



SECCIÓN CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Modelado matemático de procesos físico-químicos en tumores perturbados y no perturbados con terapia de ablación electroquímica

Luis Enrique Bergues Cabrales ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8094-392X>
Enaide Maine Calzado ² <https://orcid.org/0000-0003-0407-2442>
Antonio Rafael Selva Castañeda ² <https://orcid.org/0000-0002-9482-2819>
Maraelys Morales González ³ <https://orcid.org/0000-0001-8597-9112>
Juan Ignacio Montijano Torcal ⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6120-4427>
Nahuel Manuel Orlaiz ⁵ <https://orcid.org/0000-0003-1336-1449>
Erick Eduardo Ramírez Torres ² <https://orcid.org/0000-0002-9482-2819>
Eduardo José Roca Oria ³ <https://orcid.org/0000-0002-7149-5069>
Ana Elisa Bergues Pupo ³ <https://orcid.org/0000-0002-6062-3539>
Juan Bory Reyes ⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5386-2067>
Pablo Guillermo Turjanski ⁵ <https://orcid.org/0000-0002-6009-9650>
Henry Bory Prevez ⁷ <https://orcid.org/0000-0001-5508-0501>
Narciso Antonio Villar Goris ⁸ <https://orcid.org/0000-0003-0161-3565>
Victoriano Gustavo Sierra González ⁹ <https://orcid.org/0000-0003-0316-4679>
María Elena Schonbek ¹⁰ <https://orcid.org/0000-0002-6782-4085>
Leonardo Mesa Torres ¹ <https://orcid.org/0000-0001-6370-1144>
Jorge Luis García Rodríguez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-4570-0559>
Alejandro Soba ¹¹ <https://orcid.org/0000-0003-1147-508X>
Argenis Adrian Soutelo Jimenez ³ <https://orcid.org/0000-0002-1326-9477>
Luis Randez ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4238-3228>
José Mariño del Pozo ² <https://orcid.org/0000-0002-6502-7250>
Ivelice María González Delgado ² <https://orcid.org/0009-0009-6956-8597>

¹ Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

² Facultad de Ingeniería Eléctrica, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

³ Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

⁴ Instituto Universitario de Investigación de Matemáticas y Aplicaciones. Universidad de Zaragoza, España

⁵ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Física Interdisciplinaria y Aplicada. Universidad de Buenos Aires, Argentina

⁶ Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad México, México

⁷ Facultad de Ingeniería Eléctrica, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

⁸ Universidad Autónoma de Santo Domingo. Santo Domingo, República Dominicana

⁹ Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéuticas. La Habana, Cuba

¹⁰ Departamento de Mathematics, Universidad de California. Santa Cruz, Estados Unidos de América

¹¹ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

* Autor para la correspondencia: 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: El entendimiento de la cinética de tumores no perturbados y optimización de los parámetros de la terapia de ablación electrolítica son de vital importancia para la cura del cáncer. **Objetivo:** Mostrar diferentes modelos físico-matemáticos dirigidos a la comprensión de procesos inherentes en el crecimiento de tumores no perturbados y búsqueda de arreglos de electrodos que maximicen la destrucción del tumor con el mínimo daño al organismo. **Métodos:** Las ecuaciones de Avrami, Gompertz convencional y Montijano-Bergues-Bory-Gompertz se usan para revelar diferentes hallazgos de la cinética de tumores no perturbados. Las ecuaciones de Poisson, Laplace, Pennes, Nernst-Planck permiten calcular el potencial eléctrico en el tumor, potencial eléctrico en el tejido sano circundante, la temperatura y movilidad de iones generados por múltiples geometrías de electrodos, respectivamente. **Resultados:** La cinética de crecimiento de tumores no perturbados es dominada por procesos de nucleación, transición entre fases avascular y vascular, energía de activación mucho menor que la energía térmica corporal, vacancias que proporcionan inestabilidad al cáncer, dimensión fractal del contorno menor que 1 y existencia de densidad de corriente eléctrica en la interfase tumor-tejido sano circundante relacionada con la bioelectricidad y electronegatividad del tumor. Además, las distribuciones espacio-tiempo del potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico, temperatura, frentes de pH, daño tisular y electropermeabilización generadas por múltiples geometrías de electrodos individuales y pares de electrodos adoptan la geometría del arreglo de electrodos, y dependen del modo de polaridad de los electrodos y propiedades eléctrico-térmicas de ambos tejidos. El mecanismo antitumoral de la ablación del tumor que prevalece es el electroquímico. **Conclusiones:** Los modelos físico-químico-matemáticos permiten revelar nuevos hallazgos mecano-eléctricos inherentes en la cinética de crecimiento de tumores no perturbados y proponer arreglos de electrodos adecuados que maximicen la destrucción del tumor con el mínimo daño circundante.

Palabras clave: modelos físico-matemáticos; ablación electroquímica; electropermeabilización; cinética de crecimiento de tumores sólidos no perturbados; arreglos de electrodos

Mathematical modeling of physicochemical processes in tumors perturbed and unperturbed with electrochemical ablation therapy

ABSTRACT

Introduction: Understanding unperturbed tumor kinetics and the optimization of electrolyte ablation therapy parameters are of vital importance for the cure of cancer. **Objective:** To show different physical-mathematical models aimed at understanding processes inherent in the growth of unperturbed tumors and to search for the electrode arrays that maximize tumor destruction with minimal damage to the organism. **Methods:** The Avrami, conventional Gompertz, and Montijano-Bergues-Bory-Gompertz equations are used to reveal different findings of unperturbed tumor kinetics. The Poisson, Laplace, Pennes, and Nernst-Planck equations allow calculating the electrical potential in the tumor and in the surrounding healthy tissue, the temperature and mobility of ions generated by multiple electrode geometries, respectively. **Results:** The kinetics of unperturbed tumors growth is dominated by nucleation processes, transition between avascular and vascular phases, activation energy much lower than the body thermal energy, vacancies that provide instability to the cancer, fractal dimension of the contour less than 1 and existence of electrical current density at the tumor interface with the surrounding healthy tissue related to the bioelectricity and electronegativity of the tumor. Furthermore, the space-time distributions of electric potential, electric field intensity, temperature, pH fronts, tissue damage and electropermeabilization generated by multiple geometries of

individual electrodes and electrode pairs adopt the geometry of the electrode array, and depend on the polarity mode of the electrodes and electrical-thermal properties of both tissues. The antitumor mechanism that prevails in tumor ablation is the electrochemical. **Conclusions:** Physical-chemical-mathematical models allow revealing new mechano-electrical findings inherent in the growth kinetics of unperturbed tumors and proposing suitable electrode arrangements that maximize tumor destruction with minimal surrounding damage.

Keywords: physical-mathematical models; electrochemical ablation; electroporabilization; growth kinetics of unperturbed solid tumors; electrode arrays.

INTRODUCCIÓN

La terapia de ablación electrolítica o terapia electroquímica (EA) 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. ⁽¹⁾ Las primeras experiencias en Cuba sobre el uso de EA en tumores se reportan en Montes de Oca L y Cabrales LEB *et al.* ^(2,3)

La aplicación de EA es simple, segura, induce eventos adversos mínimos en el organismo, efectiva, y recomendada cuando las terapias anticáncer oncoespecíficas fallan. Sin embargo, la misma no es reconocida como una terapia oncoespecífica más porque su mecanismo de acción es pobremente entendido, las dosis óptimas y arreglos de electrodos óptimos no se conocen y la cinética de crecimiento de tumores no perturbados (CCT) no se conoce a profundidad. ⁽¹⁾ A pesar de los avances reportados en cinéticas de tumores sin y con EA, y arreglos de electrodos en 2-dimensiones (2D) ^(9,10,11) y 3-dimensiones (3D). ^(4,5,6,7,8,12,13,14,15,16,17) Por eso, el objetivo de este estudio es mostrar diferentes modelos físico-matemáticos dirigidos a la comprensión de procesos inherentes en el crecimiento de tumores no perturbados y búsqueda de arreglos de electrodos que maximicen la destrucción del tumor con el mínimo daño al organismo. Se resume los principales resultados obtenidos con diferentes modelos matemáticos dirigidos a describir CCT y proponer arreglos de electrodos 2D y 3D. ^(17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31)

MÉTODOS

Modelos para cinética de crecimiento de tumores no perturbados

Las ecuaciones convencionales de Gompertz (1) y logística (2) y estas con sus respectivos retardos (ecuaciones 3 y 4); las ecuaciones Kolmogorov-Johnson-Mehl-Avrami (KJMA [5]) y KJMA modificada (KJMAM [6]); y la ecuación de Montija-

no-Bergues-Bory-Gompertz (MBBG [7]) fueron utilizadas para describir CCT de Ehrlich y fibrosarcoma Sa-37 en ratones BALB/c/Cenp, dadas por González *et al.* y Castañeda *et al.*: ^(17,18)

(1)

$$V(t) = \frac{K^* V_o e^{r^* t}}{K^* + V_o (e^{r^* t} - 1)}$$

$$V(t) = V_o e^{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)(1-e^{-\beta t})}, (2)$$

$$V(t-\tau) = \frac{K^* V_\tau e^{r^* (t-\tau)}}{K^* + V_\tau (e^{r^* (t-\tau)} - 1)}, (3)$$

$$V(t-\tau) = V_\tau e^{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)(1-e^{-\beta(t-\tau)})}, (4)$$

$$p(t) = 1 - e^{-(K)^n}, (5)$$

$$p(t) = 1 - [1 + (\lambda - 1)(K)^n]^{-1(\lambda-1)} (6)$$

$$n(t) = \left[n_{obs} \left(\frac{n_{000}}{n_{obs}} \right)^{e^{-\beta t}} \right] e^{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)(1-e^{-\beta t})}, (7)$$

con ecuación de Arrhenius (8) y ecuación (9)

$$K(T) = K_o e^{-E_a/R}, (8)$$

$$\begin{cases} \alpha = u_2 \left[h \frac{U_1}{u_2} \right] - \beta \ln(n_{obs}) = u_2 h \left(\frac{\frac{2}{3} d_f - 1}{d_f - 1} \right) - \beta \ln(n_o) \\ \beta = u_2 (1 - \theta) = u_2 \left(1 - \frac{d_f}{D_f} \right) \end{cases} (9)$$

donde, $V(t)$ significó el volumen del tumor no tratado en el tiempo t y V_0 su volumen inicial al comienzo de la observación ($t = 0$). La constante r^* definió la razón de crecimiento, K^* la capacidad transportadora, a la razón de crecimiento intrínseca del tumor, b el factor de desaceleración de crecimiento debido a los procesos de antiangiogénesis endógenos.

En las ecuaciones (3) y (4) $V(t-t)$ representó el volumen del tumor en el tiempo $(t-t)$. Los parámetros t y V_t fueron el tiempo y el volumen del tumor correspondientes al punto de inflexión de CCT, respectivamente. En las ecuaciones (5) y (6); $p(t)$ fue la fracción de células tumorales transformadas en tumor en t , n ($n \geq 0$) el exponente de Avrami; $K(T)$ la razón específica del proceso de transformación que dependió de T , l ($l \geq 1$) el factor de interacción, K_0 el factor preexponencial, E_a la energía de activación efectiva (total) de la transformación, R la constante de Boltzmann, T la temperatura y RT la energía cinética térmica. La ecuación de Arrhenius (8) se substituyó en las ecuaciones (5) y (6) para conocer K_0 y E_a .⁽¹⁷⁾

En la ecuación de MBBG (7), $nobs/Vobs$ fue el volumen del tumor observado por primera vez y alcanzado para el tiempo de latencia del tumor ($tobs$), u_2 la velocidad de apoptosis, n_{000} el número de células correspondiente al $tobs$, D_f la dimensión fractal de la masa del tumor y d_f la dimensión fractal del contorno del tumor.⁽¹⁸⁾

Los 5 criterios de calidad de ajuste usados para describir el ajuste de los datos experimentales fueron la suma de los errores cuadrados, error estándar de la estimación, coeficiente ajustado de determinación múltiple (R_a^2 , que dependió de la bondad de ajuste), suma de cuadrados del error residual pronosticado, suma de cuadrados del error residual múltiple pronosticado. La suma de cuadrado de los errores fue obtenida cuando el error estándar de la estimación fue minimizado con el algoritmo de optimización de Levenberg-Marquardt. Además, el error de la raíz media cuadrática y la distancia máxima fueron empleados para comparar las ecuaciones de la (1) a la (7). La media $\pm$ desviación estándar (error estándar de la media) de estos 7 parámetros, a , b , K^* , V_t , r^* , n , K , l , K_0 y E_a fueron calculadas para cada cinética tumoral individual a partir de los datos interpolados, en cada grupo experimental. El error estándar de la media fue calculado como la desviación estándar/ $\sqrt{N}$, donde N fue el número

total de las determinaciones. Además, se reportaron los errores de estimación de todos estos parámetros.^(8,17,18)

Los parámetros de las ecuaciones (2), (5), (6) y (7) fueron relacionados analíticamente. Para esto, las ecuaciones (2) y (7) fueron normalizadas, llamadas $q(t)$ (ecuación 10), y las ecuaciones (5) y (6) denominadas $p(t)$. El análisis fue hecho en el punto de inflexión y la distancia de Hausdorff ($dH[p,q]$)

fue usada para cuantificar la distancia entre las curvas obtenidas con estas 4 ecuaciones.⁽¹⁹⁾

$$q(t) = \frac{V(t) - V_0}{V(\infty) - V_0}, \quad (10)$$

donde $V(\infty)$ fue el volumen en el infinito (en el experimento considerado el tamaño del tumor no excedido del 10 % del peso corporal).^(6,7)

Las relaciones analíticas entre los parámetros de las ecuaciones (5) y (7) fueron dadas por Goris *et al.*⁽¹⁹⁾

$$, \quad (11) \quad n = \frac{1}{\tau} \left(\frac{n-1}{n} \right)^{(n-1)/n}$$

con (12)

$$\frac{d^2}{dt^2} p(t) = 0 \Rightarrow t = \tau = \frac{1}{K} \left(\frac{n-1}{n} \right)^{1/n}$$

Las relaciones analíticas entre los parámetros de las ecuaciones (6) y (7) fueron dadas por Goris *et al.*⁽¹⁹⁾

$$f(\lambda) = a + b\lambda + c\lambda^2 = 0, \quad (13)$$

$$n = 1 + \frac{\lambda q(\tau)}{(1 - q(\tau))} \quad K = \frac{1}{\tau} \left(\frac{n-1}{n + \lambda - 1} \right)^{1/n}, \quad (14)$$

$$\text{con } a = \frac{1}{(1 - q(\tau) + \tau q(\tau))}, \quad (15)$$

$$b = \frac{\tau q(\tau)}{[1 - q(\tau)][1 - q(\tau) + \tau q(\tau)]}, \quad (16)$$

$$c = \frac{1}{(1 - q(\tau))}, \quad (17) \quad \frac{d^2}{dt^2} p(t) = 0 \Rightarrow t = \tau = \frac{1}{K} \left(\frac{n-1}{n + \lambda - 1} \right)^{1/n}, \quad (18)$$

$$q(\tau) = \frac{-V_0 + e^{\left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{-\alpha + \beta \log(V_0/V_{obs})} \right)} V_{obs} \left(\frac{V_0}{V_{obs}} \right)^{\frac{\beta}{\alpha - \beta \log(V_0/V)}}}{V_{obs} e^{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)} - V_0} \quad (19)$$

$$q'(\tau) = \frac{\beta e^{\left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{-\alpha + \beta \log(V_0/V_{obs})}\right)} V_{obs} \left(\frac{V_0}{V_{obs}}\right)^{\frac{\beta}{\alpha - \beta \log(V_0/V_{obs})}}}{V_{obs} e^{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} - V_0} \quad (20)$$

Como existió incertidumbres en las mediciones de los diámetros de los tumores, fueron implementados en Python 2 nuevos algoritmos de computación bayesiana aproximada. Se denominaron muestreador por método de Monte Carlo secuencial modificado en computación bayesiana aproximada (ABC-MSMC) y, muestreador por cadena de Markov con búsqueda, método de Monte Carlo en computación bayesiana aproximada (ABC-SMCMC). Estos métodos ABC-MSMC y ABC-SMCMC fueron evaluados en los modelos clásico de Lotka-Volterra, Gompertz y Hahnfeldt; y los algoritmos de optimización de Levenberg-Marquardt y Nelder-Mead fueron comparados. ^(3,6,7,8,17,18,20)

Una nueva ecuación diferencial en derivadas parciales resultó de introducir el término de difusión anisótropa en la ecuación modificada de Gompertz para simular los comportamientos temporales de la masa y el volumen, y las distribuciones espacio-tiempo en tumores isótropos y anisótropos. ^(8,21,22) Esta ecuación diferencial parcial fue dada por (21)

$$\begin{aligned} \text{Con } \alpha^* &= [a_1(1 - e^{-rt}) + a_2]\alpha, \\ \alpha^* &= [a_1(1 - e^{-rt}) + a_2]\alpha, \quad (22) \\ (\alpha^*)' &= \alpha\gamma a_1 e^{-rt}, (\alpha^*)' = \alpha\gamma a_1 e^{-rt}, \quad (23) \end{aligned}$$

$$a_1 = \left(\frac{i}{i_0}\right)\left(2 - \frac{i}{i_0}\right), a_1 = \left(\frac{i}{i_0}\right)\left(2 - \frac{i}{i_0}\right), \quad (24)$$

$$a_2 = \left(1 - \frac{i}{i_0}\right), a_2 = \left(1 - \frac{i}{i_0}\right), \quad (25)$$

donde x representó cada punto (x,y,z) interior del tumor; t el tiempo; $v(x, t)$ la densidad del tumor en el punto x en t ; $vob(x)$ la densidad de referencia relacionada a la capacidad máxima del tumor; a (en días⁻¹) y b (en días⁻¹) definidos en ecuación (2); $(\alpha^*)'$, en días⁻², la primera derivada de α^* con respecto a t ; g (en días⁻¹) la rapidez del efecto antitumoral neto inducido en el tumor por EA; i la intensidad de la corriente eléctrica directa (CED); i_0 la corriente inducida en el tumor por EA; a_1 y a_2 parámetros adimensionales dependientes de la razón i/i_0 ; $v(x, t)$ y $vob(x)$ dados en g/mm³; $dv(x, t)/dt$ (en g/mm³/días) la primera derivada de $v(x, t)$ respecto a t ; n (en

mm²/días) el coeficiente de difusión; $\Delta_x v(x, t)$ el Laplaciano de $v(x, t)$ respecto a x ; y $\overline{D}(x)$ el tensor de segundo orden simétrico de difusión del tumor definido simétrico y positivo (ecuación 26). ⁽²²⁾

$$\overline{D}(x) = \begin{bmatrix} D_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & D_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & D_{zz} \end{bmatrix}, \quad (26)$$

donde D_{xx} , D_{yy} y D_{zz} fueron los elementos de la diagonal principal de $\overline{D}(x)$. ⁽²²⁾

Se calculó la norma L2 de la densidad $v(x, t)$ (ecuación 27); volumen del tumor en t , $V(t)$ (en mm³); y su masa (in g) en t , $M(t)$ (ecuación 28), dados por

$$\|v(x, t)\|_{L^2(\Omega)} = \left[\int_{\Omega} |v(x, t)|^2 dx \right]^{1/2}, \quad (27)$$

$$V(t) = \int_{x \in \Omega, v(x, t) > 0.001} 1 dx, \quad M(t) = \int_{\Omega} v(x, t) dx. \quad (28)$$

Para la simulación de ecuaciones (21), (27) y (28), se usaron los valores de los parámetros del modelo Castañeda *et al* y la condición inicial $v(x, 0) = e^{-(x^2+y^2+z^2)/0.410478}$. ⁽²²⁾

La ecuación (2) fue utilizada también para calcular la densidad de carga superficial en la frontera S entre el tumor sólido y el tejido sano circundante, denominada s_{12} , dada por Prevez *et al*. ⁽²³⁾

$$\begin{aligned} \sigma_{12} &= -\epsilon_2 \left[\frac{\eta_1}{\eta_2} - \frac{\epsilon_1}{\epsilon_2} \right] \left[\frac{\phi_o - \phi_s}{R} \right], \\ \sigma_{12} &= -\epsilon_2 \left[\frac{\eta_1}{\eta_2} - \frac{\epsilon_1}{\epsilon_2} \right] \left[\frac{\phi_o - \phi_s}{R} \right], \quad (29) \end{aligned}$$

donde el tumor sólido no tratado se consideró una esfera conductora heterogénea de radio RT (en m), conductividad media constante (h_1 , en S/m) y permitividad media (e_1 , en F/m). El tejido sano circundante se supuso un medio infinito heterogéneo, conductividad media constante (h_2 , en S/m) y permitividad media (e_2 , en F/m), $h_1 > h_2$ y $e_1 > e_2$. f_1 fue el potencial eléctrico en el tumor y f_2 el potencial eléctrico en el tejido sano circundante. Los parámetros para la simulación de la ecuación (29) fueron reportados en un estudio previo. ⁽³²⁾

$$\frac{dv(x, t)}{dt} = \alpha^* v(x, t) - \beta v(x, t) \ln \left| \frac{v(x, t)}{vob(x)} \right| + v(x, t) \frac{(\alpha^*)'}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \nabla [\overline{D}(x) \nabla v(x, t)], \quad (21)$$

Modelos bidimensionales y tridimensionales para arreglos de electrodos

Diferentes modelos físico-matemáticos 2D y 3D fueron propuestos para conocer como las distribuciones espacio-tiempo del potencial eléctrico, la intensidad del campo eléctrico, la densidad de corriente eléctrica, la temperatura, los frentes de pH, el daño tisular y la electropermeabilización inducidos por diferentes arreglos de electrodos cambian con las propiedades eléctricas y térmicas del tumor y tejido sano circundante, así como los modos de polarización y cantidad de electrodos. ^(24,25,26,27,28,29,30,31)

La ecuación de Pennes (30) fue generalizada, dada por Lacković *et al.* y Oria *et al.* ^(14,24)

$$\text{con } f(\vec{r}, t) = \vec{j}(\vec{r}) \cdot \vec{E}(\vec{r}) + Q(\vec{r}, t), \quad (31)$$

$$\Lambda_n = \frac{\lambda + \lambda_n}{\rho c}, \quad h(t' - t) = \begin{cases} 1, & t < t' \\ 0, & t > t' \end{cases}, \quad (32)$$

$$\lambda = \rho_b \omega_b c_b, \quad (33)$$

donde t fue el tiempo, para cada $\vec{r} \in V := \bigcup_{i=0}^N V_i$; T la

distribución de temperatura en cada punto del tejido y diferentes t ; f_n las autofunciones (sistema completo y ortonormal) del espacio de Hilbert compuesto enteramente de autofunciones de $\hat{L}$ ($(\hat{L} + \lambda)\phi_n = \hat{L}\phi_n + \lambda\phi_n = (\lambda_n + \lambda)\phi_n$); Λ_n^{-1} el

tiempo de relajación de cada tumor; ρ (kg/m³) y c (J/kg K) la densidad de masa y el calor específico de cada tejido, respectivamente; $\vec{k}$ (W/m·K) tensor simétrico real de segundo or-

den de la conductividad térmica; $\vec{j}(\vec{r}, t)$ (A/m²) el campo de

densidad de corriente; $\vec{E}(\vec{r}, t)$ (V/m) el campo eléctrico;

$\vec{j} \cdot \vec{E}$ el término de calentamiento de Joule debido a los elec-

trodos insertados completamente en el tumor; $Q(\vec{r}, t)$ el calor

metabólico en los tumores y sus tejidos sanos circundantes; q la densidad de energía superficial generada por los procesos metabólicos; y ω_b , ρ_b y c_b la perfusión, la densidad y el calor específico de la sangre, respectivamente. ⁽²³⁾

La intensidad del campo eléctrico, densidad de corriente eléctrica, frentes de pH ácidos y básicos, daño tisular (áreas ácidas y básicas) y electropermeabilización inducidos por EA fueron analizados cuando se usaron geometrías 2D y 3D de electrodos. ^(25,26,27,28,29,30,31) Las ecuaciones de Poisson y Laplace fueron usadas para calcular el potencial eléctrico en el tumor (electrodos insertados completamente) y en el tejido sano circundante, respectivamente. La intensidad del campo eléctrico en ambos tejidos fue calculada por $\vec{E} = \nabla \Phi$ y la temperatura por medio de la ecuación de

Pennes estacionaria (ecuación 34). ⁽²⁵⁾ El pH fue calculado a partir de la ecuación de balance de masa para cada especie química X (iones H^+ , OH^- , Cl^- y Na^+) formada de las diferentes reacciones electroquímicas inducidas en el tumor por EA, donde H^+ , OH^- , Na^+ y Cl^- representaron los iones hidrógeno, hidróxido, sodio y cloruro, respectivamente (ecuación 33). ^(25,26) Además, las densidades de corriente eléctrica parciales del oxígeno y el cloro fueron obtenidas de la ecuación de Butler-Volmer, a partir de la suma de estas 2 densidades se calculó la densidad de corriente eléctrica total perpendicular a la superficie del ánodo que permitieron obtener las concentraciones de las 4 especies químicas (iones H^+ , OH^- , Na^+ y Cl^-), E y F en el ánodo. En el cátodo se hicieron los mismos cálculos, pero a partir de las reacciones de la evolución del hidrógeno y la producción de iones OH^- . ⁽²⁶⁾

$$\nabla \cdot (k \nabla T) - w_b c_b \rho_b (T - T_a) + q'''' + \sigma(E, T) |\nabla \Phi|^2, \quad (34)$$

$$\text{con } \sigma(E, T) = \sigma_0 [1 + \sigma_E(E) + \sigma_T(T)], \quad (35)$$

$$T(\vec{r}_l, \vec{r}, t) = \sum_n \phi_n(\vec{r}_l) \int_0^{t'} \left[\int_V dV \bar{\phi}_n(\vec{r}) \frac{f(\vec{r}, t)}{\rho c} + \int_S dS \bar{\phi}_n(\vec{r}) \frac{q(\vec{r}, t)}{\rho c} \right] e^{-\Lambda_n(t'-t)} dt, \quad (30)$$

$$\sigma_E(E) = \begin{cases} 3.5 & E > E_{irrev} \\ 1.0 + 2.5 \frac{E - E_{rev}}{E_{irrev} - E_{rev}} & E_{irrev} \geq E \geq E_{rev} \\ 1.0 & E_{rev} > E \end{cases}, (36)$$

y

$$\sigma_T(T) = a_T [T - T_a], (37)$$

$$\frac{\partial C_X}{\partial t} = -\nabla \cdot N_X + R_X, \frac{\partial C_X}{\partial t} = -\nabla \cdot N_X + R_X, (38)$$

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

$$N_X = -D_X \nabla C_X - \frac{z_X}{[z_X]} u_X C_X \nabla \Phi, (39)$$

donde $\sigma(E,T)$ fue la conductividad eléctrica media del tumor durante EA y s_0 su conductividad eléctrica basal media; $s_E(E)$ y $s_T(T)$ las conductividades eléctricas promedio debidas a E y T inducidas en este tejido por EA, respectivamente; E_{rev} la intensidad del campo eléctrico reversible; E_{irrev} la intensidad del campo eléctrico irreversible; a_T el coeficiente de temperatura, T_a la temperatura arterial. Los parámetros k , c_b , r_b , w_b , q , N_X , C_X , D_X , z_X , m_X , R_X y $F(V)$ fueron la conductividad térmica del tejido, la capacidad calorífica específica, la densidad de masa de la sangre, la tasa de perfusión sanguínea y la tasa de generación de calor metabólico, el flujo molar, concentración, coeficiente de difusión, número de carga (positiva para cationes y negativa para aniones), movilidad producción de la especie química X, y potencial eléctrico respectivamente. (25,26)

Las ecuaciones de Poisson, Laplace, y las ecuaciones de la (34) a la (39) fueron resueltas por métodos de elementos finitos y sus parámetros reportados en Soba A *et al.*, Calzado EM. *et al.* (25,26) Los frentes de pH fueron mostrados para $t = (300; 600; 900; 1200 \text{ y } 1500)$ s durante la aplicación de EA (tiempo de exposición de EA entre 20 min y 120 min). (1,3,6,7,8)

Los resultados in silico fueron corroborados en in vitro, el cual se basó en la aplicación de EA a una intensidad de corriente eléctrica constante de 10 mA y tiempo de exposición de 30 min a un tubérculo de papa (*Solanum tuberosum* L.). Las rodajas de papa (4 cm x 5 cm x 2 cm) fueron tratadas con el arreglo elíptico de 6 electrodos (agujas rectas de platino-iridio 90/10, 5 cm de largo y 1 mm de diámetro) insertados 1 cm en el tejido con (6,10; 5,50; 6,10; 6,10 y 5,50) mm para los electrodos adyacentes 1-2; 2-3; 3-4; 4-5 y 5-6, respectivamen-

te. (33) Cada aguja fue aislada eléctricamente excepto en el punto donde esta está en contacto con la rodaja de papa. La fenoltaleína (C22H14O4, rango de pH de transición 8,0-9,62) y azul de bromotimol (C27H28Br2O5S, rango de pH de transición 6,0-7,6) se utilizaron como indicadores básicos y ácidos, respectivamente. Se cortó la rodaja de papa por la mitad 12 h después del tratamiento, se tomaron fotografías y observaron áreas permeabilizadas. El experimento se realizó a 25 °C. El seguimiento visual frontal, a partir de los cambios de color del indicador de pH, se obtuvo utilizando una cámara digital Canon Power-Shot SD1000, de 7,5 megapíxeles. El programa de procesamiento digital de imagen ImageJ, de acceso libre, se utilizó para la captura y procesamiento de imágenes. Se aplicó una corriente continua constante (fuente de alimentación: Consort E835, Bélgica). Las intensidades de corriente continua y tensión eléctrica se midieron continuamente con un multímetro estándar (tiempo de muestreo de 20 s). (26)

La misma metodología seguida en Calzado *et al.* fue aplicada a varias configuraciones de múltiples pares de electrodos insertados en el tumor, como se detalla en Calzado *et al.*, Torres *et al.*, Torres *et al.* (26,27,28,29) Los valores máximos y mínimos de la intensidad del campo eléctrico y temperatura, y sus respectivas normas en un espacio euclidiano 3D de R^3 en ambos tejidos fueron computados. (27,29) Los frentes de pH inducidos por la configuración de 4 pares de electrodos insertados a 45° fueron mostrados. (28)

$$\begin{cases} \nabla^2 \psi_1 = -\frac{i}{\sigma_1 L} \int_{t_1}^{t_2} \delta(\vec{r} - \vec{\gamma}(t^*)) \left\| \frac{d\vec{\gamma}}{dt} \right\| dt^* \\ \nabla^2 \psi_2 = 0 \end{cases}, (40)$$

$$\begin{cases} \psi_1|_E = \psi_2|_E \\ \sigma_1 \frac{\partial \psi_1}{\partial \hat{n}}|_E = \sigma_2 \frac{\partial \psi_2}{\partial \hat{n}}|_E \\ \lim_{r \rightarrow \infty} |\psi_2| < \infty \end{cases}. (41)$$

Las distribuciones espaciales 3D de la densidad de corriente eléctrica generadas por múltiples electrodos rectos insertados en el tumor fueron mostradas cuando EA se aplica en modo de corriente o tensión eléctrica. (30,31) Para el primer modo se resolvió el siguiente problema de frontera para el cálculo del potencial eléctrico y la intensidad del campo eléctrico generado por cualquier geometría del electrodo en el tumor y tejido sano circundante, dado por Pupo *et al.* (12)

La solución de este problema fue la (ecuación 42)

$$\phi_i(\vec{r}) = \frac{1}{L} \int_{t_1}^{t_2} \phi_i(\vec{r}, \vec{a}(t^*)) \left\| \frac{d\vec{a}}{dt^*} \right\| dt^*, \quad (ii = 1; 2) \quad (42)$$

$$\text{con } \vec{a}(t^*) = (x(t^*), y(t^*), z(t^*)), t^* \in [t_1, t_2], \quad (43)$$

donde y_1 y $\partial \phi_1 / \partial \hat{n}$ fueron el potencial eléctrico y la derivada normal del potencial eléctrico en un tumor sólido, respectivamente, y_2 y $\partial \phi_2 / \partial \hat{n}$ indicaron las mismas magnitudes, pero en el tejido sano circundante. $\phi_i(\vec{r}, \vec{a}(t^*))$ fue el potencial eléctrico que indujo una fuente de corriente eléctrica puntual en el tumor ($ii = 1$) y el tejido sano circundante ($ii = 2$). $\hat{n}$ representó el vector normal a la superficie Σ (dirigida desde el tumor al tejido sano circundante). d significó la delta de Dirac. $\vec{r}$ fue la posición en coordenada esférica. t_1 y t_2 fueron las puntas del electrodo. $\vec{\gamma}(t^*)$ de parámetro t^* se

refirieron a la forma de la curva diferenciable paramétrica. La parametrización $\vec{\gamma}(t^*)$ dependió de las funciones diferenciables $x(t)$, $y(t)$ y $z(t)$ y representó analíticamente la forma paramétrica del electrodo. Dada la parametrización $\vec{\gamma}(t^*)$, el vector $(d\vec{\gamma}/dt^*) dt^*$ fue un vector tangente a la curva en el punto $\vec{\gamma}(t^*)$, en coordenadas cartesianas.

El vector función de la distribución de densidad de corriente eléctrica en ambos tejidos $\vec{\mathfrak{J}}_i(\vec{r})$ ($ii = 1, 2$) se calculó a partir de $\phi_i(\vec{r})$, dado por

$$\vec{\mathfrak{J}}_i(\vec{r}) = -\nabla \phi_i(\vec{r}) = -\frac{1}{L} \int_{t_1}^{t_2} \vec{j}_i(\vec{r}, \vec{a}(t^*)) \left\| \frac{d\vec{a}}{dt^*} \right\| dt^*, \quad ,$$

$$(ii = 1; 2) \quad (44)$$

donde $\vec{j}_i(\vec{r}, \vec{a}(t^*))$ fue el vector campo de densidad de

corriente eléctrica que generó una fuente de corriente eléctrica puntual en ambos tejidos y sus componentes fueron dadas en coordenadas esféricas, así como el módulo de $\vec{j}_i(\vec{r}, \vec{\gamma}(t))$ ($|\vec{j}_i| = \sqrt{j_{rii}^2 + r^2 j_{\theta i}^2 + (r^2 \sin^2 \theta) j_{\phi i}^2}$). La so-

lución de la ecuación 44 satisfizo las condiciones de fronteras ($\hat{A}n_1 = \hat{A}n_2$ y $E_{t1} = E_{t2}$) a través de S . $\hat{A}n_1$ y $\hat{A}n_2$ fueron las componentes normales de $\vec{\mathfrak{J}}(\vec{r})$ en S . Las expresiones E_{t1}

y E_{t2} fueron las componentes tangenciales de la intensidad del campo eléctrico en S , respectivamente. (30) El módulo de $\vec{\mathfrak{J}}_i(\vec{r})$ ($|\vec{\mathfrak{J}}_i|$) se calculó mediante el uso de $|\vec{\mathfrak{J}}_i| = \sqrt{\mathfrak{J}_{rii}^2 + r^2 \mathfrak{J}_{\theta i}^2 + (r^2 \sin^2 \theta) \mathfrak{J}_{\phi i}^2}$, donde $\mathfrak{A}_{rii}$, $\mathfrak{A}_{\theta i}$ y

$\mathfrak{A}_{\phi i}$ fueron las componentes radiales, cenitales y azimutales, en coordenadas esféricas, en el tumor ($ii = 1$) y en el tejido sano circundante ($ii = 2$), respectivamente. Como el electrodo de aguja recto fue paralelo al eje z e intercepta el plano $z = 0$ en el punto (x_0, y_0) , entonces $\|d\vec{\gamma}/dt^*\| = 1$, $L = t_2 - t_1$ y las

componentes de $\vec{\gamma}(t^*)$ en la ecuación 43 fueron $\vec{\gamma}(t^*) = (x = x_0, y = y_0, z = t^*)$. (30) Las configuraciones de elec-

todos reportadas en Pupo *et al.* fueron usadas para comparar las distribuciones del potencial eléctrico e intensidad del campo eléctrico generadas por los modos de corriente y tensión eléctricas de EA. ^(30,31)

RESULTADOS

Los resultados evidenciaron que las ecuaciones de la 1 a la 7 fueron factibles para el ajuste de datos experimentales de tumores de Ehrlich y fibrosarcoma Sa-37 no perturbados, por los valores de r_a^2 próximos a 1, y valores cercanos a 0 de los

otros 4 criterios de bondad de ajuste y exactitud de cada parámetro. Cada ecuación tuvo alta capacidad de predicción y operó bien con los datos perdidos. ^(17,18)

Los resultados documentados en González *et al.*, Castañeda *et al.*, Goris *et al.* revelaron: a) la universalidad de las leyes sigmoidales; b) K_0 fue un orden menor que a ; $l \geq 1,5$; E_a ($187,331 \pm 157,609$ y $706,97 \pm 393,15$ J/mol para $t = 0$ y 5 días, respectivamente) menor que RT ($2568,85$ J/mol); c) salto de n_{local} (coeficiente de Avrami local) alrededor de los 10 días para las ecuaciones 5 y 6 que coincidió con el cambio de la forma esférica a la elipsoidal del tumor fibrosarcoma Sa-37 no perturbado. ^(17,18,19) Para ambas ecuaciones se observaron que $n_{\text{local}} > 4$ (antes de los 6 días) y $3 \leq n_{\text{local}} \leq 4$ (entre 6 y 10 días) (cuadro de la izquierda en figura 1); ⁽¹⁷⁾ d) los valores positivos de α (en el intervalo $0 \leq df < 1$) y β (en el intervalo $df/Df < 1$) aumentaron de forma no lineal con el aumento de df y disminuyeron linealmente con el aumento de df/Df , respectivamente; e) los valores negativos de α au-

mentaron de forma no lineal cuando aumentó df ($df > 1,5$) y los negativos de β disminuyeron linealmente cuando incrementó df/Df ($df/Df > 1$), siendo marcados para el mayor valor de u_2 ; f) α presentó una discontinuidad en el intervalo $1 < df < 1,5$ y $\beta = 0$ cuando $df/Df = 1$, para todo valor de u_2 (cuadro de la derecha en figura 1); g) el ajuste de los datos experimentales con la ecuación 7 reveló valores de df menores que 1 para los tumores de Ehrlich ($0,611 \pm 0,052$) y fibrosarcoma Sa-37 ($0,688 \pm 0,042$); h) la CCT convergió al volumen del tumor final (en $t = 30$ días) cuando partió de $n_{\text{obs}}/V_{\text{obs}}$ para diferentes valores de V_0 ; no así, para la ecuación 2; ⁽¹⁸⁾ i) los parámetros de las ecuaciones 2, 5, 6 y 7 estuvieron estrechamente relacionados entre sí y la curva de la ecuación 7 coincidió con las de la ecuación 5 ($dH(p,q) = 0,07179$ con $n = 1,8445$ y $K = 0,07136$; y $dH(p,q)$ mínima = $0,02585$ con $n = 2,20672$ y $K = 0,07139$) y la ecuación 6 ($dH(p,q) = 0,01423$ con $n = 2,87823$, $K = 0,08199$ y $l = 1,64668$; y $dH(p,q)$ mínima = $0,00265$ con $n = 0,07954$, $K = 2,74564$ y $l = 1,45667$). ⁽¹⁹⁾

Los algoritmos ABC MSMC y ABC SMC MC aplicados a los 3 modelos fueron los que menos iteraciones y menor tiempo de ejecución respecto a los de los algoritmos reportados en la literatura (ver detalles en Ramírez-Torres). ⁽²⁰⁾ Además, el algoritmo Nelder-Mead convergió a puntos de menor o igual suma de los cuadrados de los residuos que el de Levenberg-Marquardt en los 3 modelos usados. Por ejemplo, para el modelo de Lotka Volterra, la cantidad de interacciones y tiempo de ejecución fueron 102; 297 y 446 s para ABC y MSMC, respectivamente. Los respectivos valores de estos 2 parámetros fueron 111; 394 y 326 s para ABC SMC MC. Los valores de estos

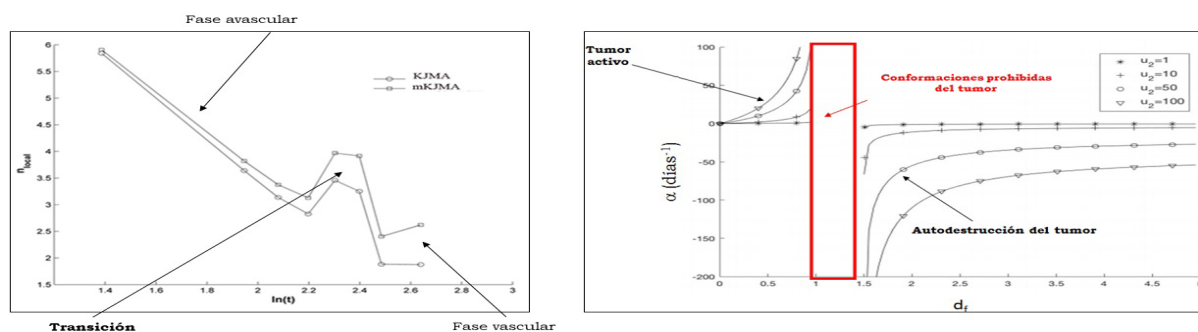


Fig. 1. Parámetros cinéticos; cuadro de la izquierda, n_{local} contra $\ln(t)$ de los datos experimentales normalizados para los modelos KJMA y mKJMA y $t \geq t_{\text{obs}}$ (tiempo de latencia del tumor para el cual se observa el primer volumen, el cual es observable y palpable, pero no medible); cuadro de la derecha, simulación de las ecuaciones 7 y 9; para diferentes valores de u_2 (1; 10; 50 y 100) días⁻¹; a) gráfico de β (días⁻¹) contra df/Df . b) gráfico de α (días⁻¹) contra df

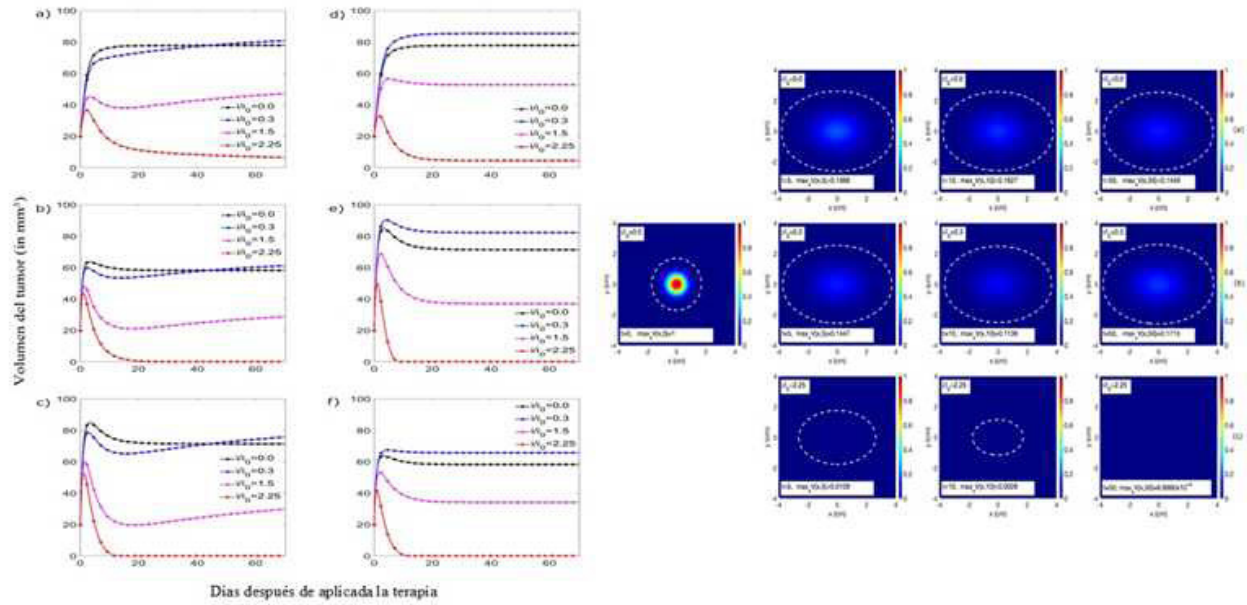


Fig. 2. Gráficos del volumen del tumor contra el tiempo (cuadro de la izquierda) y mapa espacio-tiempo de la densidad del tumor (cuadro de la derecha) para $\alpha = 0,4$ días⁻¹, $\beta = 0,2$ días⁻¹, $\gamma = 0,02$ días⁻¹, y los tensores de difusión $\vec{D}_1(x)\vec{D}_1(x)$ (a, b), $\vec{D}_2(x)\vec{D}_2(x)$ (c,d) y $\vec{D}_3(x)\vec{D}_3(x)$ (e, f) (cuadro de la izquierda), y $\vec{D}_3(x)\vec{D}_3(x)$ para (a) $i/i_0 = 0,0$. (b) $i/i_0 = 0,3$. (c) $i/i_0 = 2,25$ (cuadro de la derecha)

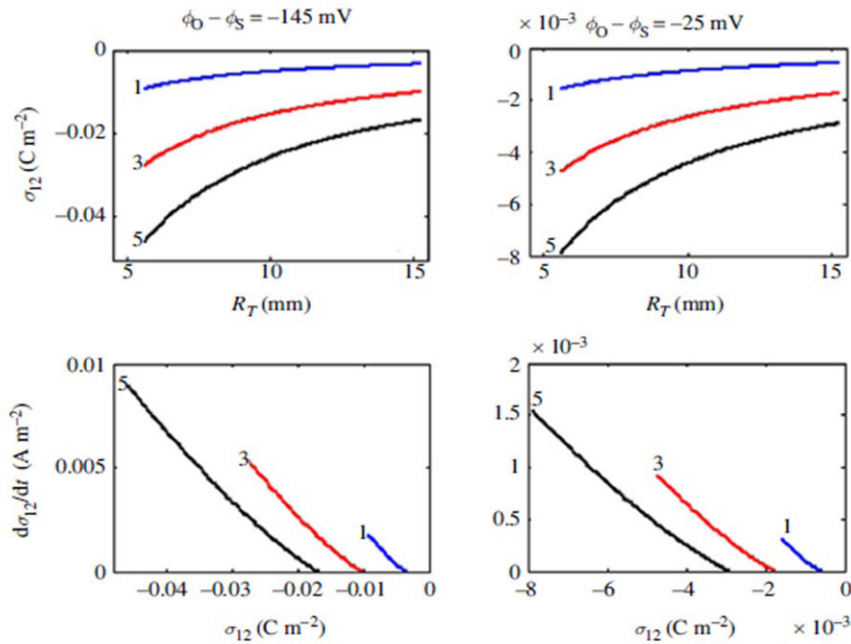


Fig. 3. Simulaciones del radio del tumor no perturbado (RT) contra el tiempo (cuadro de la izquierda) y densidad superficial de carga eléctrica libre en la frontera tumor-tejido sano circundante (cuadro de la derecha). En el cuadro de la derecha fueron mostradas las simulaciones de (a) s_{12} contra RT para $f_0 - f_s = -145$ mV, (b) s_{12} contra RT para $f_0 - f_s = -25$ mV, (c) ds_{12}/dt contra s_{12} para $f_0 - f_s = -145$ mV, (d) ds_{12}/dt contra s_{12} para $f_0 - f_s = -25$ mV; 3 valores de $h_1/h_2 = e_1/e_2$ (1, 3 y 5) se muestran en cada subgráfico

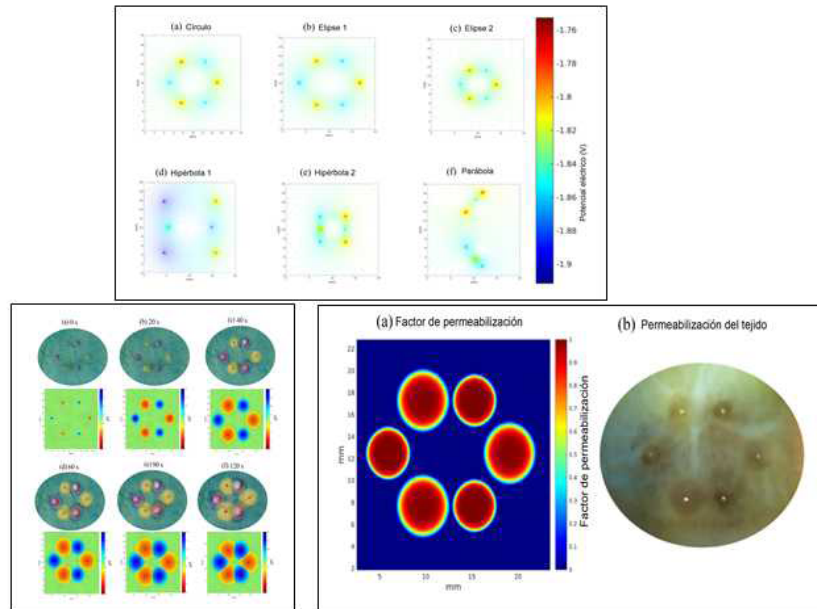


Fig. 4. Distribución del potencial eléctrico para geometrías de arreglos de electrodos (cuadro de arriba), mientras en el cuadro de abajo frentes de pH (cuadro izquierdo), y factor de permeabilización y áreas permeabilizadas de la pieza de papa (cuadro derecho) en espacio-tiempo generado con la geometría elíptica 1 en el plano central

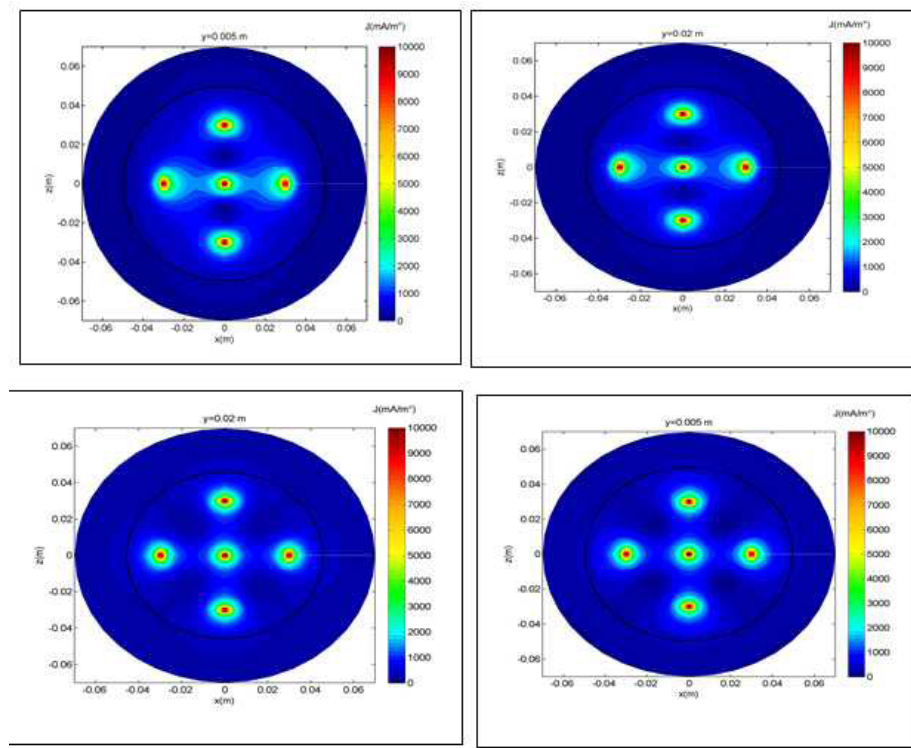


Fig. 5. Patrones espaciales de la densidad de corriente para las Configuraciones II-a y III-b.

Proyecciones de $\left| \vec{J}_1 \right|$ (mA/m²) y $\left| \vec{J}_2 \right|$ (mA/m²) en los planos $x = 0,005$ y $0,02$ m para las (a)

Configuración III-a y (b) Configuración III-b

2 parámetros para ABC SMCMC fueron menores que los de ABC MSMC para los otros 2 modelos usados. ^(20,34)

Los crecimientos de la masa y volumen del tumor en el tiempo, y los de su densidad en espacio-tiempo dependieron de los valores de D_{xx} , D_{yy} y D_{zz} para los tensores $\vec{D}_1(\mathbf{x})$, $\vec{D}_2(\mathbf{x})$, $\vec{D}_3(\mathbf{x})$, manteniendo constantes los valores de a , b , g e i/i_0 . La masa y el volumen del tumor mantuvieron sus comportamientos; sin embargo, sus valores incrementaron con el aumento del grado de anisotropía del tumor. Los patrones espacio-tiempo y valores de $v(\mathbf{x}, t)$ cambiaron marcadamente cuando el grado de anisotropía del tumor incrementó, evidenciándose formación de multicapas elipsoidales poco diferenciadas para el mayor grado de anisotropía (figura 2). Esto difirió marcadamente para tumores que crecieron isotrópicamente, cuyos mapas de $v(\mathbf{x}, t)$ mostraron capas concéntricas esféricas bien definidas. ^(21,22)

Los resultados evidenciaron que: a) s_{12} en S se hizo menos negativa cuando el radio del tumor incrementó en el tiempo y mayores valores de f_0 - f_s y h_1/h_2 - e_1/e_2 (figura 3); b) las distribuciones espaciales del potencial eléctrico, la intensidad del campo eléctrico, la temperatura, los frentes de pH, el daño tisular y la electropermeabilización adoptaron la geometría del arreglo de electrodos 2D (figura 4) y 3D (figura 5) cuando EA fue usado en modo de corriente eléctrica o tensión eléctrica, y arreglos con múltiples electrodos individuales y pares de electrodos completamente insertados en el tumor; c) estas distribuciones dependieron de valores de las propiedades eléctricas y térmicas del tumor y tejido sano circundante, y modo de polarización de electrodos; e) frentes de pH chocaron para $t \geq 1500$ s y sus patrones espacio-tiempo no cambiaron después de este tiempo. ^(24,25,26,27,28,29,30,31,32,33, 34,35)

DISCUSIÓN

Como $I > 1$ la ecuación 5 no debe utilizarse en interpretación de CCT porque no incluye interacciones involucradas en esta, como en Wang J *et al.* ^(17,35) El salto de n_{local} y el cambio de la forma esférica a la no esférica se pueden relacionar con la transición de fase avascular-vascular, por la existencia de mecanismos de nucleación heterogénea ($n_{local} > 3$, antes del salto), y crecimiento puro (después del salto), como se expresa en la hipótesis del trabajo de Cabrales *et al.* ⁽³⁶⁾ La CCT sigue una cinética de transformaciones de fase en vez de una cinética pura de crecimiento (inestabilidades estructurales, morfológicas y eléctricas que cambian en el tiempo acompañadas de menores valores de E_a) y caracterizada por existencia de interacciones débiles ($I \geq 1,5$), como en Haltiwanger S, y no detección de formación y crecimiento del tumor por el organismo durante las primeras etapas de CCT (E_a menor que RT). ^(17,37)

La ecuación 7 corrobora origen fractal de tumores y ecuaciones tipo Gompertz; valores de D_f de tumores ($1 < D_f < 2$); relación apoptosis-angiogénesis (razón u_2/b); consistencia con la ecuación de Steel ($0 < u_2 < 1$); V_{∞} depende de a , b y V_0 ; V_0 no es constante, como en ecuación 2, y depende de V_0 , V_{000}/V_0 , b y t . La ecuación 7 aporta que $\alpha = 0$ ($df = 0$ y $df > 1$), tiene discontinuidad ($1 < df < 1,5$) e incrementa con aumento de df ($0 < df < 1$). La expresión $0 < df < 1$ significa que el contorno de tumores malignos Ehrlich y fibrosarcoma Sa-37 es totalmente desconexo, lo que puede sugerir por qué la angiogénesis tumoral es un proceso emergente, como en González *et al.*, dependiente del número de poros/canales existentes en el contorno del tumor. ^(17,18)

La angiogénesis emergente por cambios estructurales en el interior y superficie del tumor se demuestra por la correspondencia entre las ecuaciones 6 y 7, mediante la relación analítica de sus parámetros (n , K , l , a , b , V_0 , u_2 , df y D_f). ^(17,18) Esto puede sugerir que a y b deben ser reinterpretados, la formación y crecimiento del tumor dependen de sus propiedades mecano-eléctricas que cambian en espacio-tiempo, y la estrecha conexión entre estos parámetros deben ser consideradas en el entendimiento de la CCT y diseño de terapias anticáncer (por ejemplo, la quimioterapia e inmunoterapia). ⁽¹⁹⁾

Las propiedades mecano-eléctricas del tumor no perturbado se confirman también en los estudios de Cabrales *et al.*, Castañeda *et al.*, Prevez *et al.*, en los cuales se demuestra que los crecimientos temporales de la masa y volumen del tumor dependen de su densidad $v(\mathbf{x}, t)$ y s_{12} en S . ^(21,22,23) Las células cancerosas se distribuyen en varias capas concéntricas, muy pobremente diferenciadas y con formas de elipsoide achataados con menores valores $\max v(\mathbf{x}, t)$ y $v(\mathbf{x}, t)$ (menor densidad) para el mayor grado de anisotropía de crecimiento del tumor ($D_{xx} > D_{yy} > D_{zz}$), aspecto que puede estar relacionado con su grado de diferenciación pobremente diferenciado (tumores más agresivos y heterogéneos). La disminución de la densidad intratumoral significa que el tumor es más blando, lo que conduce a deformaciones macroscópicas, inestabilidades, transformaciones estructurales dinámicas intrínsecas, cambios de fractalidad y geometría; la naturaleza estocástica; entre otros. ⁽²²⁾

Las rápidas disminuciones de $M(t)$, $V(t)$ en t , y $\max v(\mathbf{x}, t)$ y $v(\mathbf{x}, 50)$ en espacio-tiempo corresponden al mayor valor de i/i_0 , menor valor de γ y mayor grado de anisotropía del tumor confirman que los tumores más heterogéneos, anisótropos y agresivos son los más sensibles a la acción de la CED, de acuerdo con estudios previos, y por ende mayor destrucción en espacio-tiempo del tumor tratado con CED, como se reporta en simulaciones; piezas de papa; y estudios en tumores. ^(7,25,26,27,28,29,30,31,26,1,3,6,7,8,38)

La tendencia a 0 de los valores $M(t)$, $V(t)$, $\max_v(x, t)$ y $v(x, t)$ para $i/i_0 \geq 2,25$ confirma teóricamente la existencia de $(i/i_0)u$, a partir del cual la remisión completa del tumor se puede lograr (azul más oscuro) para cualquier valor de γ , grado de anisotropía del tumor y geometría de difusión (esférica o elipsoidal) y experimentalmente en estudios preclínicos (ratones con tumor de Ehrlich, fibrosarcoma Sa-37 y carcinoma de mama F3II, entre otras variedades histológicas de tumores).^(8,6,7,1,38)

Los cambios dinámicos y autoorganizados de s_{12} en S del tumor no perturbado contribuye también a la formación de regiones con diferentes propiedades eléctricas (heterogeneidad eléctrica, $\nabla \cdot \vec{E}_f \neq 0$, $\nabla \cdot \vec{E}_f \neq 0$) que se relaciona con la heterogeneidad biológica del tumor, aspecto que es marcado para los mayores valores de f_0 - f_s y $h_1/h_2 - e_1/e_2$.⁽²³⁾ Esto corrobora la estrecha relación entre la bioelectricidad activa negativa ($J_1 < 0$ porque $\nabla \cdot \vec{E}_f \nabla \cdot \vec{E}_f > 0$) y metabolismo anómalo del tumor.⁽³⁹⁾ La diferencia entre bioelectricidades del tumor y tejido sano circundantes se verifica porque existen densidades de corriente promedio J_1 (en todo el volumen del tumor V ($\int_V \vec{j}_1 dV \neq 0$, $\int_V \vec{j}_1 dV \neq 0$), consecuencia de $\nabla \cdot \vec{E}_f$ ($\nabla \cdot \vec{E}_f$) y J_2 (en el tejido sano circundante), siendo $|J_1| > |J_2|$ ($h_1 > h_2$) porque $s_{12} \neq 0$ en S .⁽²³⁾

La bioelectricidad negativa del tumor puede explicar la migración de células cancerosas a regiones distantes del tumor porque sus cargas eléctricas son negativas y acopladas débilmente, principalmente en regiones del tumor cercanas a S (divergencia de $\vec{E}_f \vec{E}_f$ ($\nabla \cdot \vec{E}_f = 2/r$), $\nabla \cdot \vec{E}_f = 2/r$) disminuye cuando $r \gg RT$), las cuales tienen mayor actividad electrofisiológica. La interacción débil entre células cancerosas sugiere que no se forman puentes iónicos (interacción fuerte) entre los portadores con cargas eléctricas negativa y positiva ya que portadores cargados positivamente se dirigen desde el tumor hacia el tejido sano circundante, lo que explica su electropositividad ($J_2 > 0$) y acidificación del microambiente del tumor. Estos aspectos están relacionados con la progresión, invasión, metástasis, estimulación de muchos procesos inmunosupresores y resistencia a las terapias anticáncer.⁽²³⁾

Las ecuaciones desde la 1 a la 7 ajustan bien los datos experimentales de tumores Ehrlich, fibrosarcoma Sa-37 y F3II cuando se usa el algoritmo de Levenberg-Marquardt, el algoritmo de Nelder-Mead da mejores resultados.^(8,17,18,6,7,20,34) La eficiencia del tiempo de ejecución y el núme-

ro de iteraciones para un mejor ajuste de estos datos en tumores se logra con los algoritmos ABC MSMC y ABC SMC-MC, siendo marcado para ABC SMCMC, como también se verifica en datos de la COVID 19 en la provincia Santiago de Cuba y todos sus municipios.^(20,34,40)

Los estudios *in silico* e *in vitro* demuestran que distribuciones del potencial eléctrico, la intensidad del campo eléctrico, la densidad de corriente eléctrica, la temperatura (el volumen y la superficie del tumor), los frentes de pH, el daño y la electroporación del tejido biológico adoptan la geometría del arreglo de electrodos, lo que permite proponer *a priori* un arreglo de electrodos adecuado que maximice la destrucción del tumor y minimice el daño al organismo con mínimo número de electrodos, teniendo en cuenta la posición, la forma (recta o flexible), el diámetro, la longitud, la profundidad de inserción, el número, el modo de polarización y el tipo de material de electrodos; propiedades mecano-eléctricas-térmicas del tumor y tejido sano circundante; el modo de EA (corriente/tensión eléctrica); y el tamaño del tumor.^(25,26,27,28,29)

Las simulaciones de las distribuciones mencionadas en el párrafo anterior corroboran que EA puede aplicarse en modo de corriente/tensión eléctrica en clínica; la mayor efectividad antitumoral de EA, en ambos modos, con eventos adversos mínimos en pacientes cuando: a) se inocula solución salina (0,9 %) en el tumor (líneas de densidad de corriente eléctrica se concentran fundamentalmente en el tumor cuando s_1 incrementa respecto a s_2 ; b) todos los electrodos son completamente insertados en el tumor; c) los ánodos están insertados fundamentalmente en el tumor.^(1,13,30,6,7,8,38) Las simulaciones sugieren que los ánodos deben insertarse en el tumor próximo a S para evitar repulsión electrostática de las células cancerosas (cargadas negativamente) y áreas ácidas (ánodos) son mayores que las básicas (cátodos) ya que los iones H^+ tienen mayor movilidad que los iones OH^- (estudios *in silico* e *in vitro*); y d) inserción de un número adecuado de electrodos porque simulaciones demuestran J_1 y J_2 aumentan en el tumor y tejido sano circundante cuando el número de electrodos incrementa; y e) prevalencia del mecanismo antitumoral electroquímico sobre el del campo eléctrico y la temperatura (estudios *in silico* e *in vitro*), aunque esta última magnitud física se distribuya en el interior del tumor y su superficie, acorde a la ecuación generalizada de Pennes.^(24,25,26,27,28,29,30)

Conclusiones

Los modelos físico-químico-matemáticos permiten revelar nuevos hallazgos mecano-eléctricos inherentes a la cinética de crecimiento de tumores no perturbados y proponer arreglos de electrodos adecuados que maximicen la destrucción del tumor con el mínimo daño circundante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Xin Y, Zhao H, Zhang W. Electrochemical Therapy of Tumors. Conference Papers in Science, 2013 [citado 30 ago 2024];2013:13. <https://doi.org/10.1155/2013/858319>
- Montes de Oca L. Efecto antitumoral de la corriente eléctrica directa. Trabajo de Diploma. Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado. Universidad de Oriente, 1998.
- Cabrales LEB, Aldana RH, Bruzón RNP, Fernández LM, Ciria HMC, Lafargue AL y cols. Efectos de la corriente eléctrica directa en el tumor murino subcutáneo de Ehrlich. I: Estudios de necrosis y volumen del tumor en estadios avanzados. Revista Brasileira Cancerologia, 1998 [citado 18 ago 2024];44(3):203-210. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.1998v44n3.2811>
- Vaidya VG, Alexandro FJ. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. Journal of Biomedical Computing, 1982 [citado 13 jul 2024];13:19-35. [https://doi.org/10.1016/0020-7101\(82\)90048-4](https://doi.org/10.1016/0020-7101(82)90048-4)
- Tjørve KMC, Tjørve E. The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertz-model approach: An addition to the Unified-Richards family. Plos One, 2017 [citado 28 jun 2024];12:6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178691>
- González MM, Morales DF, Cabrales LEB, Pérez DJ, Montijano JI, Castañeda ARS y cols. Dose-response study for the highly aggressive and metastatic primary F3II mammary carcinoma under direct current. Bioelectromagnetics, 2018 [citado 22 jul 2024];39(6):460-75. <https://doi.org/10.1002/bem.22132>
- Goris NAV, González MM, Borges BO, Rodríguez JLG, Morales DF, Calzado EM y cols. Efficacy of direct current generated by multiple-electrode arrays on F3II mammary carcinoma: experiment and mathematical modeling. Journal of Translational Medicine, 2020 [citado 3 ago 2024];18(1):1-17. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02352-6>
- Cabrales LEB, Aguilera AR, Jiménez RP, Jarque MV, Mateus MAO, Ciria HMC, Reyes JB, Ávila MG. Mathematical modeling of tumor growth in mice following low-level direct electric current. Mathematics and Computer in Simulations, 2008 [citado 17 ago 2024];78:112-20. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2007.06.004>
- Aguilera AR, Cabrales LEB, Ciria HMC, Pérez YS, Oria ER, Brooks SA, González TR y cols. Distributions of the potential and electric field of an electrode elliptic array used in tumor electrotherapy: Analytical and numerical solutions. Mathematics and Computer in Simulations, 2009 [citado 30 ago 2024];79:2091-105. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2008.11.011>
- Čorović S, Pavlin M, Miklavčič D. Analytical and numerical quantification and comparison of the local electric field in the tissue for different electrode configurations. Biomedical Engineering Online, 2007 [citado 22 ago 2024];6:37. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-6-37>
- Pupo AEB, Reyes JB, Cabrales LEB, Cabrales JMB. Analytical and numerical quantification of the potential and electric field in the tumor tissue for different conic sections. BioMedical Engineering OnLine, 2011 [citado 19 ago 2024];10:85. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-85>
- PUPO AEB, JIMÉNEZ RP, CABRALES LEB. ELECTROTHERAPY ON CANCER: EXPERIMENT AND MATHEMATICAL MODELING. IN Current Cancer Treatment-Novel Beyond Conventional Approaches, Ed. Öner Özdemir, ISBN 978-953-307-397-2, InTech-Open Access Publisher, Rijeka, Croatia (December, 2011) [citado 29 ago 2024];585-620. Disponible en <https://citeseerx.ist.psu.edu/>
- Jiménez RP, Pupo AEB, Cabrales JMB, Joa JAG, Cabrales LEB, Nava JJG y cols. 3D stationary electric current density in to spherical tumor treated with low direct current. Bioelectromagnetics, 2011 [citado 25 ago 2024];32:120-30. <https://doi.org/10.1002/bem.20611>
- Lacković I, Magjarević R, Miklavčič D. Three-dimensional finite-element analysis of Joule heating in electrochemotherapy and in vivo gene electrotransfer. IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, 2009 [citado 30 ago 2024];16:1338-47. <https://doi.org/10.1109/TDEI.2009.5293947>
- Kos B, Županič A, T. Kotnik, M. Snoj, Serša G, Miklavčič D. Robustness of treatment planning for electrochemotherapy of deep-seated tumors. Journal of Membrane Biology, 2010 [citado 17 jul 2024];236:147-53. <https://doi.org/10.1007/s00232-010-9274-1>
- Županič A, Čorović S, Miklavčič D. Optimization of electrode position and electric pulse amplitude in electrochemotherapy, Radiology and Oncology, 2008 [citado 29 ago 2024];42:93-101. <https://doi.org/10.2478/v10019-008-0005-5>
- González MM, Joa JAG, Cabrales LEB, Pupo AEB, Schneider B, Kondakci S y cols. Is cancer a pure growth curve or does it follow a kinetics of dynamical structural transformation? BMC Cancer, 2017 [citado 27 ago 2024];17(1):174. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3159-y>
- Castañeda ARS, Ramirez-Torres E, Goris NAV, González MM, Reyes JB, González VGS y cols. New formulation of the Gompertz equation to describe the kinetics of untreated tumors, Plos One, 2019 [citado 25 ago 2024];14:e0224978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224978>
- Goris NAV, Castañeda ARS, Ramirez-Torres E, Reyes JB, Randez L, Cabrales LEB y cols. Correspondence between formulations of Avrami and Gompertz for untreated tumor growth kinetics. Revista Mexicana de Física, 2020 [citado 12 ago 2024];66(5):632-6. <https://doi.org/10.31349/revmexfis.66.632>
- Ramírez-Torres EE. Dos algoritmos nuevos de computación bayesiana aproximada para estimar parámetros en modelos de cinética de crecimiento tumoral. Tesis de Maestría. Facultad de Ingeniería en Telecomunicaciones, Informática y Biomédica. Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Oriente, 2017.
- Cabrales LEB, Montijano JI, Schonbek M, Castañeda ARS. A viscous modified Gompertz model for the analysis of the kinetics of tumors under electrochemical therapy. Mathematics and Computer in Simulations, 2018 [citado 21 ago 2024];151:96-110. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2018.03.005>
- Castañeda ARS, Del Pozo JM, Ramirez-Torres EE, Oria EJ, Vailant SB, Montijano JI, Cabrales LEB. Spatio temporal dynamics of direct current in treated anisotropic tumors. Mathematics and Computer in Simulations, 2023 [citado 19 ago 2024];203:609-32. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2022.07.004>
- Prevez HB, Jimenez AAS, Oria EJ, Kindelán JAH, González MM, Goris NAV, et al. Simulations of surface charge density changes during the untreated solid tumor growth. Royal Society Open Science, 2022 [citado 20 ago 2024];9:220552. <https://doi.org/10.1098/rsos.220552>

24. Oria ER, 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 de Física*, 2019 [citado 11 ago 2024];65:284-90. <https://doi.org/10.31349/Rev-MexFis.65.284>
25. 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 Computer in Simulations*, 2018 [citado 22 ago 2024];146:160-76. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2017.11.006>
26. Calzado EM, Schinca H, Cabrales LEB, García FM, Turjanski P, Olaiz N. Impact of permeabilization and pH effects in the electrochemical treatment of tumors: experiments and simulation. *Applied Mathematical Modelling*, 2019 [citado 17 ago 2024];74:62-72. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2019.04.041>
27. Calzado EM, Rodríguez JLG, Cabrales LEB, García FM, Castañeda ARS, Delgado IMG y cols. Simulations of the electrostatic field, temperature and tissue damage generated by multiple-electrodes for electrochemical treatment. *Applied Mathematical Modelling*, 2019 [citado 27 ago 2024];76:699-716. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2019.05.002>
28. Torres LM, Calzado EM, Rodríguez JLG, Cabrales LEB. Distribución espacio-tiempo de frentes de pH generados por un arreglo múltiple de pares electrodos. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 2024; [citado 15 ago 2024]14(2):e1420. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1420>
29. Torres LM, Calzado EM, Delgado IMG, Rodríguez JLG, Cabrales LEB. Spatial distributions of electric field, temperature, and pH generated by multiple electrode arrays. *Physics & Astronomy International Journal*, 7(2) [citado 16 ago 2024]:131-5 (2023). <https://doi.org/10.15406/paij.2023.07.00297>
30. Pupo AEB, González MM, Cabrales LEB, Navas JJG, Oria EJR, Jiménez RP y cols. 3D current density on tumor and surrounding healthy tissues generated by a system of straight electrode arrays. *Mathematics and Computer in Simulations*, 2017 [citado 21 ago 2024];138:49-64. <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2017.01.004>
31. Calzado EM, González MM, Delgado IG, Cabrales LEB, García FM. Potencial eléctrico, campo eléctrico, temperatura y pH en tumores y tejidos sanos circundantes generados por diferentes formas de arreglos de electrodos. *Revista Cubana de Química*, 2018 [citado 29 jul 2024];30(1):104-18. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2224-54212018000100009&script=sci.arttext>
32. Miklavčič D, Serša G, Novaković S, Rebersek S. Tumor bioelectric potential and its possible exploitation for tumor growth retardation. *Journal Bioelectricity*, 1990 [citado 3 ago 2024];9:133-49. <https://doi.org/10.3109/15368379009119801>
33. González MM, Aguilar CH, Pacheco FAD, Cabrales LEB, Reyes JB, Nava JJG y cols. Electrode arrays proposed for electrochemical treatment of tumors: Assessment of their effects on potato pieces (*Solanum tuberosum* L.) as a biological model. *Frontiers in Oncology*, 2018 [citado 2 ago 2024];8(101):1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00101>
34. Torres EER, Cabrales LEB, Labrada RER, Cause JL. Numerical simulation and fitting of tumor growth kinetics models using Python. Eds, Torres I, Bustamante J, Sierra DA. IFMBE Proceedings, VII Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2016, Springer 2017 [citado 3 ago 2024];409-12. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4086-3_103
35. Wang J, Kou HC, Gu XF, Li JS, Xing LQ, Hu R y cols. On discussion of the applicability of local Avrami exponent: errors and solutions. *Materials Letters*, 2009 [citado 14 ago 2024];63:1153-55. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2009.01.027>
36. Cabrales LEB, Nava JJG, Aguilera AR, Joa JAG, Ciria HMC, González MM y cols. Modified Gompertz equation for electrotherapy murine tumor growth kinetics: Predictions and new hypotheses. *BMC Cancer*, 2010 [citado 18 ago 2024];10:589-99. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-589>
37. Haltiwanger S. The Electrical Properties of Cancer Cells. 2008 [citado 1 sep 2024]. Disponible en: <http://www.royalrife.com/haltiwanger1.pdf>
38. Yuling X. The development of electrochemical therapy in China. In: Proceedings of the 8th Congress on Tumors of International Association of Biological Closed Electric Circuits, Nanning, China, September 21-23, 2004 [citado 4 sep 2024];4-8. Disponible en: https://oncotherm.com/sites/oncotherm/files/2017-07/Electrochemical_therapy_of_tumors.pdf
39. Robinson AJ, Jain A, Sherman HG, Hague RJM, Rahman R, Sanjuan-Alberte P y cols. Toward hijacking bioelectricity in cancer to develop new bioelectronic medicine. *Advances in Therapy*, 2021 [citado 3 sep 2024];4:2000248. <http://doi.org/10.1002/adtp.202000248>
40. Ramírez-Torres EE, Castañeda ARS, Rodríguez-Aldana Y, Sánchez-Domínguez S, Valdés-García LE, Palú-Orozco A y cols. Mathematical modeling and forecasting of COVID-19: experience in Santiago de Cuba province. *Revista Mexicana de Física*, 2021 [citado 4 sep 2024];67(1):123-36. <https://doi.org/10.31349/rev-mexfis.67.123>

Recibido: 12/06/2024

Aprobado: 30/06/2025

Agradecimientos

Al Dr. C. Gustavo Victoriano Sierra González (GVSG), quien lamentablemente falleció durante la COVID-19 y tuvo un rol importante en las estrategias y resultados de este estudio. Los autores le dedican a él este trabajo a su memoria y agradecen a colaboradores, personal administrativo y entidades financieras nacionales e internacionales que permitieron la obtención de estos resultados. Además, se reconoce todo el apoyo incondicional de la Universidad de Oriente y CITMA, Santiago de Cuba; IUMA, España; IPN, México; Universidad de Buenos Aires, Argentina y Universidad de California Santa Cruz, Estados Unidos. También, los autores agradecen a revisores anónimos y compañero(a)s del equipo editorial de la revista *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* por sus valiosas y certeras sugerencias.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos ni con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Mai-

ne Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo

- Curación de datos: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Narciso Antonio Villar Goris, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado
- Análisis formal: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Narciso Antonio Villar Goris, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado
- Investigación: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Narciso Antonio Villar Goris, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado
- Metodología: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez
- Administración del proyecto: Luis Enrique Bergues Cabrales
- **Software:** Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Ana Elisa Bergues Pupo, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado
- Validación: Luis Enrique Bergues Cabrales

- Visualización: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Narciso Antonio Villar Goris, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado
- Redacción-borrador original: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González
- Redacción-revisión y edición: Luis Enrique Bergues Cabrales, Enaide Maine Calzado, Antonio Rafael Selva Castañeda, Maraelys Morales González, Juan Ignacio Montijano Torcal, Nahuel Manuel Orlaiz, Erick Eduardo Ramírez Torres, Eduardo José Roca Oria, Ana Elisa Bergues Pupo, Juan Bory Reyes, Pablo Guillermo Turjanski, Henry Bory Prevez, Narciso Antonio Villar Goris, Victoriano Gustavo Sierra González, María Elena Schonbek, Leonardo Mesa Torres, Jorge Luis García Rodríguez, Alejandro Soba, Argenis Adrian Soutelo Jimenez, Luis Randez, José Mariño del Pozo, Ivelice María González Delgado

Financiamientos

Este estudio es soportado financieramente por el Ministerio de Ciencia e Innovación, España (proyecto internacional, código PID2019-109045GB-C1); CITMA de Santiago de Cuba, Cuba (proyecto territorial, código PT241SC003-002); Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente, Cuba (proyecto institucional, código 9116); y Facultad de Informática, Telecomunicaciones e Ingeniería Biomédica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba (proyecto institucional, código 9494).

Cómo citar este artículo

Bergues Cabrales LE, Maine Calzado E, Selva Castañeda AR, Morales González M, Montijano Torcal JI, Manuel Orlaiz N **et al.** Modelado matemático de procesos físico-químicos en tumores no perturbados con terapia de ablación electroquímica. An Acad Cienc Cuba [Internet] 2025 [citado en día, mes y año];15(2):e3091. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/3091>

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, 2025.

