



## CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

# Distribución espacio-tiempo de frentes de pH generados por un arreglo múltiple de pares electrodos

Leonardo Mesa Torres <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6370-1144>

Enaide Maine Calzado <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0407-2442>

Jorge Luis García Rodríguez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4570-0559>

Luis Enrique Bergues Cabrales <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8094-392X>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

<sup>2</sup> Departamento de Telecomunicaciones, Facultad de Ingeniería Eléctrica, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [berguesc@yahoo.com](mailto:berguesc@yahoo.com)

### Editor

Lisset González Navarro  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

### Traductor

Darwin A. Arduengo García  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia de ablación electrolítica se usa para el cáncer. La aplicación de esta terapia es simple, segura, efectiva e induce eventos adversos mínimos en el organismo. **Objetivo:** Simular *in silico* los frentes de pH que genera una geometría de múltiples pares-electrodos insertados a 45° en un medio electrolítico que representa al tumor maligno. **Métodos:** La ecuación bidimensional de Nernst-Planck se resuelve para describir el transporte de 4 tipos de iones (hidrógeno, hidroxilo, sodio y cloro) en regiones comprendidas en cada par de electrodos y alejadas de estos. **Resultados.** Los frentes de pH son circulares alrededor de cada electrodo que conforma el par. Los valores de pH son menores que 5 y mayores que 10 alrededor de cada ánodo y cátodo, respectivamente. Estos valores de pH disminuyen en las regiones centrales comprendidas en el par-electrodos y alejadas de este. **Conclusiones:** Los frentes de pH generados por el arreglo múltiple de pares electrodos insertados a 45° en la región de estudio adoptan la forma de este arreglo de electrodos. Las simulaciones sugieren que estos frentes de pH pueden explicar el por qué el porcentaje de destrucción del carcinoma mamario F3II no es mayor que 90 %, como predice la teoría cuando el potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico y la temperatura se simulan, lo que confirma que el aspecto electroquímico es el posible mecanismo de acción antitumoral de la terapia de ablación electrolítica.

**Palabras clave:** distribución espacio-tiempo de frentes de pH; terapia de ablación electrolítica para tumores; geometría de múltiples pares-electrodos

# Space-time distribution of pH fronts generated by a multiple array of electrode pairs

## ABSTRACT

**Introduction.** The electrolytic ablation therapy uses for the cancer. The application of this therapy is simple, safe, effective and induces minima adverse events in the organism. The aim of this study is to simulate *in silico* pH fronts generated by a geometry of multiple pairs-electrodes inserted at 45° in an electrolytic medium that represent to the tumor. **Objective:** To simulate *in silico* pH fronts generated by a multiple array of electrode pairs inserted at 45° in an electrolytic medium that represent to the tumor. **Methods.** The two-dimensional Nernst-Planck equation is solved to describe the transport of four types of ions (hydrogen, hydroxyl, sodium and chlorine) in regions comprised by every pair of electrodes and away from of it. **Results.** The pH fronts are circular around each electrode that forms the pair. The values of pH are smaller than 5 and bigger than 10 around each anode and cathode, respectively. These values of pH decrease in central regions comprised in the electrodes pair and away from of it. **Conclusions:** It is concluded that pH fronts generated by multiple array of electrode pairs inserted to 45° in the study region adopt the shape of this electrode array. The simulations suggest that these pH fronts may explain why the destruction percentage of F3II mammary carcinoma is not higher 90%, as predict the theory when the electric potential, electric field intensity and temperature are simulated, confirming that the electrochemical aspect is the possible antitumor action mechanism of electrolytic ablation therapy.

**Keywords:** space-time distribution of pH fronts; electrolytic therapy for tumors; geometry of multiple pairs-electrodes

## INTRODUCCIÓN

La terapia de ablación electrolítica o terapia electroquímica (TEA) consiste en la aplicación de la corriente eléctrica directa de muy baja intensidad al tumor por medio de la inserción de 2 o más electrodos en su interior o vecindad. Su aplicación es simple, segura, efectiva, induce eventos adversos mínimos en el organismo, y constituye una opción más cuando las terapias anticáncer establecidas (cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia) fracasan o no pueden aplicarse por el estado general depauperado del paciente con cáncer. <sup>(1-3)</sup> La TEA induce una sinergia antitumoral cuando se combina con quimioterapia, radioterapia, <sup>(3)</sup> o E2 (electroporación + TEA); <sup>(4)</sup> y su efectividad global [remisiones (parcial + completa)] es mayor que 60 %, como en preclínica, <sup>(5-7)</sup> y clínica. <sup>(3)</sup> Los eventos adversos que induce TEA en pacientes con cáncer son dolor durante su aplicación; ulceración de la zona tratada; fiebre; daños de vasos sanguíneos (electrodos insertados en ellos); y neumotórax. <sup>(3)</sup>

La TEA no está estandarizada (dosis y arreglo de electrodos óptimo no han sido establecidos) y su mecanismo de acción es poco entendido, aspectos que requieren largos tiempos de experimentación y cuantiosos recursos materiales en

estudios preclínicos y clínicos. <sup>(5-7)</sup> Por eso, el grupo cubano de bioelectricidad se focaliza en la propuesta de modelos físico-químico-matemáticos para describir la cinética de tumores <sup>(6,7)</sup> y simular distribuciones espaciales del potencial eléctrico ( $\Phi$ ), intensidad del campo eléctrico ( $E$ ), densidad de corriente eléctrica ( $J$ ), temperatura ( $T$ ), frentes de pH, y porcentaje del daño tisular (PDT) generadas por arreglos de electrodos en 2-dimensiones (2D) <sup>(8-11)</sup> y 3-dimensiones (3D). <sup>(12,13)</sup> Estos arreglos de electrodos están formados por múltiples electrodos-individuales, <sup>(3,8,9,11-13)</sup> o pares-electrodos, <sup>(10)</sup> validadas en tumores, <sup>(3,5-7,14,15)</sup> papa, <sup>(9,16)</sup> *in silico*, <sup>(9)</sup> e *in vitro*. <sup>(17)</sup>

Calzado y cols. <sup>(10)</sup> reportan teóricamente que geometrías de múltiples pares-electrodos inducen mayores intensidades del campo eléctrico, temperatura y PDT que las de múltiples electrodos-individuales, siendo marcado para la geometría de 4 pares-electrodos insertados a 45° (45; 135; 225 y 315) grados, como se verifica también en ratones BALB/c/Cenp machos y hembras portadores del carcinoma mamario F3II; <sup>(7)</sup> sin embargo, no existe correspondencia entre los valores teóricos (> 90 %) <sup>(10)</sup> y experimental ( $\approx$  60 %) <sup>(7)</sup> del PDT. Esto último puede ser explicado porque los mecanismos electroquímicos, fundamentalmente frentes de pH, no se abordan en

Goris NAV *et al.* Y Calzado EM *et al.* <sup>(7,10)</sup> cuando se usan múltiples pares-electrodos. Los frentes de pH y destrucción de tumores en espacio-tiempo están limitados por la separación entre electrodos. <sup>(9,18)</sup>

La distancia interpar en las geometrías de múltiples pares-electrodos no se ha abordado en la literatura. Tampoco se conoce teóricamente ni experimentalmente las distribuciones espacio-tiempo de frentes de pH ácidos y básicos generados por múltiples pares-electrodos. Por eso el objetivo de este estudio es simular *in silico* los frentes de pH que genera un arreglo de múltiples pares-electrodos insertados a 45° en un medio electrolítico que representa al tumor maligno.

## MÉTODOS

Este estudio fue analítico y desarrollada en el Departamento de Telecomunicaciones, Universidad de Oriente (período septiembre-diciembre, 2022).

Asunciones del modelo

- Existió una región heterogénea tridimensional, anisótropa, conductora y formada por 2 medios heterogéneos, anisótropo y lineal (tumor sólido y tejido sano circundante). El tumor sólido (medio interior a  $\Sigma_1$ , denominado medio 1) se consideró una esfera conductora heterogénea de radio R (en m) de conductividad promedio constante ( $\sigma_1$ , en S/m), permitividad promedio constante ( $\epsilon_1$ , en F/m) y conductividad térmica promedio constante  $\kappa_1$  (W/cm°C). El tejido sano circundante (medio entre  $\Sigma_1$  y  $\Sigma_2$ ) supuesto heterogéneo de conductividad promedio constante ( $\sigma_2$ , en S/m), permitividad promedio constante ( $\epsilon_2$ , en F/m) y conductividad térmica promedio constante  $\kappa_2$  (W/cm °C), donde  $\sigma_1 > \sigma_2$ ,  $\epsilon_1 > \epsilon_2$ , y  $\kappa_1 > \kappa_2$ . Las interfaces tumor-tejido sano y tejido sano-aire fueron simbolizadas por  $\Sigma_1$  y  $\Sigma_2$  respectivamente (figura 1A);
- los valores escalares promedios de los tensores  $\vec{\sigma}_1, \vec{\sigma}_2, \vec{\epsilon}_1, \vec{\epsilon}_2, \vec{\kappa}_1$  y  $\vec{\kappa}_2$  <sup>(8,10,12,13,19)</sup>
- el modo de TEA fue el de corriente eléctrica, (3,5-7)
- aunque en Calzado EM *et al.* (9) fueron simulados múltiples electrodos-individuales (figuras 1B-D) y pares-electrodos (figuras 1E-G) de platino de agujas rectas insertados paralelos al eje z, se simuló solamente la geometría de múltiples pares-electrodos colocados a 45° (figura 1G) porque indujo el mayor valor de PDT. <sup>(7,10)</sup> Un electrodo de aguja consistió en un alambre recto de radio a, conductividad eléctrica mucho mayor que  $\sigma_1$  y profundidad de inserción L en el tumor (parte del electrodo en contacto directo con el tumor). <sup>(3,5-7,18)</sup>
- El tumor asumido un electrolito con 4 especies químicas: iones hidrógeno (H<sup>+</sup>), hidroxilo (OH<sup>-</sup>), cloruro (Cl<sup>-</sup>) y sodio (Na<sup>+</sup>) bajo condiciones galvanostáticas, <sup>(9)</sup> Además, el transporte

de estos iones se rigió únicamente por difusión y migración, y fueron mantenidas sus electroneutralidades. <sup>(8-10)</sup>

## Comentarios sobre las asunciones del modelo

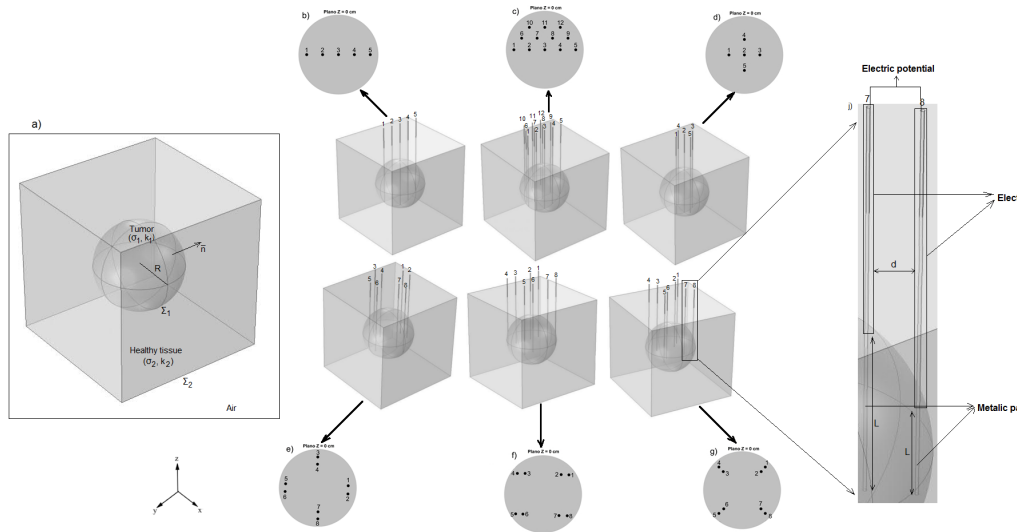
En la figura 1J fue especificado la polaridad positiva (ánodos: electrodos 2; 4; 6 y 8) y polaridad negativa (cátodos: electrodos 1; 3; 5 y 7), mientras posicionamiento de cada par-electrodos (referido al eje x), distancia interpar de electrodos (d) y distancia entre pares-electrodos (DD) en figura 1G. Los valores de d, DD y la polaridad de cada electrodo fueron usados en el experimento. <sup>(7)</sup>

Aunque la geometría no esférica del tumor sólido fue frecuentemente observada en estudios preclínicos, <sup>(5-7,15,18)</sup> y clínicos, <sup>(3)</sup> “modelos realísticos de tumores” fueron engorrosos de implementar en simulaciones y no contemplaron los hallazgos de la anatomía patológica en humanos y animales de laboratorio. <sup>(12,13,20)</sup> Por eso sugerimos la geometría esférica del tumor sólido que fue usada en: a) estudio de heterogeneidad intratumoral y resistencia ofrecida por el cáncer a terapias anticáncer; <sup>(21)</sup> b) visualización de distribuciones espaciales de  $\Phi$ , E, J y T; y espacio-tiempo de frentes de pH y PDT generados por diferentes geometrías de múltiples electrodos; <sup>(8-13,19)</sup> c) comportamiento de la densidad de carga superficial en  $\Sigma_1$ ; <sup>(20)</sup> d) simulación de comportamientos temporales de la masa y volumen del tumor, así como el comportamiento espacio-tiempo de su densidad intratumor cuando las células cancerosas difundieron isotrópicamente (tumor esférico) o anisotrópicamente (tumor elipsoidal). <sup>(22)</sup>

Los valores escalares promedios de los tensores  $\vec{\sigma}_1, \vec{\sigma}_2, \vec{\epsilon}_1, \vec{\epsilon}_2, \vec{\kappa}_1$  y  $\vec{\kappa}_2$  [tensores de segundo orden simétricos y reales (matriz 3 x 3 simétrica)] fueron calculados a partir de la suma de los elementos de la diagonal principal dividido por 3, como en Pupo AEB *et al.*, Oria EJR *et al.*, Prevez HB *et al.*, Castañeda ARS *et al.* <sup>(13,19,20,22)</sup> y en concordancia con otros estudios teóricos (23) y experimentales. <sup>(24,25)</sup> Fue reportado experimentalmente que  $\sigma_1 > \sigma_2$ ,  $\epsilon_1 > \epsilon_2$  y  $\kappa_1 > \kappa_2$  debido a mayor concentración de agua y bioelectricidad en el tumor maligno respecto a las del tejido sano circundante. <sup>(24-26,20,27)</sup>

El electrolito representó al tumor sólido o papa (medio biológico diferente al tumor sólido, pero con similares concentraciones de agua, conductividad eléctrica, pH, y geometría elipsoidal con borde irregular y superficie rugosa), condiciones necesarias para visualizar distribuciones espaciales de  $\Phi$ , E, J y T; y espacio-tiempo de frentes de pH y PDT generados por cualquier arreglo de electrodos. <sup>(9,16)</sup>

La asunción 5 fue justificada porque iones H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> fueron fundamentalmente involucrados en reacciones electroquímicas alrededor de ánodos y cátodos debido a la



**Fig. 1.** Diferentes geometrías de múltiples electrodos individuales y pares-electrodos insertados en el tumor; A) representación esquemática del tumor esférico rodeado del tejido sano circundante.  $\Sigma_1$  y  $\Sigma_2$  representaron las interfaces tumor-tejido sano circundante y tejido sano circundante-aire, respectivamente; B) geometría de múltiples electrodos-individuales insertados a lo largo del diámetro del tumor; C) geometría de varias capas de electrodos-individuales; D) geometría de múltiples electrodos-individuales insertados no colinealmente en el tumor; E) geometría de múltiples pares-electrodos insertados en el tumor a  $0^\circ$ ;  $90^\circ$ ;  $180^\circ$  y  $360^\circ$ ; F) geometría de múltiples pares-electrodos insertados en el tumor a  $45^\circ$ ;  $135^\circ$ ;  $225^\circ$  y  $315^\circ$ , con pares-electrodos paralelos al eje x; G) geometría de múltiples pares-electrodos insertados en el tumor a  $45^\circ$ ;  $135^\circ$ ;  $225^\circ$  y  $315^\circ$ , con pares-electrodos dirigidos hacia el centro de este arreglo de electrodos. j) detalles del par-electrodos (d, distancia inter-par y L, longitud del electrodo insertado en el tumor). Los electrodos 2; 4; 6 y 8 fueron ánodos, mientras electrodos 1; 3; 5 y 7 cátodos. <sup>(10)</sup>

electrolisis inducida en el tumor/papa por la aplicación de TEA, sea en modo de corriente/tensión eléctrica. <sup>(15)</sup> Los iones  $H^+$  y  $OH^-$  tienen roles principales en frentes de pH ácidos y básicos alrededor de ánodos y cátodos, respectivamente. <sup>(8,9,15)</sup> Estos frentes de pH fueron similares a lo largo de las longitudes de estos electrodos, como en simulaciones, <sup>(8,28)</sup> y cortes histológicos paralelos y perpendiculares a la dirección de inserción de electrodos en tumores sólidos y papa. <sup>(15,16)</sup> Estas razones fueron el por qué distribuciones de frentes de pH en espacio-tiempo se mostraron en un solo plano del tumor (plano central).

Calzado y cols. calcularon PDT mediante la razón entre cantidad de voxels que satisficieron la condición  $41^\circ C \leq T \leq 45^\circ C$  y cantidad total de voxels en la región esférica. <sup>(10)</sup> En este estudio PDT fue computado a partir de la razón entre cantidad de pixels que cumplieron simultáneamente las condiciones  $pH \leq 5$  y  $pH \geq 10$  y cantidad total de pixels en el dominio 2D de interés. Esto fue justificado porque el daño tisular inducido en tumores (necrosis y apoptosis) <sup>(3,5-7,15,17,18,28,29)</sup> o papa (necrosis) <sup>(9,16)</sup> ocurrió para  $pH \leq 5$  (ánodo) y  $pH \geq 10$  (cátodo) inducidos por la aplicación de TEA (en modo de corriente/tensión eléctrica). Voxel y pixel fueron referidos al cubo y cuadrado más elementales en una imagen 3D y 2D, respectivamente.

**Modelo in silico**

El modelo *in silico* para TEA propuesto en este estudio permitió estudiar la distribución espacio-tiempo de frentes de pH en 2D para cualquier geometría de múltiples electrodos. Este modelo 2D *in silico* fue descrito por las ecuaciones de Nernst-Planck para concentraciones de iones  $H^+$ ,  $OH^-$ ,  $Cl^-$  y  $Na^+$  en un electrolito. Además, la solución cerca del ánodo fue asumida saturada con respecto al oxígeno y al cloro, a una presión efectiva de 1 atm, la cual estuvo en equilibrio con respecto a la superficie del ánodo. La cinética de los electrodos se basó en mecanismos de reacción y parámetros cinéticos obtenidos del experimento. <sup>(9)</sup>

**Ecuaciones del modelo**

La ecuación de balance de masa para cada especie química X (iones  $H^+$ ,  $OH^-$ ,  $Cl^-$  y  $Na^+$ ) se definió como (1 y 2): <sup>(9)</sup>

$$\frac{\partial C_X}{\partial t} = -\nabla \cdot N_X + R_X, \tag{1}$$

$$N_X = -D_X \nabla C_X - \frac{z_X}{[z_X]} u_X C_X \nabla \Phi, \tag{2}$$

donde t (en s),  $N_X$  (en mol/s m<sup>2</sup>),  $C_X$  (en mol/m<sup>3</sup>),  $D_X$  (en m<sup>2</sup>/s),  $z_X$  y  $\mu_X$  (en m<sup>2</sup>/s V) fueron el tiempo, flujo molar, con

centración, coeficiente de difusión, número de carga (positiva para cationes y negativa para aniones) y movilidad de la especie química X, respectivamente. La variable RX representó producción de la especie X a través de las reacciones químicas en el electrolito y  $\Phi(V)$  el potencial eléctrico.

El equilibrio en la disolución del agua (término reactivo) fue dado por (condiciones A y B):

$$R_{H^+} = R_{OH^-} = K_{w,b} \cdot C_{H_2O} - K_{w,f} \cdot C_{H^+} \cdot C_{OH^-}, \quad (A)$$

$$R_{Cl^-} = R_{Na^+} = 0, \quad (B)$$

donde  $K_{w,b}$  ( $s^{-1}$ ) y  $K_{w,f}$  ( $m^3/mol \cdot s$ ) fueron las constantes de velocidad de la hidrólisis del agua en la dirección de avance y retroceso, respectivamente.

La movilidad iónica y el coeficiente de difusión se relacionaron por medio de la ecuación de Nernst-Einstein, dada por (3):

$$D_X = \frac{RT}{|z_X|F} u_X, \quad (3)$$

donde T fue la temperatura absoluta (en oK), R la constante universal de los gases (en  $kg \cdot m^2/k \cdot mol \cdot s^2$ ) y F la constante de Faraday (en A).

Las concentraciones de las 4 especies químicas X fueron calculadas a partir de la hipótesis de electroneutralidad, dada por (4):

$$\sum_{X=1}^4 z_X C_X = 0, \quad (4)$$

Considerando la ley de Faraday  $I = \sum_{X=1}^4 z_X C_X$ , donde I (en A/m<sup>2</sup>) fue la densidad de corriente eléctrica y  $\Phi$  fue calculado a partir de la ecuación para la conservación de la carga eléctrica, dada por (5):

$$\nabla_X \cdot (P_X \nabla C_X) + \frac{F}{RT} \sum_{X=1}^4 |z_X| \nabla (P_X C_X \nabla \Phi) = 0. \quad (5)$$

A partir de  $\Phi$ , E (V/m) fue computado por la expresión  $\vec{E} = -\nabla \Phi$ .

Calzado y cols. (9) reportaron las expresiones para el cálculo del transporte de masa para las 4 especies químicas X dadas por (6 y 7):

$$(P_X \nabla C_X \cdot n) - \frac{z_X F}{RT} \nabla (P_X C_X \nabla \Phi \cdot n) = \frac{v_{X,B} I_B}{n_B F}, \quad (6)$$

$$(P_X \nabla C_X \cdot n) - \frac{z_X F}{RT} \nabla (P_X C_X \nabla \Phi \cdot n) = 0, \quad (7)$$

donde B = 1 y B = 2 representaron las reacciones de evolución del oxígeno y cloro, respectivamente. (9) Las variables  $n$ ,  $n_B$ ,  $v_X$ , B y  $I_B$  fueron el vector normal unitario dirigido desde el tumor hacia el tejido sano circundante, número de electrones transferidos en la reacción electroquímica A, coeficiente estequiométrico de las especies X en la reacción B, y densidad de corriente eléctrica parcial aportada por la reacción electroquímica B, respectivamente.

La ecuación (6) fue establecida para las especies X (iones H<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>) y B = 1, 2. La ecuación (7) se estableció para las especies químicas X (iones OH<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup>).

Calzado y cols. (9) reportaron expresiones para calcular las densidades de corriente eléctrica parciales del oxígeno (I<sub>1</sub>) y el cloro (I<sub>2</sub>), obtenidas de la ecuación de Butler-Volmer, dadas por (8 y 9):

$$I_1^{eq} \left\{ e^{\left( \frac{-F(\Phi + E_1^{eq})}{2RT} \right)} - \left( \frac{p_{O_2}}{p_{O_2}^{eq}} \right)^{\frac{1}{4}} \left( \frac{C_{H^+}}{C_{H^+}^o} \right) e^{\left( \frac{F(\Phi + E_1^{eq})}{2RT} \right)} \right\}, \quad (8)$$

$$I_2^{eq} \left\{ \left( \frac{C_{Cl^-}}{C_{Cl^-}^o} \right) e^{\left( \frac{-F(\Phi + E_2^{eq})}{2RT} \right)} - \left( \frac{p_{Cl_2}}{p_{Cl_2}^{eq}} \right)^{\frac{1}{2}} e^{\left( \frac{F(\Phi + E_2^{eq})}{2RT} \right)} \right\}, \quad (9)$$

Donde  $I_B^{eq}$  denotó la densidad de corriente eléctrica de intercambio en la reacción B en equilibrio,  $E_B^{eq}$  la diferencia de potencial entre las fases sólida y líquida en las condiciones de equilibrio y relativa al potencial del electrodo estándar de la reacción B.  $p_X^{eq}$  y  $C_X^o$  fueron la presión parcial y concentración inicial de las especies químicas X, respectivamente.  $p_{O_2}/p_{O_2}^{eq}$  y  $p_{Cl_2}/p_{Cl_2}^{eq}$  se asumieron iguales a 1 para todas las químicas X.

$$I = I_1 + I_2 \quad (10)$$

La densidad de corriente eléctrica total perpendicular a la superficie del ánodo I, fue la suma de las densidades de corriente eléctrica parcial correspondientes al oxígeno (I<sub>1</sub>) y cloro (I<sub>2</sub>).

$$-\nabla (P_{OH^-} \nabla C_{OH^-} \cdot n) - \frac{z_{OH^-} F}{RT} P_{OH^-} C_{OH^-} (\nabla \Phi \cdot n) = \frac{v_{OH^-,3} I_3}{n_3 F}, \quad (11)$$

y para X = H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup>

$$-\nabla (P_A \nabla C_A \cdot n) - \frac{z_A F}{RT} \nabla (P_A C_A \nabla \Phi \cdot n) = 0. \quad (12)$$

Las ecuaciones (4), (6), (7) y (10) permitieron obtener las concentraciones de las 4 especies químicas (iones H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>), E y Φ en el ánodo.

El transporte de masa para las especies X = OH<sup>-</sup> y B = 3 en el cátodo estuvo dado por Calzado EM et al. (9)

En este caso las reacciones de la evolución del hidrógeno y la producción de iones OH<sup>-</sup> fueron iguales a la densidad de corriente eléctrica total I (I<sub>3</sub> = I).

Las ecuaciones (4), (10) y (12) permitieron obtener las concentraciones de las 4 especies químicas X (iones H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>), E y Φ en el cátodo. En la frontera exterior los gradientes de potencial eléctrico y concentración de iones fueron iguales a cero:  $(\nabla C_A \cdot n = 0, \nabla \Phi \cdot n = 0)$ .

No existieron gradientes de concentración de iones por todo el electrolito en t = 0 s. Las concentraciones iniciales para los iones Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> fueron iguales a 160 mol/m<sup>3</sup>, valor próximo al de las concentraciones iónicas medidas en plasma y fluidos intersticiales. (9) El valor del pH inicial fue 7 (neutro).

El potencial eléctrico inicial en la superficie del ánodo ( $\Phi_a^0$ ) fue calculado teniendo en cuenta ecuación (11). En el caso del cátodo el valor inicial del potencial eléctrico en la superficie del cátodo ( $\Phi_c^0$ ) fue obtenido de resolver la ecuación obtenida de introducir el vector del flujo de migración molar en la ley de Faraday y se asumió la ausencia del gradiente de concentración, dada por (13):

$$\nabla^2 \Phi = \frac{(\nabla \cdot I)RT}{F^2 \sum_{X=1}^4 |z_X|^2 P_X C_X} \quad (13)$$

El valor del potencial eléctrico entre el cátodo y el ánodo más cercano fue considerado en la geometría del arreglo de electrodos. El tamaño de la malla fue (80 x 80) mm para la geometría de múltiples pares de electrodos.

### Simulaciones numéricas

Los valores de los parámetros para la simulación de los frentes de pH  $C_{H^+}^0 = 10^{-4}$  mol/m<sup>3</sup>;  $C_{Na^+}^0 = 160$  mol/m<sup>3</sup>;  $C_{H_2O}^0 = 55,500$  mol/m<sup>3</sup>;  $P_{H^+}^0 = 9,31 \cdot 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s;  $P_{Na^+}^0 = 1,33 \cdot 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s;  $I_1^{eq} = 1 \cdot 10^{-6}$  A/m<sup>2</sup>;  $Z_{H^+} = 1$ ;  $Z_{Cl^-} = -1$ ;  $E_1^{eq} = 0,816$  V;  $F = 96\,485,3$  A s/mol;  $K_{w,f} = 1,5 \cdot 10^8$  m<sup>3</sup>/mol s;  $C_{OH^-}^0 = 10^{-4}$  mol/m<sup>3</sup>;  $C_{Cl^-}^0 = 160$  mol/m<sup>3</sup>;  $T = 298$  oK;  $P_{OH^-}^0 = 5,26 \cdot 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s;  $P_{Cl^-}^0 = 2,03 \cdot 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s;  $I_2^{eq} = 10$  A/m<sup>2</sup>;  $Z_{OH^-} = -1$ ;  $Z_{Na^+} = 1$ ;  $E_2^{eq} = 1407$  V;  $R = 8,31$  kg m<sup>2</sup>/k mol s<sup>2</sup>;  $K_{w,b} = 2,7 \cdot 10^{-5}$  s<sup>-1</sup>. (9,30,31) Estos coeficientes de difusión para un medio líquido permitieron describir la difusión en el medio gel. (9) Además, fueron usados d = 1 cm y DD = 1 cm, (7) así como a = 0,035 cm. (9,10)

Los frentes de pH fueron mostrados para t = (300; 600; 900; 1200 y 1500) s durante la aplicación de TEA porque el tiempo de exposición de TEA varió entre (20 y 120) min, en dependencia del tipo, dureza y tamaño del tumor. (2,3,5,7,18) Además, Calzado y cols. (9) demostraron que frentes de pH chocaron para t > 1500 s; por ende, sus patrones no cambian en espacio-tiempo cuando fueron comparados con aquellos en 1500 s.

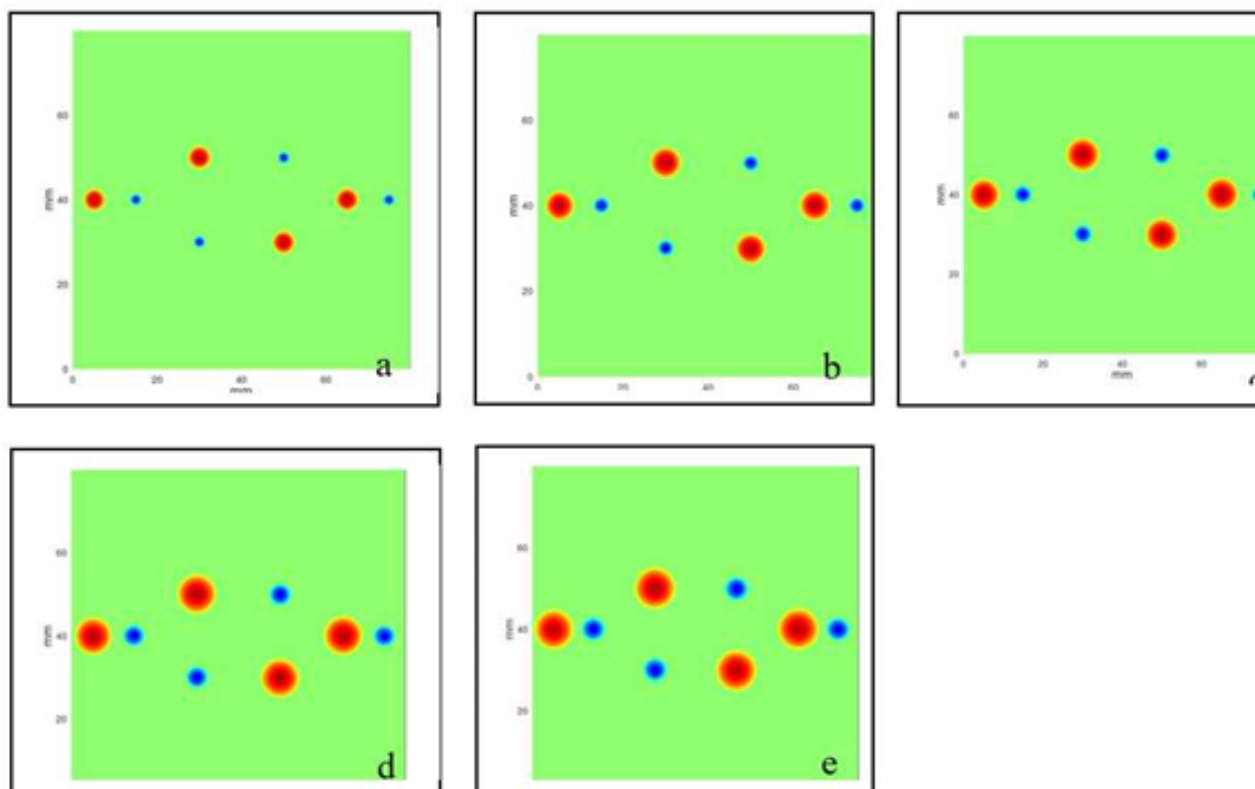
Se implementó el modelo in silico 2D (coordenadas cartesianas) en este trabajo. Las derivadas espaciales fueron aproximadas por el método de diferencias finitas. Se utilizó una malla con 250 x 250 nodos y el mismo espaciado. Las distancias entre nodos y el paso de tiempo se fijaron en 10<sup>-4</sup> m y 5 x 10<sup>-4</sup> s, respectivamente. Cada electrodo se modeló como un electrodo puntual. El vector normal unitario está orientado hacia afuera del electrodo. La densidad de corriente aplicada fue de 400 A/m<sup>2</sup> (la intensidad de corriente eléctrica aplicada fue 10 mA). (9) El modelo computacional se escribió en C++ e implementado en un sistema operativo Intel® Core (TM) i7 Proces-sor under Linux Ubuntu. El sistema de ecuaciones no lineales en el ánodo y el cátodo se resolvió por el método de Newton. Para esto se realizó una búsqueda en la Biblioteca científica de GNU (GSL). (32)

## RESULTADOS

La figura 2 reveló patrones espacio-tiempo de frentes de pH generados por la geometría de múltiples pares de electrodos insertados a 45°; 135°; 225° y 315° (ver figura 1G) en el electrolito (que representó al tumor) y su medio exterior (que simbolizó al tejido sano circundante) para t = 300 s (figura 2A), 600 s (figura 2B), 900 s (figura 2C), 1200 s (figura 2D) y 1500 s (figura 2E) durante la aplicación de EA. Los frentes de pH ácido, neutro y básico fueron señalizados con colores rojo, verde y azul, respectivamente.

Aunque los resultados no fueron mostrados en la figura 2, valor de pH = 7 (neutro) se observó en todo el electrolito en t = 0 s. Sin embargo, la extensión espacial de los frentes de pH creció durante la aplicación de TEA y fue marcado para el ánodo. Los valores de pH fueron ≤ 3 en la vecindad del ánodo, 3 < pH ≤ 5 en un círculo de 1 cm de radio alrededor de este electrodo positivo, y 5 < pH ≤ 7 para regiones fuera de este círculo. Sin embargo, los valores de pH son ≥ 12 en la vecindad del cátodo, 8 ≤ pH < 5 en un círculo de radio = 1 cm alrededor de este electrodo negativo, y 6 ≤ pH < 8 para regiones fuera de este círculo.

Las distribuciones espacio-tiempo de los frentes de pH adoptaron geometrías similares a las de múltiples pares-electrodos durante la aplicación de TEA. Los valores de pH no cambiaron en la región central en el inter-par de electrodos y aquellas alejadas de los pares-electrodos cuando se aplicó TEA.



**Fig. 2.** Distribuciones espacio-tiempo de los frentes de pH generadas por la geometría de múltiple de pares-electrodos en el plano  $z = 0$  mm y diferentes instantes de tiempo ( $t$ ) durante la aplicación de la terapia electroquímica. A)  $t = 300$  s; B)  $t = 600$  s; C)  $t = 900$  s; D)  $t = 1\ 200$  s; E)  $t = 1\ 500$  s. Los pares-electrodos fueron insertados paralelo al eje  $z$  a  $45^\circ$ ,  $135^\circ$ ,  $225^\circ$  y  $315^\circ$  respecto al eje  $x$ .

## DISCUSIÓN

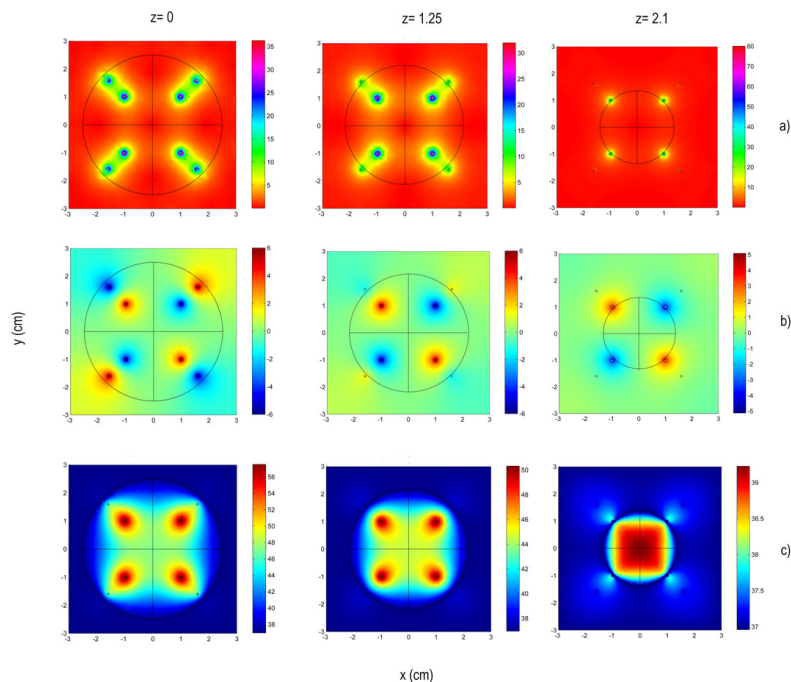
En  $t = 0$  s (electrodos insertados en el electrolito sin aplicación de TEA),  $\text{pH} = 7$  (no frentes de pH) y  $\text{PDT} = 0\%$  en toda la región de estudio concuerdan con los hallazgos observados en tumores, <sup>(3,5,6,7,14,15,17,29)</sup> y papa <sup>(9,16)</sup> no tratadas con TEA, excepto la necrosis puntual (no extensiva en espacio-tiempo) en la zona de inserción de cada ánodo y cátodo debido al daño mecánico que produce el electrodo en ambos tejidos biológicos.

Para  $t > 0$  s (electrodos insertados en el electrolito con aplicación de TEA),  $\text{pH} \leq 5$  (alrededor de ánodos),  $\text{pH} \geq 10$  (alrededor de cátodos) y  $\text{pH} = 7$  (regiones central entre electrodos y alejadas de estos) obtenidos con la simulación in silico concuerdan con aquellos en estudios in vitro, <sup>(17)</sup> preclínico, <sup>(5,15)</sup> clínico, <sup>(3)</sup> y ex vivo en tumores; <sup>(33)</sup> así como in silico, <sup>(9)</sup> papa, <sup>(9,16)</sup> y estudios teóricos <sup>(6)</sup> para otros tipos de arreglos de electrodos. En estos estudios se demuestran que esta gama de pH explica el daño en regiones de tumores/papa alrededor de cada electrodo y no en aquellas entre electrodos y alejadas de estos (pH fisiológico tumor/papa, entre 6 y 7) cuando se usa TEA. Varios autores reportan diferentes alteraciones elec-

troquímicas <sup>(15)</sup> y tisulares (anatomía patológica y microscopía electrónica) <sup>(15,17,28,29,34)</sup> inducidas en tumores tratados con TEA alrededor del ánodo y cátodo, así como en papa. <sup>(9,16)</sup>

Li y cols. explican el pH ácido alrededor del ánodo por la formación del ácido clorhídrico, <sup>(15)</sup>  $\text{HCl}$  ( $\text{H}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HCl}$ ), o el ácido hipocloroso,  $\text{HClO}$  [ $\text{Cl}_{2(aq)} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HClO} + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$ ]. Ellos argumentan el pH básico alrededor del cátodo por la formación del hidróxido de sodio,  $\text{NaOH}$  ( $\text{Na}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{NaOH}$ ) González y cols. <sup>(16)</sup> reportan las formaciones de  $\text{HCl}$  y  $\text{HClO}$  ( $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HClO} + \text{HCl}$  y  $\text{HClO} \rightarrow \text{HCl} + \text{O}$ , donde  $\text{O}$  es oxígeno naciente) y  $\text{NaOH}$  (ion  $\text{Na}^+$  acepta un  $e^-$  y se reduce a sodio metálico [ $\text{Na}_{(s)}: \text{Na}^+ + e^- \rightarrow \text{Na}(s)$ ]; luego,  $\text{Na}_{(s)}$  reacciona inmediatamente con agua para producir el  $\text{NaOH}$  y gas  $\text{H}_2$  [ $\text{Na}_{(s)} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaOH} + \text{H}^+ \Delta Q (\Delta Q > 0)$ ). El valor de  $\Delta Q > 0$  (reacción exotérmica) puede explicar el calentamiento del cátodo cuando TEA se aplica en tumores/papa, lo que conduce al transporte de masa (difusión iónica) debido a la transferencia de temperatura.

Los iones  $\text{H}^+$  y  $\text{OH}^-$  son generados por electrolisis del agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) en el ánodo ( $2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^-$  o  $\text{H}_2\text{O} - 2e^- \rightarrow 1/2\text{O}_2 + 2\text{H}^+$ ) y cátodo ( $2\text{H}_2\text{O} + 2e^- \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$  o  $\text{H}_2\text{O} + 2e^- \rightarrow 1/2\text{H}_2 + \text{OH}^-$ ). <sup>(8,15)</sup> Además, el peróxido de hidrógeno,



**Fig. 3.** Distribuciones espaciales del A) campo eléctrico, B) potencial eléctrico y C) temperatura generada por la geometría de múltiples pares-electrodos insertados a 45o; 135o; 225o y 315o. Proyecciones de estas 3 magnitudes físicas en los planos  $z = 0; 1,25$  cm y  $2,1$  cm (cortesía del Dr. C. Luis Enrique Bergues Cabrales, autor de la correspondencia del estudio). (10)

$H_2O_2$  ( $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ), potente desinfectante, se forma en el ánodo.<sup>(16)</sup> Estas reacciones químicas explican la liberación del oxígeno ( $O_2$ ) e hidratación en tumores/papa alrededor del ánodo, y liberación del  $H_2$  (burbujeo) y deshidratación en tumores/papa alrededor del cátodo.<sup>(8,15,16,34)</sup> Además, migración del agua desde el ánodo hacia cátodo ocurre en tumores/papa tratados con TEA.<sup>(9,15,16)</sup>

La mayor extensión en espacio-tiempo de frentes de pH ácido respecto a la de frentes de pH básico puede ser explicado porque la producción y movilidad de iones  $H^+$  son mayores que las de iones  $OH^-$ ,<sup>(8,16,28)</sup> Esto puede sugerir que se pueden insertar pares-ánodos, convenientemente separados, y un cátodo en el centro o vecindad del tumor porque ánodos (electrodos positivos) insertados en el tumor atraen a las células cancerosas cargadas negativamente, además de biopotenciales y bioelectricidad negativos del tumor.<sup>(12,13,20,27)</sup>

Los iones  $Na^+$  y  $Cl^-$  se producen de la electrolisis del cloruro de sodio,  $NaCl$  ( $NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$ ) y migran al cátodo y ánodo por electroforesis cuando EA se aplica al tumor/papa, respectivamente.<sup>(15)</sup> El gas cloro  $Cl_2$  ( $2Cl^- + 2e^- \rightarrow Cl_2$ , donde  $e^-$  es el electrón),<sup>(15)</sup> se demuestra por el olor que se percibe cuando se aplica TEA y por el color blanco alrededor del ánodo en tumores<sup>(6,7,34)</sup> y papa.<sup>(9,16)</sup>

Las extensiones de frentes de pH generados por múltiples pares-electrodos en espacio-tiempo son menores que aquellos generados por múltiples electrodos-individuales.<sup>(9,16)</sup> Esto puede explicarse porque los frentes de pH generados por cada par-electrodos (ánodo-cátodo) colindan rápidamente y se detienen sus crecimientos, teniendo en cuenta que los frentes de pH alrededores de ánodos y cátodos individuales se extienden en espacio y tiempo durante la aplicación de TEA cuando aumenta la distancia entre electrodos.<sup>(9)</sup> Esto puede explicar las diferencias entre: a) valores teóricos y experimentales de PDT inducidos con esta configuración de pares de electrodos insertados a  $45^\circ$ ,<sup>(10,7)</sup> y b) razones de supervivencia de ratones BALB/c/Cenp (machos y hembras) portadores del carcinoma mamario F3II cuando se usan múltiples electrodos-individuales y pares-electrodos.<sup>(6,7)</sup>

Lo expuesto en el anterior párrafo sugiere buscar cuál es la distancia inter-par  $d$  de electrodos y la cantidad de pares-electrodos óptimos que maximicen la extensión de los frentes de pH durante la aplicación de TEA que a su vez conlleve a maximizar el daño del tumor y minimizar el inducido en el tejido sano circundante. Para esto hay que tener en cuenta que la efectividad de TEA disminuye para distancias entre electrodos mayores que 3 cm y menores que 0,5 cm (ocurre



cortocircuito).<sup>(18)</sup> Aunque en este estudio no se muestran las simulaciones de cómo las distribuciones espacio-tiempo de frentes de pH ácidos y básicos cambian con  $d$ , se puede verificar que ellos colindan más rápido en la región central del inter-par de electrodos para  $0,5 \leq d < 1$  cm que los obtenidos para  $d = 1$  cm, lo que reafirma los resultados de Calzado y cols.<sup>(9)</sup> Los múltiples pares-electrodos se comportan como múltiples electrodos-individuales cuando  $d > 1$  cm.

En contraste a los resultados de este estudio, Calzado y cols.<sup>(10)</sup> explican que PDT  $\geq 80$  % generados por diferentes geometrías de múltiples pares-electrodos, fundamentalmente aquella con pares-electrodos insertados a  $45^\circ$ , se debe a que inducen  $41^\circ\text{C} \leq T \leq 45^\circ\text{C}$  en todo volumen del tumor (ver figura 3). Esto confirma que los productos tóxicos, provenientes de las reacciones electroquímicas, son los responsables esenciales del daño tisular en tumores/papa por la acción de TEA y no  $\Phi$ ,  $E$  y  $T$ , en concordancia con otros estudios.<sup>(2,8,9,15-17,28,34)</sup> Sin embargo, las similitudes de las distribuciones espaciales de  $\Phi$ ,  $E$ ,  $T$  (ver figura 3) y daño tisular,<sup>(10)</sup> y frentes de pH ácidos-básicos (resultados de este estudio) que se observan con las geometrías de múltiples pares-electrodos y electrodos-individuales han sido verificadas en medios biológicos heterogéneos y anisótropos,<sup>(8,11-13,34)</sup> como tumores y papa.<sup>(34,9,16)</sup> Esto es de vital importancia para la terapia de tumores con TEA porque se puede seleccionar a priori y en poco tiempo (minutos u horas) la geometría de múltiples electrodos factibles para destruir eficientemente a los tumores, en dependencia de su forma y tamaño, lo que acorta el tiempo de experimentación y el excesivo gasto de recursos materiales

## Conclusiones

Los frentes de pH generados por la geometría de múltiples pares-electrodos insertados a  $45^\circ$  en la región de estudio adoptan la forma de este arreglo de electrodos. Las simulaciones sugieren que estos frentes de pH pueden explicar el por qué el porcentaje de destrucción del carcinoma mamario F3II no es mayor del 90 %, como predice la teoría cuando el potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico y la temperatura se simulan, lo que confirma que el aspecto electroquímico es el posible mecanismo de acción antitumoral de la terapia de ablación electrolítica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miripour Z, Aghaee P, Mahdavi R. Nanoporous platinum needle for cancer tumor destruction by EA and impedance-based intra-therapeutic monitoring. *Nanoscale*, 2020;12(43):22129-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/d0nr05993e>
- O'Brien C, Ignaszak A. Advances in the electrochemical treatment of cancers and tumors: exploring the current trends, advancements, and mechanisms of electrolytic tumor ablation.

- ChemElectroChem, 2021;7(19):3895-904. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/celec.202000887>
- Xin Y, Zhao H, Zhang W. Electrochemical Therapy of Tumors. *Conference Papers in Science*, 2013;2013:13. Disponible en: <https://doi.org/10.1155>
- Klein N, Mercadal B, Stehling M. *In vitro* study on the mechanisms of action of electrolytic electroporation (E2). *Bioelectrochemistry*, 2020;133:107482. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2020.107482>
- Chou CK, Mc Dougall JA, Ahn Vora. Electrochemical treatment of mouse and rat fibrosarcomas with direct current, *Bioelectromagnetics*, 1997;18(1):18-24. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-186x\(1997\)18:1<14:aid-bem4>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-186x(1997)18:1<14:aid-bem4>3.0.co;2-8)
- González MM, Morales DF, Cabrales LEB, Pérez DJ, Montijano JI, Castañeda ARS *et al.* Dose-response study for the highly aggressive and metastatic primary F3II mammary carcinoma under direct current. *Bioelectromagnetics*, 2018;39(6):460-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bem.22132>
- Goris NAV, González MM, Borges BO, Rodríguez JLG, Morales DF, Calzado EM *et al.* Efficacy of direct current generated by multiple-electrode arrays on F3II mammary carcinoma: experiment and mathematical modeling. *Journal of Translational Medicine*, 2020;18(1):1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02352-6>
- Soba A, Suarez C, González MM, Cabrales LEB, Pupo AEB, Reyes JB. Integrated analysis of the potential, electric field, temperature, pH and tissue damage generated by different electrode arrays in a tumor under electrochemical treatment. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2018;146:160-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2017.11.006>
- Calzado EM, Schincab H, Cabrales LEB, García FM, Turjanski P, Olais N. Impact of permeabilization and pH effects in the electrochemical treatment of tumors. *Experiments and simulations. Applied Mathematical Modelling*, 2019;74:62-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apm.2019.04.041>
- Calzado EM, Rodríguez JLG, Cabrales LEB, García FM, Castañeda ARS, Delgado IMG, *et al.* Simulations of the electrostatic field, temperature, and tissue damage generated by multiple electrodes for electrochemical treatment. *Applied Mathematical Modelling*, 2019;76:699-716. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apm.2019.05.002>
- Pupo AEB, Reyes JB, Cabrales LEB, Cabrales JMB. Analytical and numerical. Analytical and numerical a tumor tissue under electrotherapy. *Biomedical Engineering Online*, 2011;10(1):85. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-85>
- Jiménez RP, Pupo AEB, Cabrales JMB, Joa JAG, Cabrales LEB, Nava JJG *et al.* 3D stationary electric current density into spherical tumor treated with low direct current, *Bioelectromagnetics*, 2011;32(2):120-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bem.20611>
- Pupo AEB, González MM, Cabrales LEB, Navas JJG, Oria EJ, Jiménez RP *et al.* 3d current density in tumors and surrounding healthy tissues generated by a system of straight electrode arrays. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2017;17:30011-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2017.01.004>
- Cabrales LEB, Aguilera AR, Jiménez RP, Jarque MV, Mateus MAO, Ciria HMC *et al.* Mathematical modeling of tumor growth in mice

- following low-level direct electric current, *Mathematical and Computer in Simulation*, 2008;78:112-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2007.06.004>
15. Li KH, Xin YL, Gu YN, Xu BL, Fan DJ, Ni BF. Effects of direct on dog liver: possible mechanisms for tumor electrochemical treatment, *Bioelectromagnetics*, 1997;18(1):2-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-186x\(1997\)18:1](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-186x(1997)18:1)
16. González MM, Aguilar CH, Pacheco FAD, Cabrales LEB, Reyes JB, Nava JJG *et al.* Tissue damage, temperature, and pH induced by different electrode arrays on potato pieces (*Solanum tuberosum* L.). *Frontiers in Oncology*, 2018;8:101. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00101>
17. Holandino C, Teixeira CAA, Oliveira FAG, Barbosa GM, Siqueira CM, Messeder DJ *et al.* Direct electric current treatment modifies mitochondrial function and lipid body content in the A549 cancer cell line. *Bioelectrochemistry*, 2016;111:83-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2016.05.004>
18. Ren RL, Vora N, Yang F, Longmate J, Wang W, Sun H *et al.* Variations of dose and electrode spacing for rat breast cancer electrochemical treatment. *Bioelectromagnetics*, 2001;22(3):205-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bem.40>
19. Oria EJ, Cabrales LEB, Reyes JB. Analytical solution of the bio-heat equation for thermal response induced by any electrode array in anisotropic tissues with arbitrary shapes containing multiple-tumor nodules. *Revista Mexicana Física* 2019;65(3):284-90. Disponible en: <https://doi.org/10.31349/revmexfis.65.284>
20. Prevez HB, Jimenez AAS, Kindelán JAH, Oria EJ, González MM, Goris NAV *et al.* Simulations of surface charge density changes during the untreated solid tumor growth. *Royal Society Open Science*, 2022;9(11):220552. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rsos.220552>
21. Gilazieva Z, Ponomarev A, Rutland C, Rizvanov A, Solovyeva V. Promising applications of tumor spheroids and organoids for personalized medicine. *Cancers* 2020;12(10):2727. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12102727>
22. Castañeda ARS, Del Pozo JM, Ramirez-Torres EE, Oria EJ, Vailant SB, Montijano JI, *et al.* Spatio temporal dynamics of direct current in treated anisotropic tumors. *Mathematical and Computer in Simulation*, 2023;203:609-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2022.07.004>
23. Shawki MM, Azmy MM, Salama M, Shawki S. Mathematical and deep learning analysis based on tissue dielectric properties at low frequencies predict outcome in human breast cancer. *Technology and Health Care*, 2022;30(3):633-45. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/THC-213096>
24. Yu X, Sun Y, Cai K, Yu H, Zhou D, Lu D *et al.* Dielectric properties of normal and metastatic lymph nodes ex vivo from lung cancer surgeries. *Bioelectromagnetics*, 2020;41(2):148-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bem.22246>
25. Sekino M, Ohsaki H, Yamaguchi-Sekino S, Iriguchi N, Ueno S. Low-frequency conductivity tensor of rat brain tissues inferred from diffusion MRI. *Bioelectromagnetics*, 2009;30(6):489-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bem.20505>
26. Foster KR, Schwan HP. 1996 Dielectric properties of tissues. In *Handbook of biological effects of electromagnetic fields* (eds. C Polk & E Postow), pp. 68-70. Boca Raton, Florida, CRC Press LLC.
27. Robinson AJ, Jain A, Sherman HG, Hague RJM, Rahman R, Sanjuan-Alberte P *et al.* Toward hijacking bioelectricity in cancer to develop new bioelectronic medicine. *Advances in Therapy* 2021;4(3):2000248. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adtp.202000248>
28. Mokhtare A, Reddy MSK, Roodan VA, Furlani EP, Abbaspourrad A. The role of pH fronts, chlorination and physicochemical reactions in tumor necrosis in the electrochemical treatment of tumors: A numerical study. *Electrochimica Acta*, 2019;307:129-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.03.148>
29. Von Euler H, Olsson JM, Huttenby K, Thorne A, Lagerstedt AS. Animal Models for unresectable liver tumor: a histopathologic and ultra-structural study of cellular toxic changes after electrochemical treatment in rat and dog liver. *Bioelectrochemistry*, 2003;59(1-2):89-98. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1567-5394\(03\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S1567-5394(03)00006-9)
30. Fujita S, Tamazawa M, Kuroda K. Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1998;45(9):1182-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1109/10.709562>
31. García PA, Rossmesl H, Neal RE, Ellis TL, Davalos RV. A parametric study delineating irreversible electroporation from thermal damage based on a minimally invasive intracranial procedure. *Biomedical Engineering Online*, 2011;10(1):1-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-34>
32. Fuhrmann J, Gohlke C, Linke A. Models and numerical methods for electrolyte flows. In *Topics in Applied Analysis and Optimisation* Springer, Cham, 2019:183-209. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-33116-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-33116-0_8)
33. Bely Y, Tereshchenko A, Shatskih A. Clinical procedure for intraocular electrochemical lysis during endoresection. *Ecancermedicalscience* 2013;7:326. Disponible en: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.326>
34. Cury FL, Bhindi B, Rocha J, Scarlata E, El-Jurdi K, Ladouceur M *et al.* Electrochemical red-ox therapy of prostate cancer in nude mice. *Bioelectrochemistry* 2015;104:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2014.12.004>

---

Recibido: 23/01/2023

Aprobado: 15/09/2023

---

#### Agradecimientos

A Ms. C. Mayileé Estruch de la Guardia, CITMA de Santiago de Cuba, por su apoyo.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Leonardo Mesa Torres, Enaide Maine Calzado, Luis Enrique Bergues Cabrales

Curación de datos: Enaide Maine Calzado, Jorge Luis García Rodríguez, Luis Enrique Bergues Cabrales

Análisis formal: Leonardo Mesa Torres, Enaide Maine Calzado, Jorge Luis García Rodríguez, Luis Enrique Bergues Cabrales

Investigación: Leonardo Mesa Torres, Enaide Maine Calzado, Jorge

Luis García Rodríguez, Luis Enrique Bergues Cabrales

Metodología: Enaide Maine Calzado, Luis Enrique Bergues Cabrales

Administración del proyecto: Luis Enrique Bergues Cabrales

**Software:** Enaide Maine Calzado

Validación: Luis Enrique Bergues Cabrales

Visualización: Leonardo Mesa Torres, Enaide Maine Calzado, Jorge

Luis García Rodríguez, Luis Enrique Bergues Cabrales

Redacción-borrador original: Luis Enrique Bergues Cabrales

Redacción-revisión y edición: Leonardo Mesa Torres, Enaide Maine

Calzado, Jorge Luis García Rodríguez, Luis Enrique Bergues Cabrales

#### **Financiamientos**

Este estudio es soportado financieramente por el proyecto Territorial CITMA (Código PT241SC003-002).

#### **Cómo citar este artículo**

Mesa Torres L, Maine Calzado E, García Rodríguez JL, Bergues Cabrales LE. Distribución espacio-tiempo de frentes de pH generados por un arreglo múltiple de pares electrodos. An Acad Cienc Cuba [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(2):e1420. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1420>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

