales, lo que indica un gran calentamiento a nivel local que puede ser utilizado para en tratamiento a nivel celular.

El gran rendimiento calorífico ofrecido por las NPs-Au contrasta con el obtenido con las NPMs.

Para estudiar más en profundidad las distintas variables que interviene en la terapia de hipertermia electromagnética también se trabajo en una planificación de la terapia en un entorno virtual. A través de las imágenes obtenidas mediante imagen biomédica se puede extraer un modelo 3D del paciente reconstruyendo y diferenciando los distintos tejidos y órganos. Gracias a ello se puede obtener en simulación FEM todo los parámetros relacionados con la terapia obteniendo un volumen de hipertermia del 90%, evitando que dicho calentamiento afecte a otros tejidos sanos.

Pero dicho resultados estaban basados en valores teóricos de SAR, por ello se trabajó en la caracterización de un fantoma de carne en el que se emplearon distintas concentraciones y posiciones de las muestras. Finalmente se consiguió converger los resultados reales con los de simulación. Mediante el procedimiento descrito y las herramientas empleadas se puede lograr una buena caracterización del NF, siendo muy útil en los experimentos de planificación de la terapia.