

## Potencial eléctrico, campo eléctrico, temperatura y pH en tumores y tejido sano circundante, generados por diferentes formas de arreglos de electrodos

*Electric potential, electric field, temperature and pH in tumors and surrounding healthy tissue generated by different shapes of electrode arrays*

*Ing. Enaide Maine-Calzado<sup>I</sup>, MSc. Maraelys Morales-González<sup>II</sup>,  
Est. Ivelice González-Delgado<sup>I</sup>, Dr. C Luis Enrique Bergues-Cabrales<sup>III</sup>,  
Dr. C Francisco Monier-García<sup>I</sup>*

*berguesc@yahoo.com*

*<sup>I</sup>Departamento de Telecomunicaciones, Facultad de Ingeniería Eléctrica, Universidad de Oriente, Cuba; <sup>II</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente, Cuba; <sup>III</sup>Departamento de Ciencia e Innovación, Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente, Cuba*

Recibido: 8 de Septiembre de 2017

Aprobado: 8 de Noviembre de 2017

### Resumen

La terapia electroquímica se usa para el control local de los tumores. El objetivo de este trabajo es mostrar las distribuciones espaciales del potencial eléctrico, el campo eléctrico, la temperatura y el pH generadas con diferentes formas de arreglos de electrodos para mejorar la descripción geométrica de los arreglos de electrodos. Estas magnitudes físicas se calculan en un dominio tridimensional que representa al tumor rodeado de su tejido sano. Los resultados numéricos demuestran cómo las distribuciones espaciales del potencial eléctrico, el campo eléctrico, la temperatura y el pH dependen de la geometría del arreglo de electrodos, la polaridad del electrodo y la tensión eléctrica aplicada a estos. Además, se hace mención a los productos tóxicos provenientes de las reacciones electroquímicas inducidas por la aplicación de una corriente eléctrica directa. Se concluye que el análisis integrado de estas variables permite proponer un arreglo de electrodos adecuado para la terapia de tumores.

**Palabras clave:** tumor, arreglos de electrodos, campo eléctrico, temperatura, pH.

### Abstract

Electrochemical therapy is used to control local of solid tumors. The aim of this paper is to show spatial distributions of the electric potential, electric field, temperature and pH generated by different shapes of electrode arrays to improve the geometrical description of electrode arrays. These physical quantities are calculated in a three-dimensional domain that represents the tumor surrounded of its healthy tissue. Numerical results demonstrate how the electric potential, electric field, temperature and pH spatial distributions depend strongly on the electrodes array geometry, electrode polarity and voltage applied to them. Additionally, it makes mention to toxic products from of electrochemical reactions induced by a direct current application. It is concluded that the integrated analysis of these variables permits to propose an adequate electrodes array for the tumor therapy.

**Keywords:** tumor, electrode arrays, electric field, temperature, pH.

## Introducción

La terapia electroquímica (EChT) consiste en la aplicación de una corriente eléctrica directa de muy baja intensidad, que se libera en el tumor por medio de electrodos implantados en este. La EChT ha demostrado ser eficiente en el control local de tumores sólidos, en pacientes [1] y animales de laboratorio [2]. Sin embargo, su efectividad decrece para tumores grandes [1-3]. Por otra parte, Pupo *et al.* [4] proponen que múltiples electrodos de agujas rectas que se insertan concéntricamente en el tumor, pueden ser eficientes para destruir tumores grandes porque las líneas de la densidad de corriente eléctrica cubren todo o la mayoría del volumen tumoral con daño mínimo al tejido sano circundante. Además, ellos evidencian que múltiples electrodos que se insertan colinealmente en la base del tumor cubren parcialmente el volumen del mismo. Estos arreglos de electrodos colineales son los que más se usan en los estudios no clínicos [2] y clínicos [1, 3].

Hoy en día, a pesar de los resultados promisorios de la EChT, la misma no se ha establecido como una terapia oncoespecífica más para el cáncer (cirugía, radioterapia y quimioterapia) porque el rango de dosis sigue siendo arbitrario y la relación dosis-respuesta no está bien establecida. Además, diferentes formas de electrodos se usan y la distribución óptima de electrodos no está bien determinada aún. Sin embargo, los modelos analíticos y numéricos bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D) se reportan para mejorar la descripción geométrica de los arreglos de electrodos.

Los modelos 2D y 3D se dirigen fundamentalmente a la visualización de las distribuciones espaciales del potencial eléctrico ( $\Phi$ ) e intensidad del campo eléctrico ( $E$ ) [5]; la temperatura ( $T$ ) [6]; y  $\Phi$ ,  $E$  y  $T$  acopladas [7]. Sus resultados demuestran que las distribuciones espaciales de  $\Phi$ ,  $E$  y  $T$  dependen del tamaño del tumor, de la geometría del arreglo de electrodos y los parámetros de la terapia [8]. Los parámetros del arreglo de electrodos son el número, forma, localización y polaridad de los mismos, mientras los de la terapia incluyen la tensión eléctrica aplicada a los electrodos ( $\Delta V_0$ ).

Estudios preclínicos y clínicos demuestran que el  $\Phi$ ,  $E$  y  $T$  no son los únicos que intervienen en la destrucción de los tumores sólidos, sino también los cambios de pH alrededor de los electrodos. Los productos tóxicos provenientes de las reacciones electroquímicas inducidas por la acción de la EChT se consideran el principal mecanismo antitumoral de la EChT [9, 10].

González *et al.* [11] evidencian experimentalmente cómo las distribuciones espaciales del daño tisular,  $E$ ,  $T$  y del pH adoptan la geometría del arreglo de electrodos en piezas de papa 3D (*Solanum tuberosum L.*). Este hallazgo experimental se observa en cada corte transversal de las piezas de papa 3D. Además, el patrón espacial del daño tisular y los procesos electroquímicos alrededor de cada electrodo en la pieza de papa 3D son similares a los que se observan en tumores [9, 10]. Además, González *et al.* [11] sugieren la necesidad de un análisis integrado de las distribuciones espaciales 3D de  $\Phi$ ,  $E$ ,  $T$ , pH, daño tisular y geometría del arreglo de electrodos.

El objetivo de este artículo es describir cómo las distribuciones espaciales de  $\Phi$ ,  $E$ ,  $T$  y pH en el tumor y en el tejido sano circundante cambian con la geometría del arreglo de electrodo, durante la aplicación de la EChT. Para ello, se emplean arreglos colineales y concéntricos de electrodos que se reportan en [4].

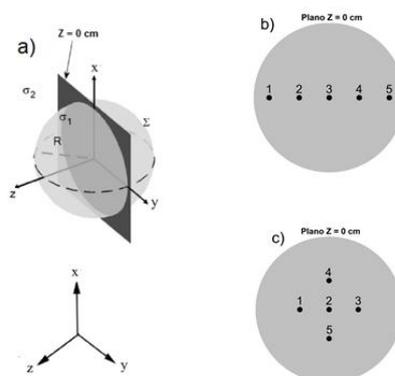
## Materiales y métodos

Se asume que:

1. Una región heterogénea consistente de un tumor sólido esférico lineal, homogéneo e isotrópico de radio  $R$  (cm), conductividad eléctrica promedio constante  $\sigma_1$  (S/m) y conductividad térmica promedio constante  $\kappa_1$  (W/cm °C), rodeado por el tejido sano lineal, homogéneo e isotrópico de conductividad eléctrica promedio constante  $\sigma_2$  (S/m) y conductividad térmica promedio constante  $\kappa_2$  (W/cm °C). Ambos tejidos están separados por una interface  $\Sigma$  (figura 1a). Los valores escalares medios de los tensores  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ ,  $\kappa_1$  y  $\kappa_2$  (valores promedios sobre el volumen completo del tumor) se asumen en otros estudios [12, 13].
2. Múltiples electrodos de platino en forma de agujas rectas se insertan paralelos al eje  $z$  (figuras 1b, c). Cada electrodo se separa a una distancia  $d$ . La diferencia de potencial que se aplica a los electrodos es  $\Delta V_0 = 12$  V (+6 V para los ánodos y –6 V para los cátodos). Esto supone que el modo de terapia que se usa es el de tensión eléctrica. Los detalles de las Configuraciones I (arreglo colineal de electrodos) y II (arreglo concéntrico de electrodos) se muestran en la tabla 1.
3. Un electrodo de aguja es un alambre recto de radio  $a$ , conductividad eléctrica mucho mayor que  $\sigma_1$  y profundidad de inserción en el tumor  $L$  (parte del

electrodo en contacto directo con el tumor). La parte del electrodo en contacto con el tejido sano circundante se aísla eléctricamente con una cánula plástica, como se garantiza en el experimento [1, 3].

- Los ánodos (electrodo con polaridad positiva) se consideran fuentes de iones  $H^+$  mientras los cátodos (electrodo con polaridad negativa) fuentes de iones  $OH^-$ . Estos iones se deben a los mecanismos asociados con los procesos electrolíticos en un medio acuoso, que tienen lugar en su superficie.



**Fig. 1. Representación esquemática del tumor esférico (a) y los arreglos colineales (b) y concéntricos (c) de múltiples electrodos que se insertan en este**

**TABLA 1. PARÁMETROS PARA LAS CONFIGURACIONES I Y II**

Arreglos de electrodos	Parámetros		
	Número de electrodos	Identificación (polaridad) de cada electrodo	Distribución de los electrodos insertados a lo largo de la profundidad del tumor
I	5	Electrodos 1; 3 y 5 (positivos) y electrodos 2 y 4 (negativos) <sup>a</sup>	Electrodos colineales para $d=1$ cm y $L=3$ cm.
II	5	Electrodos 1; 2 y 3 (positivos) y electrodos 4 y 5 (negativos) <sup>b</sup>	Un electrodo en el mismo centro y cuatros en una circunferencia de radio 1 cm. $L=4$ cm.

donde

$L$  es la longitud de los electrodos que se insertan dentro del tumor. La dirección de profundidad de inserción es a lo largo de la dirección  $z$ .

<sup>a</sup> ver figura 1b.

<sup>b</sup> ver figura 1c.

### Distribución espacial del potencial eléctrico, campo eléctrico, temperatura y pH

El potencial eléctrico en el tumor ( $\Phi_1$ ) es la solución de la ecuación no lineal de Poisson para una región entera fuera de los electrodos. El potencial eléctrico en el tejido sano circundante ( $\Phi_2$ ) es la solución de la ecuación de Laplace. Las distribuciones espaciales de  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$  satisfacen las condiciones de fronteras  $\Phi_1|_{\Sigma} = \Phi_2|_{\Sigma}$  y  $\sigma_1 \partial \Phi_1 / \partial \hat{n}|_{\Sigma} = \sigma_2 \partial \Phi_2 / \partial \hat{n}|_{\Sigma}$ . En ambos tejidos, la intensidad del campo eléctrico y la temperatura se calculan a partir del gradiente del potencial escalar (ecuación 1) y la ecuación estacionaria de Pennes (ecuación 2), respectivamente, dadas por:

$$\vec{E}_i = -\nabla \Phi_i \quad (i = 1, 2) \dots \dots \dots (1)$$

$$\nabla \cdot (k_i \nabla T_i) - w_{bi} c_{bi} \rho_{bi} (T_i - T_a) + q_i''' + \sigma_i |\nabla \Phi_i|^2 = 0 \dots \dots \dots (2)$$

donde

$i = 1$  representa al tumor e  $i = 2$  al tejido sano circundante.  $\kappa_i$ ,  $c_{bi}$ ,  $\rho_{bi}$ ,  $w_{bi}$ ,  $q_i'''$  y  $T_i$  son la conductividad térmica, la capacidad de calor específico, la densidad de masa de la sangre, la razón de perfusión de la sangre, la generación de calor metabólico y la temperatura en cada tejido, respectivamente.

Las temperaturas  $T_1$  y  $T_2$  satisfacen las condiciones de fronteras en la interface  $\Sigma$ :  $T_1|_{\Sigma} = T_2|_{\Sigma}$  y  $\kappa_1 \partial T_1 / \partial \hat{n}|_{\Sigma} = \kappa_2 \partial T_2 / \partial \hat{n}|_{\Sigma}$ .  $T_a$  es la temperatura arterial. Para las simulaciones numéricas,  $R=2,5$  y  $5$  cm;  $\sigma_1=0,4$ S/m;  $\sigma_2=0,2$  S/m [13];  $\kappa_1=0,564$  W/mK;  $\kappa_2=0,002$  2 W/cm °C [12];  $T_a=37$  °C;  $c_{b1}=3$  840 Jkg<sup>-1</sup>K<sup>-1</sup>;  $c_{b2}=2,3$  Jkg<sup>-1</sup>C<sup>-1</sup>;  $\rho_{b1}=1$  039 kgm<sup>-3</sup>;  $\rho_{b2}=0,9$  kgcm<sup>-3</sup>;  $w_{b1}=w_{b2}=0,007$  15 s<sup>-1</sup> y  $q_1'''=q_2'''=10,437$  Wm<sup>-3</sup> [14]. En general,  $w_{b1}$ ,  $w_{b2}$ ,  $q_1'''$  y  $q_2'''$  son diferentes. Para los cálculos, las unidades de metro y Kelvin se convierten a centímetro y a grados Celsius, respectivamente.

La ecuación de biocalor de Pennes es la que más se acepta para el cálculo de la transferencia de calor en tejidos [15]. Sin embargo, la ecuación 2 se usa porque  $\Delta V_o$  es invariable y las variaciones transitorias de temperatura, que aparecen durante los primeros momentos de la aplicación de la terapia, se desprecian con respecto a los efectos térmicos que se inducen en el tumor por la aplicación de  $\Delta V_o$ . Además, las variaciones de  $T_i$  se deben a las no linealidades que se introducen en los coeficientes  $\sigma_i$

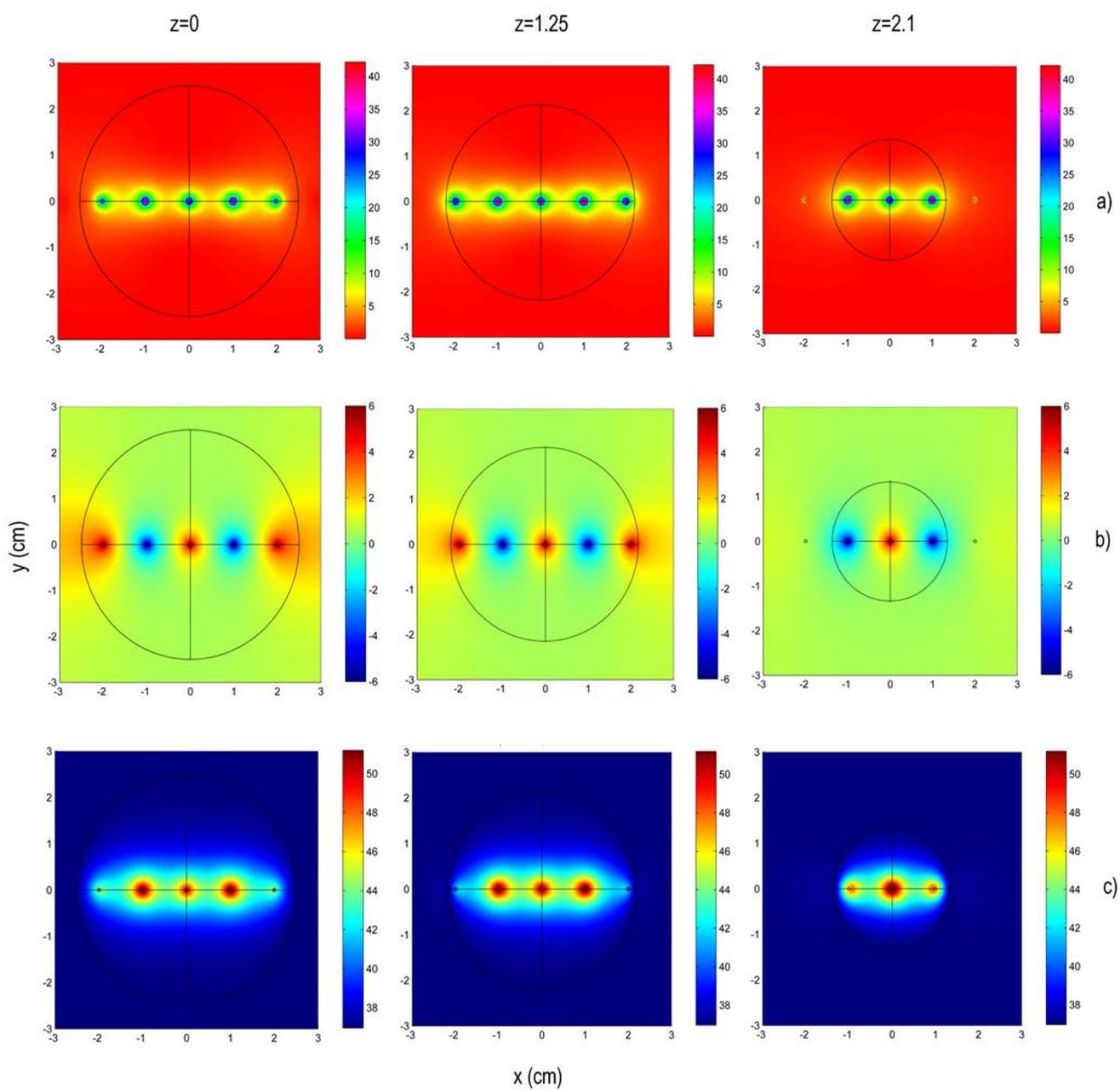
( $i=1; 2$ ), como reportan Lacković *et al.* [15]. Cuando transcurre el tiempo, los coeficientes  $\sigma_i$  cambian por las modificaciones de las propiedades eléctricas del tumor, debido a que  $E_i$  y  $T_i$  se modifican por la aplicación de  $\Delta V_0$  [15, 16].

Para la simulación de la geometría, mallado y solución, se utiliza el paquete comercial de software de elementos finitos Comsol Multiphysics 4.4 (COMSOL AB, Suecia, número de licencia 2074929 FNL, Laboratorio de Electromagnetismo Computacional, UNICAMP, Brasil).

## Resultados y discusión

Las figuras 2 y 3 muestran las distribuciones espaciales del campo eléctrico (a), potencial eléctrico (b) y temperatura (c) que generan las Configuraciones I y II en el tumor y en el tejido sano circundante, en tres planos  $z=0; 1,25$  y  $2,1$  cm, respectivamente. La tabla 2 muestra los valores de  $E_{1max}$ ,  $E_{1min}$ ,  $T_{1max}$ ,  $T_{1min}$  y  $Q$  en el tumor y  $E_{2max}$  y  $T_{2max}$  en el tejido sano circundante, en estos tres planos, para cada configuración de electrodo.

La tabla 2 evidencia que las distribuciones espaciales del potencial eléctrico, campo eléctrico, temperatura y los valores de  $E_{1max}$ ,  $E_{1min}$ ,  $T_{1max}$ ,  $T_{1min}$ ,  $Q$ ,  $E_{2max}$  y  $T_{2max}$ , dependen del tipo de configuración de electrodos. Las Configuraciones I y II inducen valores similares de  $E_{1max}$ ,  $T_{1max}$ ,  $T_{1min}$  y  $Q$  en cada plano del tumor. Las figuras 2 y 3 muestran que las Configuraciones I y II generan una distribución espacial no homogénea del campo eléctrico y de la temperatura en el tumor. Sin embargo, la Configuración II distribuye el campo eléctrico y la temperatura en una región mayor del volumen del tumor que la Configuración I. Además, las simulaciones revelan que las cantidades del flujo de calor se dirigen en las direcciones  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , llamadas  $Q_x$ ,  $Q_y$  y  $Q_z$ , respectivamente. El flujo de calor neto por plano resulta de la suma de  $Q_x$ ,  $Q_y$  y  $Q_z$  en esos puntos, en el tumor.



**Fig. 2.** Distribuciones espaciales del (a) campo eléctrico, (b) potencial eléctrico y (c) temperatura generadas por la Configuración I en los planos  $z = 0$ ; 1,25 y 2,1 cm

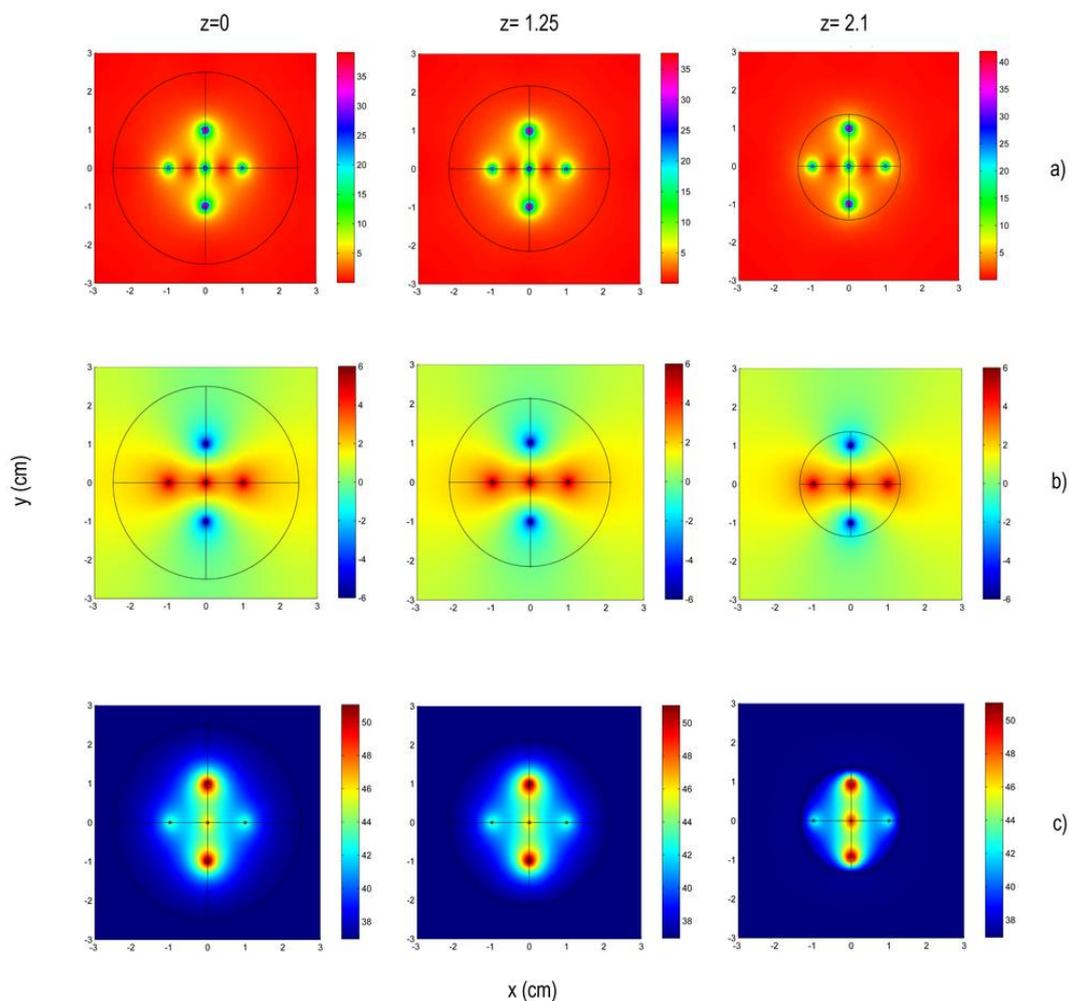


Fig. 3. Distribuciones espaciales del (a) campo eléctrico, (b) potencial eléctrico y (c) temperatura generadas por la Configuración II en los planos  $z = 0; 1,25$  y  $2,1$  cm

**TABLA 2. VALORES DEL CAMPO ELÉCTRICO, TEMPERATURA Y FLUJO DE CALOR NETO QUE GENERAN LAS CONFIGURACIONES I Y II EN EL TUMOR Y EN EL TEJIDO SANO CIRCUNDANTE, EN DIFERENTES PLANOS**

Configuraciones de arreglos de electrodos	Planos (cm)	Parámetros inducidos en el tejido				
		Tumor			Sano	
		$E_{1max}$ ( $E_{1min}$ ) (V/cm)	$T_{1max}$ ( $T_{1min}$ ) ( $^{\circ}C$ )	Q ( $W/cm^2$ )	$E_{2max}$ (V/cm)	$T_{2max}$ ( $^{\circ}C$ )
I	z=0	40,953 (0,000)	51,19 (37,53)	2,419	3,371	38,71
	z=1,25	40,953 (0,000)	51,19 (37,93)	2,348	7,877	39,48
	z=2,1	40,953 (0,000)	51,19 (37,88)	2,357	6,162	40,25
II	z=0	35,999 (0,000)	51,02 (37,58)	2,380	3,015	38,81
	z=1,25	35,999 (0,000)	51,02 (37,96)	2,312	4,737	39,23
	z=2,1	40,881 (0,000)	51,02 (38,37)	2,240	5,185	40,37

Los valores  $E_{1max}$ ,  $E_{1min}$ ,  $T_{1max}$ ,  $T_{1min}$  y Q son el campo eléctrico máximo, el campo eléctrico mínimo, la temperatura máxima, la temperatura mínima y el flujo de calor neto en cada plano del tumor ( $z=0; 1,25$  y  $2,1$  cm), respectivamente.  $E_{2max}$  y  $T_{2max}$  son el

campo eléctrico máximo y la temperatura máxima en el tejido sano circundante en dichos planos, respectivamente.

## Resultados y discusión

El hecho de que la Configuración I no cubra el volumen entero del tumor puede explicar por qué la efectividad de la EChT decrece para tumores grandes, en concordancia con los resultados de los estudios preclínicos [2] y clínicos [1, 3]. Este hecho se explica porque el campo eléctrico y la temperatura generadas por esta configuración de electrodos no cubren el volumen entero del tumor. Por otro lado, la Configuración II puede ser usada para tumores grandes ya que cubre todo o casi todo el volumen tumoral. Para incrementar la efectividad antitumoral generada por esta configuración de electrodos se puede hacer mediante el incremento de la conductividad eléctrica del tumor respecto a la del tejido sano, en concordancia con [4, 8]. Otra posibilidad puede ser insertar otra capa concéntrica de electrodos, como se muestra en [4]; sin embargo, el incremento del número de electrodos trae consigo un aumento del campo eléctrico, densidad de corriente eléctrica y temperatura en el tumor y en el tejido sano circundante, aspecto que no es conveniente para esta terapia porque se pueden inducir efectos adversos en el organismo, como se reporta en [8].

Las distribuciones espaciales del potencial eléctrico y campo eléctrico que generan las Configuraciones I y II, en modo voltaje, concuerdan con las que se reportan en modo corriente para estas mismas Configuraciones de electrodos [4]. Esta concordancia es de relevancia para la EChT por las dos razones siguientes. Primero, la EChT se puede aplicar indistintamente en modo de corriente eléctrica o de tensión eléctrica, como se hace en la clínica [1, 3]. Segundo, el arreglo de electrodos que se usa para EChT puede ser propuesto a partir de las simulaciones, tanto en modo de tensión eléctrica como de corriente eléctrica.

Es importante señalar que, en el modo de corriente eléctrica, la intensidad de la corriente eléctrica directa es constante y la tensión eléctrica cambia en dependencia de cómo varía la resistencia eléctrica del tumor durante la aplicación de la EChT. En contraste, en el modo de tensión eléctrica, la tensión eléctrica es constante y la intensidad de la corriente eléctrica directa cambia acorde a las variaciones de la resistencia eléctrica del tumor durante la aplicación de la EChT. Este cambio de la resistencia eléctrica del tumor, en ambos modos de aplicación de la EChT, se debe

a las alteraciones biofísico-químicas [10, 17] y mecanismos de muerte celular (apoptosis y necrosis) que se inducen en este tejido [1, 3, 9, 18].

Las simulaciones evidencian que los patrones espaciales del potencial eléctrico, campo eléctrico y temperatura son similares en cada plano del tumor cuando se usan electrodos de agujas rectas. Además, estos patrones espaciales adoptan la forma de la geometría del arreglo de electrodos. Estos dos resultados concuerdan con el experimento [11, 19] y otras simulaciones [4, 20]. Por otro lado, el hecho de que los valores de  $\Phi$  y  $E$  tienden a cero, y los de  $T$  tienden a sus valores fisiológicos ( $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) en el tejido sano circundante puede explicar los efectos adversos mínimos que se reportan en los experimentos [1-3].

La temperatura  $T$  inducida en el tumor se debe al efecto Joule [3, 4], el cual introduce calentamiento del tejido que se puede asociar al eritema que se observa en la piel de los pacientes con cáncer de mama tratados con EChT [3]. Valores de  $T \geq 42\text{ }^{\circ}\text{C}$  inducen daños irreversibles en el tumor, el cual es más sensible a  $T$  que el tejido normal (a partir de  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  se observa desnaturalización de las proteínas). Por otra parte, Cury *et al.* [19] concluyen que el efecto antitumoral de la EChT se debe principalmente a los procesos electroquímicos y no a  $T$ .

En la literatura se documenta que el mecanismo fundamental de destrucción del tumor son los productos tóxicos provenientes de las reacciones electroquímicas que se inducen en este por la acción de la EChT [2, 9, 10, 11, 17-19, 21]. En estos trabajos se reporta que alrededor del ánodo se induce un pH ácido ( $\leq 3$ ), necrosis y apoptosis, deshidratación del tejido, y las formaciones del ion hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) y de los gases oxígeno ( $\text{O}_2$ ) y cloro ( $\text{Cl}_2$ ). La presencia del ion  $\text{H}^+$  se explica a partir de la electrólisis del agua alrededor del ánodo ( $2\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^-$ ). El pH ácido se debe a la formación del ácido clorhídrico ( $\text{H}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HCl}$ ). Además, alrededor del cátodo se induce un pH básico ( $\geq 10$ ), necrosis, hidratación del tejido, y las formaciones del ion hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) y del gas hidrógeno ( $\text{H}_2$ ). El ion  $\text{OH}^-$  resulta de la electrólisis del agua alrededor del cátodo ( $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$ ). El pH básico se debe a la formación del hidróxido de sodio ( $\text{Na}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{NaOH}$ ). Los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) se forman a partir de la descomposición del cloruro de sodio ( $\text{NaCl}$ ), por medio de la

siguiente reacción química  $NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$  [10]. Además, la movilidad y las concentraciones de especies  $H^+$  y  $OH^-$  modifican sus coeficientes de difusión.

En diferentes estudios se reporta que en regiones del tumor [10] y de la papa [11] alejadas de los electrodos el pH no cambia ( $6 < pH < 7$ ). Además, Cabrales *et al.* [22] proponen la formación del estrés oxidativo a partir del anión superóxido ( $\bullet O_2^-$ ) en el ánodo, por medio de la reacción  $O_2 + e^- \rightarrow \bullet O_2^-$ . En contraste, Miklavčič *et al.* [23] reportan la formación de este anión en el cátodo. Wartenberg *et al.* [24] explican el mecanismo de la apoptosis a partir de la formación de las especies reactivas del oxígeno. Por otra parte, Kim *et al.* [25] evidencian los procesos electroquímicos que acontecen en la interface electrodo-tejido para diferentes tipos de materiales del electrodo.

A diferencia del mecanismo de formación del NaOH que se propone en [10], en este trabajo se sugiere que el mismo se forma a partir del metal sodio, Na(s), el cual resulta porque el ion  $Na^+$  adquiere un electrón ( $e^-$ ), dada por la ecuación  $Na^+ + e^- \rightarrow Na(s)$ . Na(s) en consecuencia reacciona inmediatamente con agua para producir el NaOH y el gas  $H_2$ , por medio de la reacción química  $2Na(s) + 2H_2O \rightarrow 2NaOH + H_2 + \Delta Q$ .  $\Delta Q > 0$  significa que la reacción es exotérmica. Este hecho puede explicar el calentamiento del cátodo en tumores [3] y en papa [11].  $\Delta Q$  depende de la intensidad de la corriente directa y del tiempo de exposición, principalmente del transporte de masa (difusión iónica, como resultado de la transferencia de temperatura). Además, el área ácida alrededor del ánodo se puede explicar también por la formación del ácido hipocloroso (HClO:  $Cl_2(aq) + H_2O \rightarrow HClO + H^+ + Cl^-$ ). No se descarta que las formaciones del HCl y HClO se expliquen a partir de la hidrólisis del cloro  $Cl_2 + H_2O \rightarrow HClO + HCl$ .

Aunque los resultados no se muestren en este trabajo, las concentraciones de los iones  $H^+$  y  $OH^-$  se pueden calcular a partir de la siguiente ecuación en derivadas parciales  $\nabla \cdot (D_i \nabla C_i) = \frac{\partial C_i}{\partial t}$ , donde  $C_i$  y  $D_i$  son la concentración y coeficiente de difusión de cada especie iónica. Además, los frentes de pH ácidos y básicos se pueden simular por medio de la solución numérica de esta ecuación, manteniendo constante los parámetros  $C_{H^+}^0 = 1 \times 10^{-7} \text{ mol/dm}^3$ ,  $C_{OH^-}^0 = 1 \times 10^{-7} \text{ mol/dm}^3$ ,  $D_{H^+} = 6,25 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$  y

$D_{OH^-} = 3,52 \times 10^{-5}$  cm/s [21]. Es importante destacar que estos valores de los coeficientes  $D_i$  y  $C_i$  para los iones  $H^+$  y  $OH^-$  se seleccionan porque durante la estimulación eléctrica, los electrones reaccionan con las moléculas de agua en la vecindad del cátodo para producir iones hidróxido, mientras alrededor del ánodo se forman protones. Por lo tanto, los gradientes de iones  $H^+$  y  $OH^-$ , a través del tejido, se forman entre la interface ánodo-tejido y cátodo-tejido.

Lo discutido arriba sugiere la necesidad de un análisis integrado de las distribuciones 3D de  $\Phi$ ,  $E$ ,  $T$ , pH y del daño tisular con la finalidad de mejorar la descripción geométrica del arreglo de electrodo, que con el número mínimo de electrodos maximice la destrucción del volumen tumoral con el mínimo daño al organismo. Consecuentemente, este trabajo sienta las bases para la futura optimización de los arreglos de electrodos, la planificación terapéutica y la terapia personalizada.

## Conclusiones

*El análisis integrado del potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico, temperatura y pH permite conocer como estas magnitudes dependen de la geometría del arreglo de electrodos, lo cual es de vital importancia para la propuesta de arreglos de electrodos que mejoren la efectividad de la EChT. Además, el mismo sienta las bases para la optimización del arreglo de electrodos más adecuado y su futura aplicación a la planeación terapéutica y terapia personalizada.*

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Hugo Enrique Hernández Figueroa y Leonardo Lorenzo Bravo Roger por autorizar el uso del paquete de software Comsol Multiphysics 4.4.

## Referencias bibliográficas

1. XIN, Y. *et al.* "Electrochemical therapy of tumors". En: ROSCH, P. J.; MARKOV, M. S. (Eds). *Bioelectromagnetic Medicine*. New York: Marcel Dekker, 2004, pp. 709-726.
2. CHOU, C. K.; MCDUGALL, J. A.; AHN, C.; VORA, N. "Electrochemical treatment of mouse and rat fibrosarcomas with direct current". *Bioelectromagnetics*. 1997, **18**, 18-24.

3. JARQUE, M. V. *et al.* "First clinical experiences in Cuba over the use of electrotherapy in four patients with superficial malignant solid tumors". *Rev. MEDISAM.* 2007, **11**, 1-8.
4. PUPO, A. E. B. *et al.* "3d current density in tumors and surrounding healthy tissues generated by a system of straight electrode arrays". *Math Comput Simul.* 2017, **138**, 49-64.
5. PUPO, A. E. B. *et al.* "Analytical and numerical solutions of the potential and electric field generated by different electrode arrays in a tumor tissue under electrotherapy". *Biomed Eng Online.* 2011, **10** (1), 85.
6. YACOOB, S. M.; HASSAN, N. S. "FDTD analysis of a noninvasive hyperthermia system for brain tumors". *Biomed Eng Online.* 2012, **11** (1), 47.
7. LACKOVIĆ, I.; MAGIAREVIĆ, R.; MIKLAVČIČ, D. "Three-dimensional finite-element analysis of Joule heating in electrochemotherapy and *in vivo* gene electrotransfer". *IEEE T Dielect.* 2009, **16** (5), 1338-1347.
8. JIMÉNEZ, R. P. *et al.* "3D stationary electric current density into spherical tumor treated with low direct current". *Bioelectromagnetics.* 2011, **32** (2), 120-130.
9. VON EULER, H. *et al.* "Cellular toxicity induced by different pH levels on the R3230AC rat mammary tumour cell line. An in vitro model for investigation of the tumour destructive properties of electrochemical treatment of tumours". *Bioelectrochem.* 2002, **58** (2), 163-170.
10. LI, K. H. *et al.* "Effects of direct current on dog liver: possible mechanisms for tumor electrochemical treatment". *Bioelectromagnetics.* 1997, **18** (1), 2-7.
11. GONZÁLEZ, M. M. *et al.* "Terapia electroquímica: relación del patrón espacial del daño tisular con la forma del arreglo de electrodos". *Rev. MEDISAN.* 2017, **21** (8), 1000-1007.
12. FUJITA, S.; TAMAZAWA, M.; KURODA, K. "Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1998, **45** (9), 1182-1186.

13. MIKLAVČIČ, D.; PAVŠELJ, N.; HART, F. X. "Electric Properties of Tissues". En: Wiley (Eds.) *Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, 2006, pp. 3578-3589.
14. GARCIA, P. A. *et al.* "A parametric study delineating irreversible electroporation from thermal damage based on a minimally invasive intracranial procedure". *Biomed. Eng. Online*. 2011, **10** (1), 34.
15. LACKOVIĆ, I.; MAGJAREVIĆ, R.; MIKLAVČIČ, D. "Three-dimensional finite-element analysis of Joule heating in electrochemotherapy and in vivo gene electrotransfer". *IEEE T. Dielect.* 2009, **16** (5), 1338-1347.
16. SUÁREZ, C. *et al.* "The role of additional pulses in electropermeabilization protocols". *Plos One*. 2015, **9** (12), e113413.
17. HOLIDINO, C. *et al.* "Direct electric current treatment modifies mitochondrial function and lipid body content in the A549 cancer cell line". *Bioelectrochemistry*. 2016, **111**, 83-92.
18. NILSSON, E. *et al.* "Electrochemical treatment of tumours". *Bioelectrochem.* 2000, **51** (1), 1-11.
19. CURY, F. L. *et al.* "Electrochemical red-ox therapy of prostate cancer in nude mice". *Bioelectrochem.* 2015, **104**, 1-9.
20. AGORAMURTHY, P.; CAMPANA, L.; SUNDARARAJAN, R. "Tumor electric field distribution studies using various electrodes configurations". *Proc ESA Annual Meeting on Electrostatics*. 2011, 1-8.
21. TURJANSKI, P. *et al.* "The role of pH fronts in reversible electroporation". *Plos One*. 2011, **6** (4), e17303.
22. CABRALES, L. E. B. *et al.* "Electrochemical treatment of mouse Ehrlich tumor with direct electric current". *Bioelectromagnetics*. 2001, **22** (5), 316-322.
23. MIKLAVČIČ, D. *et al.* "Tumor treatment by direct electric current-tumor temperature and pH, electrode material and configuration". *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1993, **30**, 209-220.

24. WARTENBERG, M. *et al.* "Direct current electrical fields induce apoptosis in oral mucosa cancer cells by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species". *Bioelectromagnetics*. 2008, **29** (1), 47-54.
25. KIM, H. B. *et al.* "Evaluation of corrosion behaviors and surface profiles of platinum-coated electrodes by electrochemistry and complementary microscopy: biomedical implications for anticancer therapy". *Micron*. 2007, **38** (7), 747-753.