



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Ingeniería
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Estudio del proceso de calentamiento de tejidos
con nanofluidos para su uso en el tratamiento
de tumores por corrientes de radiofrecuencia

T E S I S

Que para obtener el grado de
Doctora en Ingeniería Mecánica con Orientación Terminal en Termofluidos

PRESENTA:

M. I. Dora Luz Castro López

A s e s o r:

Dr. Ricardo Romero Méndez

C o - a s e s o r:

Dr. Enrique Berjano Zanón

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

AGOSTO DE 2021



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Ingeniería



Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Doctorado en Ingeniería Mecánica

“Estudio del proceso de calentamiento de tejidos con nanofluidos para su uso en el tratamiento de tumores por corrientes de radiofrecuencia”

Presenta:

M. I. Dora Luz Castro López

Sinodales:

Dr. Ricardo Romero Méndez
(Asesor de Tesis)

Dr. Enrique Berjano Zanón
(Co-asesor de Tesis)

Dra. Beatriz Morales Cruzado

Dra. Geydy Luz Gutiérrez Urreta

Dra. Macarena Trujillo Guillén

Dr. Francisco Gerardo Pérez Gutiérrez

Dr. Francisco Oviedo Tolentino

San Luis Potosí, S.L.P.

20 de agosto de 2021.



UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí



FACULTAD DE
INGENIERÍA

21 de enero de 2021

**M.I. DORA LUZ CASTRO LÓPEZ
P R E S E N T E.**

En atención a su solicitud de Temario, presentada por los **Dres. Ricardo Romero Méndez y Enrique Berjano Zanón**, Asesor y Coasesor de la Tesis que desarrollará Usted, con el objeto de obtener el Grado de **Doctora en Ingeniería Mecánica con Orientación Terminal en Termofluidos**, me es grato comunicarle que en la sesión del H. Consejo Técnico Consultivo celebrada el día 21 de enero del presente, fue aprobado el Temario propuesto:

TEMARIO:

“Estudio del proceso de calentamiento de tejidos con nanofluidos para su uso en el tratamiento de tumores por corrientes de radiofrecuencia”

Introducción.

1. Antecedentes de la Ablación con Radiofrecuencia
2. Modelado matemático en el proceso de Ablación con Radiofrecuencia
3. Análisis del proceso de Ablación con Radiofrecuencia sobre un modelo con dos compartimentos
4. Análisis experimental de Ablación con Radiofrecuencia en un tejido ex vivo perfundido con nanofluidos

Conclusiones.

Referencias.

“MODOS ET CUNCTARUM RERUM MENSURAS AUDEBO”

A T E N T A M E N T E



DR. EMILIO JORGE GONZÁLEZ GALVÁN
DIRECTOR.

SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE INGENIERÍA
DIRECCION

www.uaslp.mx

Av. Manuel Nava 8
Zona Universitaria • CP 78290
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 2330 al39
fax (444) 826 2336

Copia. Archivo
*etn.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE INGENIERÍA**

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Posgrado en Ingeniería Mecánica

Los firmantes, Dr. Ricardo Romero Méndez y Dr. Enrique Berjano Zanón, profesores-investigadores de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y de la Universidad Politécnica de Valencia.

HACEN CONSTAR

Que la tesis que tiene por título:

Estudio del proceso de calentamiento de tejidos con nanofluidos para su uso en el tratamiento de tumores por corrientes de radiofrecuencia.

Presentada por la:

M. I. Dora Luz Castro López

Para optar por el grado de:

Doctora en Ingeniería Mecánica con Orientación Terminal en Termofluidos

Ha sido realizada bajo su dirección.

San Luis Potosí, S.L.P., 20 de agosto de 2021.

Rúbricas:

Dr. Ricardo Romero Méndez

Dr. Enrique Berjano Zanón



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE INGENIERÍA
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Declaración

El presente trabajo que lleva por título:

Estudio del proceso de calentamiento de tejidos con nanofluidos para su uso en el tratamiento de tumores por corrientes de radiofrecuencia.

Se realizó entre Septiembre de 2016 y Junio de 2021 bajo la dirección científica del Dr. Ricardo Romero Méndez y el Dr. Enrique Berjano Zanón.

Originalidad

Por este medio aseguro que he realizado este documento de tesis para fines académicos sin ayuda indebida de terceros y sin utilizar otros medios más que los indicados.

Las referencias e información tomadas directa o indirectamente de otras fuentes se han definido en el texto como tales y se ha dado el debido crédito a las mismas.

El autor exime a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí de las opiniones vertidas en este documento y asume la responsabilidad total del mismo.

Este documento no ha sido sometido como tesis a ninguna otra institución nacional o internacional en forma parcial o total.

Se autoriza a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí para que divulgue este documento de tesis para fines académicos.

M. I. Dora Luz Castro López

Agradecimientos

A mis asesores, el Dr. Ricardo Romero y el Dr. Enrique Berjano, gracias por la confianza que han puesto en mí al darme la oportunidad de formar parte de este proyecto de investigación, por su orientación, su paciencia, su tiempo y sobre todo por su amistad.

A mis padres, de manera muy especial a mi mamá, que con su ejemplo me ha demostrado que por más obstáculos que la vida te ponga en el camino, cuando hay fuerza de voluntad y un objetivo por cumplir, no hay que rendirse y salir adelante.

A toda mi familia, gracias por su cariño, sus palabras de aliento y sus oraciones que siempre me han acompañado.

A mi otra familia, la que formé a lo largo de mi estancia en la Facultad de Ingeniería de la UASLP: George, Beto, Angélica, Pris, Aurora, Boix, Iván, Beto, Cristy, Marco, Claudia, Laura, Gaby, Raúl, Ricardo, Joyce, Eugenio, Tapia, Rodolfo, Cacho, Efraín, Martha, Lalo. Gracias por adoptarme y por haberme hecho sentir acompañada tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mi comité de sinodales: Dra. Beatriz Morales, Dra. Geydy Luz Gutiérrez, Dra. Macarena Trujillo, Dr. Francisco Gerardo Pérez y Dr. Francisco Oviedo, gracias por el seguimiento que han dado a este proyecto y por sus consejos para formarme dentro del campo de la investigación.

Al Dr. Víctor Manuel Cárdenas Galindo, y a los integrantes del laboratorio CEECM, a la Dra. Marisol Gallegos y al Dr. Elías Pérez, gracias por el apoyo que me brindaron para el desarrollo de este proyecto.

A los profesores del Posgrado en Ingeniería Mecánica del CIEP-UASLP, por su contribución en mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo recibido a lo largo de mi estancia doctoral dentro de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-----------|
| Índice general | XI |
| Índice de tablas | XIII |
| Índice de figuras | XV |
| Resumen | XVII |
| Introducción | 1 |
| 1 Antecedentes de la Ablación con Radiofrecuencia | 9 |
| 1.1. Definición | 9 |
| 1.2. Principios de funcionamiento | 10 |
| 1.3. Electrodo y generadores de RF | 12 |
| 1.4. Tamaño y geometría de las lesiones | 15 |
| 1.5. Uso de nanopartículas en terapias para el cáncer | 16 |
| 2 Modelado matemático en el proceso de Ablación con Radiofrecuencia | 21 |
| 2.1. Distribución de temperatura | 22 |
| 2.2. Distribución del campo eléctrico | 23 |
| 2.3. Daño térmico | 24 |
| 2.4. Propiedades de los tejidos | 25 |
| 3 Análisis del proceso de Ablación con Radiofrecuencia sobre un modelo con dos compartimentos | 27 |
| 3.1. Introducción | 28 |
| 3.2. Métodos y materiales | 31 |
| 3.3. Resultados | 34 |
| 3.4. Discusión | 36 |
| 4 Análisis experimental de Ablación con Radiofrecuencia en un tejido ex vivo perfundido con nanofluidos | 41 |
| 4.1. Introducción | 42 |
| 4.2. Métodos y materiales | 43 |
| 4.3. Resultados | 51 |
| 4.4. Discusión | 58 |
| Conclusiones | 65 |

| | |
|---|-----------|
| Aportaciones | 66 |
| Publicaciones generadas | 66 |
| Problemas a resolver a futuro | 66 |
| Referencias bibliográficas | 69 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|------|---|----|
| 1.1. | Comparación de las zonas de coagulación de acuerdo con el tipo de electrodo y tipo de fluido. | 16 |
| 3.1. | Propiedades de los materiales usados en el modelo computacional. | 33 |
| 3.2. | Diámetros de la zona de coagulación calculados para un modelo en que sólo se consideran cambios reversibles en σ (Modelo 1) y para el modelo en el que también se incluyen los cambios irreversibles (Modelo 2). | 36 |
| 4.1. | Propiedades de los materiales usados en el modelo computacional. | 46 |
| 4.2. | Estimación de las características del tejido dopado con diferentes concentraciones (C , fracción de volumen) de una solución de AuNPs al 0.01 % en peso y una solución NaCl al 0.9 %. | 49 |
| 4.3. | Impedancia medida a partir de los phantoms de agar ($n=10$) y valores de σ (estimados a partir de simulaciones computacionales) del cilindro de gel agar y de la esfera. | 51 |
| 4.4. | Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 2 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9 % y AuNPs (0.01 % en peso). | 53 |
| 4.5. | Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 3 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9 % y AuNPs (0.01 % en peso). | 57 |
| 4.6. | Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 4 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9 % y AuNPs (0.01 % en peso). | 57 |
| 4.7. | Resultados de los experimentos <i>ex vivo</i> para los tres grupos considerados. | 58 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Desarrollo del cáncer: la acción de agentes externos (cancerígenos físicos, químicos o biológicos) causan daño en el ADN de la célula y al multiplicarse se genera el tumor. | 2 |
| 1.1. | Tipos de ablación por RF, de izquierda a derecha: ARF monopolar con electrodo de refrigeración interna, ARF bipolar con un par de electrodos de refrigeración interna y ARF monopolar con electrodo expandible. | 11 |
| 1.2. | Configuración eléctrica de la ablación monopolar (A) y la ablación bipolar (B). | 11 |
| 1.3. | Electrodos de ARF con enfriamiento interno y/o perfusión salina dentro del tejido. A) electrodo de refrigeración interna, B) electrodo de perfusión, C) electrodo híbrido, D) electrodo híbrido con perfusión a una distancia d , de la superficie del electrodo. Tomado de Burdío <i>et al.</i> [5]. | 13 |
| 1.4. | Ejemplos de electrodos comerciales. A) RF Cool-tip (Medtronic), B) RF Big-tip cluster (RF Medical), C) UniBlate (AngioDynamics), D) Jet-tip (RF Medical), E) Duo Bipolar Electrode (RF Medical), F) StarBrust SDE (AngioDynamics), G) StarBrust XL (AngioDynamics), H) Leveen (Boston Scientific). | 14 |
| 1.5. | Ejemplos de generadores de RF comerciales. A) 1500X RF (AngioDynamics), B) RF 3000 (Boston Scientific) y C) RFG (Cosman Medical Inc.). | 15 |
| 2.1. | Cambios en la conductividad térmica y eléctrica del tejido con la temperatura [95]. | 26 |
| 3.1. | Descripción general de la relación propuesta entre la conductividad eléctrica (σ) y la temperatura (T), (A-D, los detalles se describen en el documento). (E y F) Corresponden al estudio de modelado que busca comparar los resultados obtenidos considerando cambios irreversibles vs cambios reversibles, es decir, los valores de σ del tumor y del tejido sano se vuelven más similares a medida que la ablación progresa desde σ_{nativo} (sin calentar) hasta $\sigma_{\text{desnaturalizado}}$ (totalmente calentado). | 29 |
| 3.2. | Conductividad de σ con la temperatura (cambios reversibles) y Ω_{σ} (cambios irreversibles) tanto para el tumor (A) como para el tejido sano (B). | 32 |
| 3.3. | Modelo 2D axisimétrico usado para estudiar las distribuciones de temperatura durante la ARF. Está compuesto por un cilindro que representa el tejido hepático sano que rodea un tumor esférico de diámetro variable entre 2, 3, y 4 cm. El electrodo activo se inserta en el centro del tumor. A y B son los diámetros axial y transversal, respectivamente (dimensiones en mm). | 33 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.4. | Distribuciones espaciales de temperatura calculadas después de 12 min. de ablación por RF en tumores de 2, 3, y 4 cm de diámetro, usando modelos con diferentes cambios de conductividad eléctrica durante la ablación: 1) Cambios reversibles con solo temperatura (A-C), y 2) Cambios tanto reversibles como irreversibles asociados con la desnaturalización del tejido (D-F). los límites de la zona de coagulación corresponden con la isolínea $\Omega = 4.6$ calculado a partir del modelo de Arrhenius. Escala en °C). | 36 |
| 3.5. | Distribuciones espaciales de la conductividad eléctrica en tumores y tejidos sanos antes ($t = 0$ s), justo después de la ARF ($t = 720$ s) y durante el periodo de enfriamiento posterior en el que no se aplica potencia de RF ($t = 900$ 7 1320 s). Los gráficos corresponden a una simulación de ARF para un tumor de 2 cm de diámetro, en dos modelos con cambios diferentes de conductividad eléctrica durante la ablación: 1) cambios reversibles únicamente con la temperatura (A-D) y 2) Cambios tanto reversibles con la temperatura como irreversibles asociados a la desnaturalización del tejido. Escala en S/m. | 37 |
| 4.1. | Muestras de agar basadas en una esfera de radio $r_t = 2$ cm (línea de puntos) ubicada en el centro de un cilindro de diámetro $d = 10$ cm y altura $H = 11$ cm. B) Configuración experimental usada para caracterizar eléctricamente cada muestra de agar. El electrodo activo es insertado en el centro de la esfera dopada con NaCl o AuNPs. La lámina de aluminio que rodea al muestra actúa como electrodo dispersivo. | 45 |
| 4.2. | a) Geometría y condiciones de frontera del modelo teórico realizado para estimar los valores de conductividad eléctrica asociados a la zona dopada en las muestras de agar. Dimensiones: $r_0 = 50$ mm, $z_0 = 110$ mm, $r_i = 0.75$ mm, $z_1 = 40$ mm, $z_2 = 70$ mm. $V_i = 2$ V. b) Modelo 2D axisimétrico usado para estudiar las distribuciones de temperatura durante la ablación por RF de una zona dopada con diferentes soluciones dopantes. Consiste en un cilindro de tejido hepático no dopado (radio $r_0 = 10$ cm y altura $z_0 = 16$ cm) que rodea una zona esférica dopada de radio variable (línea roja discontinua $r_t = 2, 3,$ y 4 cm). El electrodo activo ($r_e = 0.75$ mm) es insertado en el centro de la zona dopada. La línea azul continua representa la zona de coagulación y A y B son los diámetros axial y transversal, respectivamente. | 46 |
| 4.3. | Vista en sección transversal de la muestra de tejido usada para los experimentos ex vivo. El electrodo se insertó 1 cm por debajo de la superficie del tejido. A, B y C indican los puntos donde el dopante fue infundido (solución salina o Au coloidal). La línea azul continua representa el contorno de la zona de coagulación, mientras que la línea roja discontinua representa el contorno de la zona dopada. | 50 |
| 4.4. | Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 2 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado. | 54 |
| 4.5. | Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 3 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado. | 55 |
| 4.6. | Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 4 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado. | 56 |
| 4.7. | Coagulación creada con ARF sobre muestras de hígado no dopado (ND), muestras con 2 ml de NaCl al 0.9% y muestras dopadas con 2 ml de AUNPs | 58 |

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad que se desarrolla por el crecimiento acelerado de células malignas en diferentes órganos y/o tejidos del cuerpo. Las terapias que han sido aceptadas para su tratamiento han ido evolucionando desde aquéllas altamente agresivas como la extirpación total o parcial de los órganos, hasta tratamientos mínimamente invasivos los cuales además de reducir la tasa de mortalidad de los pacientes reducen los efectos secundarios. En este contexto, la ablación por radiofrecuencia (ARF) ha adquirido un papel importante dentro de la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. El obstáculo principal de la ARF es la disminución drástica de la conductividad eléctrica del tejido debido a la desecación cuando la temperatura alcanza los 100 °C (fenómeno conocido como roll-off de impedancia). Este decremento de la conductividad eléctrica limita el tamaño de la zona de tejido ablacionado, lo que impide el tratamiento eficaz del tumor. Una de las estrategias que se han propuesto para retrasar la aparición del roll-off es la adición de sustancias altamente conductoras previo o durante el tratamiento. De hecho, la literatura reporta resultados positivos en términos de tamaño de zona de ablación cuando el tejido se dopa con sustancias altamente conductoras. Por otra parte, el uso de nanofluidos en las terapias contra el cáncer ha resultado ser un método eficaz para mejorar los tratamientos debido a las propiedades físicas y químicas que ofrece este tipo de materiales. Dado que el uso de nanofluidos combinado con ARF ha sido muy poco estudiado, en este trabajo se propuso evaluar la capacidad de los nanofluidos para incrementar la conductividad eléctrica (σ), para retrasar el roll-off, y consecuentemente lograr un mayor volumen de la zona de ablación. Para ello se utilizó un modelo computacional para valorar la influencia de los cambios de σ asociados al uso de sustancias conductoras sobre la zona de ablación, analizando tres tamaños de tumor (2, 3 y 4 cm). Se realizó una caracterización eléctrica experimental usando un modelo de agar dopado con solución salina (NaCl) y con solución coloidal de nanopartículas de oro (AuNPs), obteniendo valores de impedancia eléctrica (Z). Un modelo computacional fue entonces usado para estimar los valores de σ de la zona dopada a partir de las medidas de Z . Posteriormente, usando estos valores, se construyeron modelos computacionales considerando diferentes proporciones de dopaje

(1, 2, 5 y 10 %) tanto de NaCl como AuNPs, diferentes tamaños de zona dopada (2, 3 y 4 cm) y diferentes valores de voltaje aplicado (50, 70 y 90 V). Finalmente, se realizaron ensayos experimentales de ARF sobre muestras de tejido *ex vivo* dopados y no dopados para validar los modelos computacionales. Los modelos computacionales fueron también usados para analizar el efecto de incluir los cambios irreversibles de σ sobre el tamaño de la zona de ablación. Los resultados mostraron mínimas diferencias entre incluir dichos cambios o considerar sólo los cambios reversibles: 0.1 y 0.2 cm para el diámetro axial y transversal, respectivamente. Los resultados experimentales mostraron que la adición de AuNPs retrasa la aparición del roll-off en comparación con el dopaje de NaCl (432 ± 3.6 s vs. 379 ± 12 s, respectivamente) y logra mayor tamaño en el diámetro transversal de la zona de coagulación (3.7 ± 0.4 vs. 3.0 ± 0.4 cm). En general, los hallazgos sugieren que es posible lograr zonas de ablación más grandes cuando se emplea AuNPs como dopante y se aplica bajo nivel de voltaje (50 V). La principal limitación de estos modelos es que asumen que la sustancia dopante se encuentra confinada y estable en una zona concreta alrededor del electrodo durante la duración de la ablación.

INTRODUCCIÓN

Aspectos generales

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. De acuerdo con los datos aportados en el año 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad fue considerada como una de las principales causas de muerte a nivel mundial (con ~ 10 millones de muertes), cifra que según los cálculos para el 2030, llegará a superar los 13 millones [1].

En la actualidad se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer dependiendo del tejido del que se deriven. Los cinco principales que causaron un mayor número de muertes de acuerdo con los datos de la OMS fueron el pulmonar (1.8 millones), colorrectal (935 000), hepático (830 000), gástrico (769 000) y de mama (625 000).

La enfermedad de cáncer se origina a partir de la transformación de un grupo de células normales en células tumorales, las cuales se multiplican de manera autónoma, sin control y de manera irregular (Figura 1), invadiendo localmente y a distancia otros órganos o tejidos y si se deja evolucionar de forma natural, es decir, sin tratamiento, puede ocasionar la muerte del paciente en un periodo de tiempo considerablemente corto [2]. Estas alteraciones se deben a la interacción entre los factores genéticos del paciente y algunos agentes externos entre los que se encuentran los cancerígenos físicos (como las radiaciones ultravioletas y las radiaciones ionizantes), los cancerígenos químicos (como el humo del tabaco y algunos otros contaminantes en los alimentos y las bebidas) y los cancerígenos biológicos (entre los que se encuentran ciertos virus, bacterias y parásitos).

De acuerdo con la información proporcionada por el Instituto Nacional de Cancerología de México, el tratamiento del cáncer se fundamenta en tres pilares: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Existen varios factores que son útiles para determinar la secuencia del tratamiento. Para ello se deben considerar factores relacionados con el tumor, como es

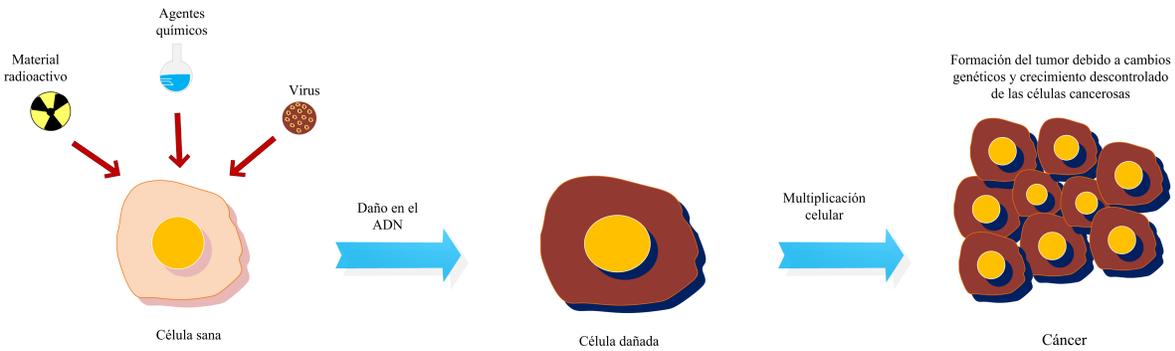


Figura 1. Desarrollo del cáncer: la acción de agentes externos (cancerígenos físicos, químicos o biológicos) causan daño en el ADN de la célula y al multiplicarse se genera el tumor.

el tamaño inicial, su localización, o la existencia de metástasis en algunos otros órganos. La extirpación del tumor mediante cirugía puede ser el único tratamiento o puede estar combinado con quimioterapia o radioterapia, los cuales, dependiendo de los factores mencionados, se administran antes o después de la cirugía.

La cirugía puede usarse también para el diagnóstico del cáncer (biopsia) como una forma para determinar el lugar en que se encuentra alojado el tumor y si afecta funciones de otros órganos, para extirpar el tumor parcial o totalmente (cirugía curativa), o para aliviar algunos efectos secundarios (cirugía paliativa). La cirugía primaria o cirugía curativa es la más frecuente y su objetivo es extirpar el tumor y el tejido circundante, por lo que requiere incisiones extensas que atraviesan la piel, músculo y en algunas ocasiones el hueso. Esto hace que la recuperación del paciente sea más lenta y dolorosa. De ahí que una opción en algunas circunstancias sea el uso de técnicas quirúrgicas menos invasivas. La cirugía mínimamente invasiva se realiza a través de una o más incisiones pequeñas y en general está relacionada con plazos de recuperación más cortos, menor dolor postoperatorio y menores complicaciones.

Algunos ejemplos de cirugías mínimamente invasivas aplicadas al tratamiento del cáncer son la endoscopia, (aplicada para examinar el aspecto de los órganos internos y en algunos casos extraer muestras del tejido normal), la cirugía laparoscópica (mismo caso que el tratamiento anterior), cirugía láser (indicada en el tratamiento de cáncer en etapa inicial), criocirugía (uso de nitrógeno líquido para congelar y matar células anormales) e hipertermia ablativa (técnicas para la eliminación de células cancerosas mediante la aplicación de calor).

La hipertermia ablativa o ablación térmica es una alternativa a la resección quirúrgica para tratar a los pacientes con cáncer de una manera menos invasiva. Entre sus ventajas se encuentra la reducción de la mortalidad y su capacidad para brindar tratamiento a aquellos pacientes que por alguna deficiencia no son candidatos a cirugía. La ablación, es decir, la destrucción de las células se realiza por medio de la aplicación de energía. Los tipos de energía más comunes son: radiofrecuencia, microondas, láser y ultrasonido.

La ablación por ultrasonido de alta intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que favorece la destrucción térmica de una masa tumoral mediante un dispositivo que focaliza un haz de ultrasonido de alta intensidad. Durante el tratamiento, el haz de ultrasonido es concentrado y dirigido al punto de interés, alcanzando temperaturas aproximadas a los 80 °C, con lo que las células son destruidas en su totalidad. Esta terapia es especialmente indicada en el tratamiento de cáncer de páncreas, hígado y metástasis en el hígado [3]. Por otra parte, de acuerdo con la información proporcionada por el Instituto Nacional de Cáncer de EE. UU., la ablación láser usa luz de alta intensidad para reducir o destruir tumores principalmente aquellos que se encuentran en la superficie del cuerpo como el cáncer de piel y algunos otros tipos de cáncer en etapa inicial, como el cáncer de cuello intrauterino. La terapia intersticial inducida por láser (LITT, por sus siglas en inglés), usa calor para reducir tumores al dañar o eliminar las células cancerosas. El tratamiento consiste en introducir a través de una abertura natural del cuerpo, un edoscopio flexible equipado con fibra óptica, luego la luz láser se dirige al tumor para aplicar calor hasta cortarlo o destruirlo. En lo que se refiere a la ablación por microondas, ésta se basa en el uso de ondas electromagnéticas para lograr la destrucción de tumores en tejidos blandos, por ejemplo, de hígado, riñón, mama, etc. Durante el tratamiento, un generador produce microondas a una frecuencia aproximada a 2400 MHz, y las trasmite a través de un electrodo. El campo electromagnético proporcionado por el generador de microondas, produce calor en el tejido causando necrosis por coagulación. Finalmente, la ablación por radiofrecuencia (RFA por sus siglas en inglés), utiliza corriente eléctrica de alta frecuencia (~ 500 kHz) para calentar y destruir las células tumorales. Entre algunos tipos de cáncer que pueden ser tratados por medio de ARF, se encuentran el cáncer de mama, de hueso, riñón, hígado, pulmón, etc.

Dada la importancia que han adquirido las terapias ablativas y a los retos que se han presentado en estas técnicas, se considera interesante realizar la investigación sobre este tema para aportar desde el punto de vista de la ingeniería mecánica a la solución de problemas de otras disciplinas tal como la medicina.

Definición del problema

El objetivo de la ARF es calentar el tejido del tumor gracias a la exposición a un campo eléctrico de RF y a la vez reducir el daño en tejidos circundantes al tumor. El campo eléctrico produce la conducción de corriente de RF a través del tejido mediante la oscilación de cargas libres (iones en disolución en el medio intra y extracelular). Dicha conducción, al encontrar resistencia por parte del tejido, libera energía en forma de calor (calentamiento Joule). La energía liberada produce un incremento en la temperatura del tumor entre 50 °C y 100 °C. Dentro de este rango de temperatura se considera que las células se destruyen de manera irreversible.

La limitación actual en el tratamiento de ARF es la carbonización que se produce en el tejido alrededor del electrodo, resultando en un aumento de la resistividad del tejido con la consiguiente disminución de la corriente eléctrica. Este fenómeno es conocido como roll-off y su aparición durante el proceso restringe el área que puede ser tratada, es decir, el volumen de la zona ablacionada queda limitado y quizá no cubra el tumor más un margen de seguridad de 1 cm.

En las últimas dos décadas se han logrado grandes avances en la aplicación de la ARF. Diferentes estudios han demostrado que la introducción de electodos modificados y la infusión de soluciones salinas en la región de ablación aumentan significativamente utilizando un solo electrodo [4–8]. Los fluidos infundidos en el tejido durante el procedimiento de ARF pueden actuar para acelerar el proceso de ablación al aumentar la conductividad eléctrica del sustrato, lo que permite ablacionar mayor volumen de tejido en menos tiempo; y para enfriar el sitio de ablación, retrasando así el tiempo de ocurrencia del roll-off y permitiendo mayores volúmenes de ablación. Estudios previos [5, 9–12] han sugerido inyectar fluidos conductores (como es el caso de soluciones salinas) en el sitio preciso donde se encuentra el tumor previo y/o durante el tratamiento de ARF. La idea detrás de esto es que el fluido aumenta la potencia de RF depositada sobre el sitio de interés. Ejemplo de ello es el estudio realizado por Benet *et al.* [13] en el que se demostró que existe una relación directa entre la concentración de la solución salina en la muestra dopada y su conductividad eléctrica. De igual manera, Da Fonseca *et al.* [14] reportaron que el incremento de σ debido a la infusión de salino puede retrasar la aparición del primer roll-off.

Puesto que se pueden obtener mejores resultados aumentando la conductividad del dopante [11], el nanofluido (NF), es decir, un fluido basado en nanopartículas metálicas

(NPs), podría ser una opción adecuada. En este orden de ideas, algunos trabajos se han enfocado en determinar la eficiencia de las NPs para incrementar la conductividad del tejido donde son depositadas [15–18]. En términos generales, los estudios citados reportan resultados favorables en un incremento de conductividad eléctrica de hasta un 50% [18]. En cuanto al calentamiento de tejidos dopados con NPs, en particular con nanopartículas de oro (AuNPs), la mayoría de los estudios lo atribuyen entre otras cosas a la contribución iónica que proporciona la solución coloidal de éstas en combinación con energía de RF. Hasta ahora la mayoría de los estudios que han combinado NPs y RF no se realizaron en el contexto de ARF (donde el electrodo se inserta directamente en el tumor), sino más bien en hipertermia localizada inducida por RF no invasiva en la que el tumor está dopado con NPs y de manera externa se aplican campos de RF [19–22].

Los pocos estudios que hasta ahora se han publicado referentes al uso de NPs en el tratamiento de ARF han demostrado que es posible obtener un mayor volumen de tejido dañado [23,24]. Sugiriendo con ello, una nueva línea de investigación para ser explorada.

Justificación

De acuerdo con la literatura consultada, se observa que aunque el tratamiento de ARF ha sido ampliamente estudiado desde diferentes perspectivas, aún existen áreas de investigación por abordar que permitan mejorar dicho tratamiento. En la última década, la nanotecnología ha aportado importantes contribuciones a la nanomedicina y de manera especial en las terapias térmicas. Por ejemplo, se ha demostrado la capacidad para tratar el cáncer por medio del uso de NPs introducidas en tratamientos de hipertermia, en los que las NPs proporcionan efectos positivos para la destrucción selectiva de células tumorales. Además, el uso de NPs depositadas en el área del tumor se considera un método para incrementar la conductividad eléctrica y térmica. Todo esto aplicando diferentes terapias de ablación térmica. Sin embargo, la combinación NPs - ARF hasta el momento es un tema poco estudiado. Por lo que es importante determinar el rendimiento que proporcionan las NPs en la distribución de temperatura, el grado de daño térmico y el retraso en la aparición del roll-off durante el tratamiento de ARF.

En este trabajo se propone analizar el fenómeno de calentamiento de tejido hepático por corrientes de RF considerando la adición de fluidos altamente conductivos en una zona específica. Se estima que el uso de los NF para la perfusión directamente sobre el tumor durante el tratamiento de RF modifica favorablemente la distribución de temperatura

ocasionada por el calentamiento de tejidos. Esto debido a que las nanopartículas suponen un aumento en la conductividad eléctrica del fluido y consecuentemente, mejor conducción de calor al momento de aplicar el tratamiento. Para ello se desarrolló un modelo computacional basado en el método de elemento finito. En el modelo implementado se consideró la conductividad eléctrica del tumor diferente a la del tejido sano. En un segundo análisis, se desarrolló un modelo computacional también basado en el método de elemento finito en el que se supuso la aplicación de corrientes de RF y además el cambio en la conductividad eléctrica dentro de una región esférica considerada como la región en donde se depositó una solución coloidal de AuNPs. Más adelante, se reportan los resultados obtenidos de estudios experimentales realizados sobre tejidos *ex vivo* expuestos a ARF, los cuales previo al tratamiento fueron dopados con una solución coloidal de AuNPs.

El **objetivo general** de la tesis es:

Evaluar la capacidad de los nanofluidos para incrementar la conductividad eléctrica del sustrato infundido y lograr un mayor volumen de la zona de ablación.

Este objetivo general se concreta en los siguientes **objetivos específicos**:

1. Caracterizar las propiedades eléctricas de soluciones hipertónicas a diferentes concentraciones de soluciones de nanofluidos en el contexto de la ablación por RF.
2. Desarrollar modelos matemáticos para verificar el uso de nanofluidos en la mejora de la ablación por RF.
3. Desarrollar técnicas experimentales para verificar el uso de nanofluidos en la mejora de la ablación por RF.

Organización de la tesis

El documento está organizado en cuatro capítulos. En el capítulo 1 se presentan las generalidades del tratamiento de ARF, tales como la definición, evolución de terapias ablativas basadas en RF, principios de funcionamiento, electrodos y generadores comerciales. Además, se aborda el tema de la inclusión de nanopartículas en el tratamiento. En el capítulo 2 se describen los modelos matemáticos basados en método de elemento finito para el análisis térmico en el tratamiento de ARF. Tomando en cuenta que existe una diferencia en la conductividad eléctrica del tejido normal y el tejido tumoral, en el capítulo 3 se analiza esta diferencia mediante el modelado numérico sobre un modelo

de dos compartimentos que representan el tejido sano y tumoral, respectivamente. En el capítulo 4 se presenta el análisis y discusión de los resultados experimentales realizados sobre tejidos ex vivo durante un tratamiento de ARF, dopados con una solución coloidal de AuNPs. Finalmente, se presentan las conclusiones del trabajo de tesis.

ANTECEDENTES DE LA ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA

1.1. Definición

La ARF puede ser definida como la destrucción irreversible de tejidos biológicos mediante el uso de corriente eléctrica de tipo alterno a una frecuencia aproximada de 500 kHz. Esta frecuencia es lo suficientemente alta (>100 kHz) para causar un calentamiento por fricción molecular sin llegar a estimular la reacción neuromuscular y lo suficientemente baja (<20 MHz) para que el calentamiento sea por corrientes conductivas, reduciendo los efectos capacitivos e inductivos [25]. Una corriente alterna mayor a 100 mA a la frecuencia en la que se encuentra la red doméstica (50-60 Hz) causa electrocución, y en la mayoría de los casos, la muerte. Por otro lado, las ondas electromagnéticas ionizantes a altas frecuencias, como es el caso de los rayos X (10^{18} Hz) dañan el ADN y si se administran de manera incontrolada, pueden causar cáncer. En contraste, la energía de RF no es ionizante y no causa riesgos a la salud si se usa de manera adecuada. Por lo tanto, la ARF puede también ser definida como una especie de ablación quirúrgica en la que se busca desnaturalizar un volumen de tejido sin extraerlo del cuerpo, obteniendo un resultado similar al de la resección quirúrgica.

El uso de energía eléctrica para calentar tejidos con propósitos clínicos surgió a finales del siglo XIX, fundamentado en la teoría del electromagnetismo de Maxwell. En esa misma época, d'Arsonval encontró que al hacer pasar una carga eléctrica de corriente alterna a través del cuerpo a frecuencias por encima de 10 kHz, no se presentaba ningún tipo de respuesta muscular o nerviosa. Poco después se fabricó el primer generador de RF gracias a la colaboración de William T. Bovie y Harvey Cushing, y con ello se dio paso al

desarrollo de una nueva técnica quirúrgica: la electrocirugía. En el transcurso del tiempo han aparecido diferentes modos basados en generación de calor por medio de energía eléctrica, las cuales, aunque difieren en algunos conceptos, comparten el mismo principio de funcionamiento: uso de corrientes de RF para calentamiento de tejidos. Entre éstas se incluyen la electrocoagulación, electrocirugía, electro fisioterapia, etc.

En el campo de la oncología, el tratamiento por medio del uso de terapias térmicas se ha practicado desde hace al menos un siglo. Existen reportes de la aplicación de este método desde principios del siglo XX, en los que se realizaban experimentos combinando corrientes de alta frecuencia en el rango de 0.5 a 3.0 MHz y radiación iónica para el tratamiento de cáncer en diferentes órganos. En el contexto de la ARF, donde se requiere dañar tumores sólidos que por lo general se encuentran en los órganos internos del cuerpo, el tratamiento se ha llevado a cabo gracias al desarrollo de dos tecnologías asociadas a la práctica clínica: 1) las imágenes de diagnóstico obtenidas por ultrasonido, tomografía computarizada y/o resonancia magnética, y, 2) la orientación y seguimiento durante el tratamiento por medio de imágenes y equipos de endoscopia específicos [26–29].

Entre los órganos que pueden ser tratados por medio de ARF se encuentran el pulmón, cerebro, hueso, mama, próstata, riñón, páncreas, glándulas suprarrenales e hígado, siendo este último el órgano más estudiado dentro del contexto de ARF.

1.2. Principios de funcionamiento

Como se mencionó anteriormente, el principio de calentamiento de tejidos en ARF se basa en la conversión de energía eléctrica en energía térmica mediante el uso de dispositivos especiales (aplicadores) los cuales pueden ser 1) monopolares, es decir basados en un electrodo de una sola punta activa que disipa la corriente a través del tejido hacia una almohadilla de conexión a tierra conocida como electrodo dispersivo, 2) bipolares, donde un conjunto de dos o más electrodos están ubicados a una distancia fija y donde la energía eléctrica circula entre ambos electrodos, y 3) múltiples, basados en un arreglo de varios electrodos donde los campos eléctricos generados favorecen una mayor penetrabilidad en los tejidos situados entre los diferentes electrodos (Figura 1.1). Durante el procedimiento monopolar, el electrodo se inserta en el tejido que requiere ser dañado, y la corriente de RF fluye desde el generador a través del electrodo ubicado dentro del tejido hacia el electrodo dispersivo, de tal manera que se forma un circuito eléctrico completo donde el

tejido biológico actúa como medio conductor. En el caso del procedimiento bipolar, no se requiere de electrodo dispersivo, sino que la corriente fluye a través de los dos electrodos activos insertados en el tejido y la lesión se produce de fuera hacia el interior del tumor, alrededor del par de electrodos activos (Figura 1.2).

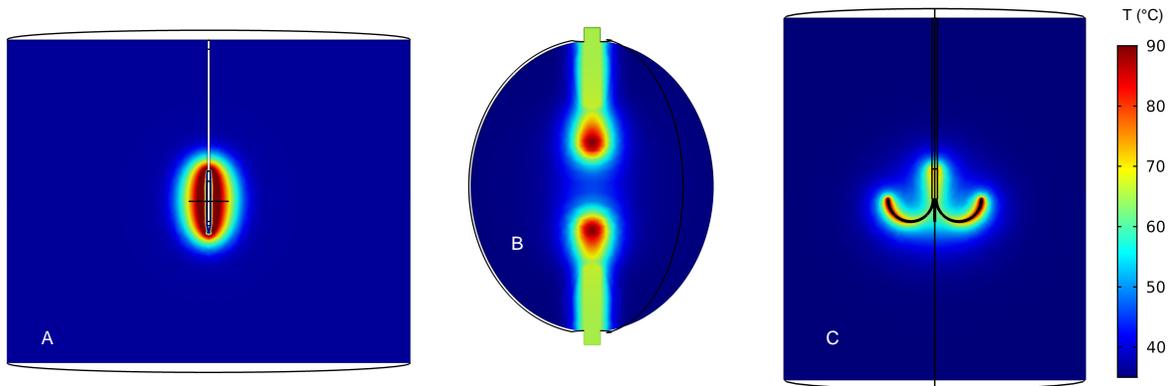


Figura 1.1. Tipos de ablación por RF, de izquierda a derecha: ARF monopolar con electrodo de refrigeración interna, ARF bipolar con un par de electrodos de refrigeración interna y ARF monopolar con electrodo expandible.

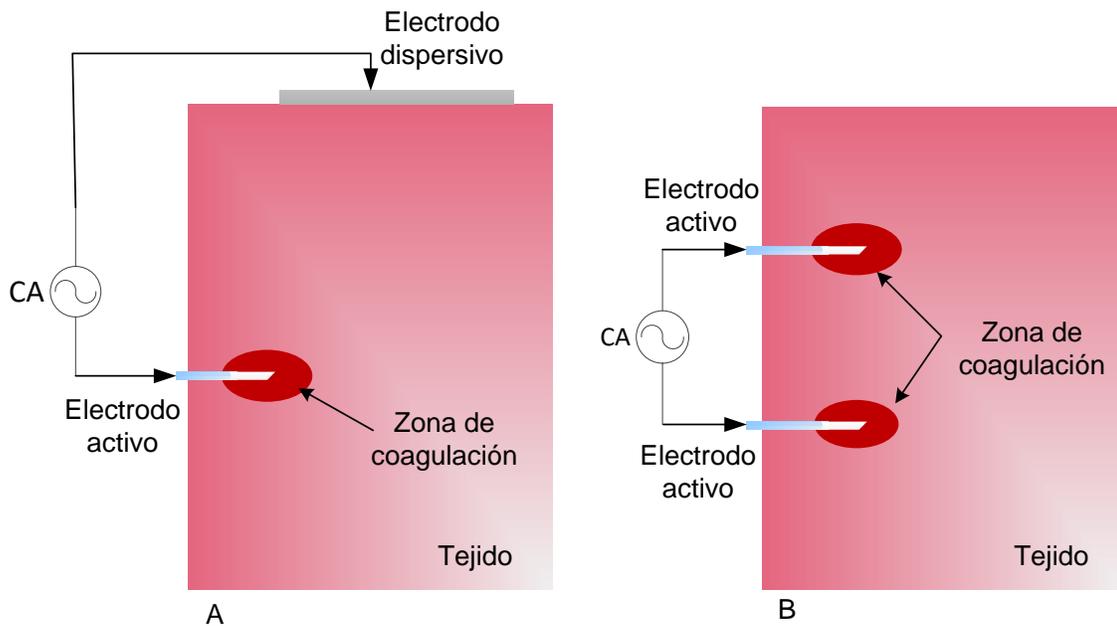


Figura 1.2. Configuración eléctrica de la ablación monopolar (A) y la ablación bipolar (B).

A medida que los iones en las células del tejido intentan seguir el cambio de dirección de la corriente alterna se produce una agitación iónica, lo que se traduce en generación de calor debido a la fricción molecular, conocido también como calentamiento resistivo o efecto Joule. Este calentamiento se concentra principalmente en el área que se encuentra más cerca del electrodo activo, debido a la pequeña área de contacto. Los cambios biológicos en los tejidos asociados a las terapias térmicas, entre ellas la ARF, involucran mecanismos de calentamiento muy complejos puesto que dependen de factores como la temperatura y el tiempo de exposición, además de otros factores específicos como la perfusión de la sangre, la densidad del tejido y la conductividad eléctrica del tejido. Al aumentar la temperatura del tejido ocurren cambios en su estructura, por ejemplo, en el caso de la hipertermia, donde la temperatura del tejido se mantiene alrededor de 45 °C durante un tiempo considerablemente largo (3 a 5 horas), ocurre una degeneración celular progresiva, pero puede ser reversible [30]. Entre el rango de temperatura de 50 °C a 55 °C, ocurre de manera instantánea la coagulación de las proteínas y su posterior muerte celular (entre los 55 °C a 90 °C) y, temperaturas alrededor de 90 °C a 100 °C causan la vaporización del agua que contienen los tejidos y, consecuentemente, su deshidratación y carbonización (temperatura por encima de 100 °C). Por lo tanto, el rango de temperatura entre 50 °C a 100 °C se considera adecuado para dañar un volumen de tejido mediante ARF [31, 32].

La zona de tejido afectada por el daño térmico se conoce como zona de coagulación o zona de ablación. Por lo general esta zona adquiere una forma esférica o elíptica dependiendo de la geometría del electrodo y para asegurar el daño completo en el tumor es necesario obtener un margen de 1 cm de espesor de ablación mayor al tamaño del tumor. Sin embargo, en el suministro de energía de RF, influyen varios factores entre los que se incluyen el tamaño y tipo del electrodo, la densidad de corriente y la conductividad del tejido que limitan el tamaño de la zona de coagulación.

1.3. Electrodo y generadores de RF

Debido a que la vaporización, deshidratación y carbonización del tejido provocan un brusco incremento de la impedancia eléctrica, el generador de corrientes de RF no es capaz de administrar más energía y entonces el volumen de daño puede estar limitado. Una manera de superar este inconveniente ha sido el desarrollo de electrodos de RF que permitan la obtención de una mayor zona de coagulación. Por ejemplo; el electrodo de refrigeración interna (Figura 1.3A), el cual es un electrodo hueco que se encuentra

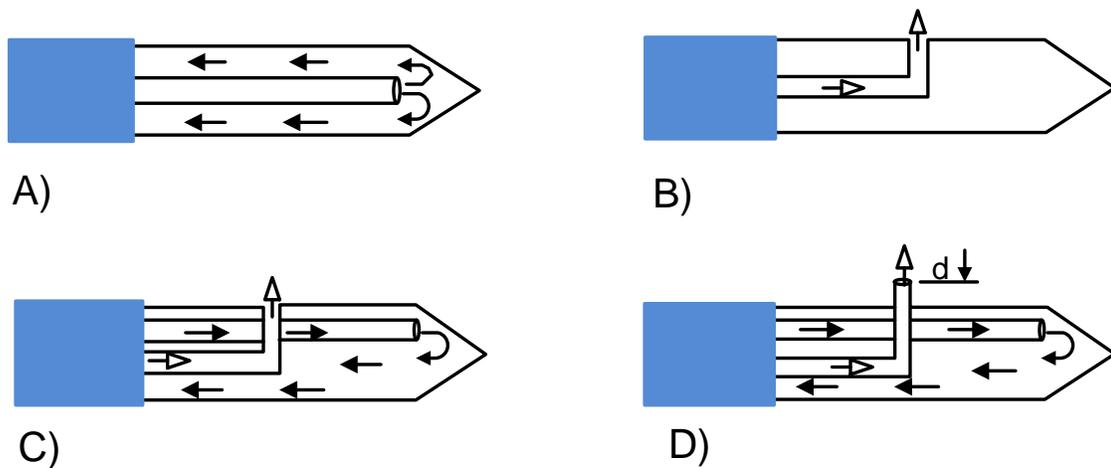


Figura 1.3. Electrodo de ARF con enfriamiento interno y/o perfusión salina dentro del tejido. A) electrodo de refrigeración interna, B) electrodo de perfusión, C) electrodo híbrido, D) electrodo híbrido con perfusión a una distancia d , de la superficie del electrodo. Tomado de Burdío *et al.* [5].

eléctricamente aislado y contiene un canal interno por el que se hace circular solución salina a través de un circuito cerrado. El fluido que circula a través del electrodo tiene una temperatura menor a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir un efecto enfriador y evitar la carbonización instantánea del tejido que se encuentra en contacto directo con el electrodo. El electrodo de perfusión o electrodo irrigado (Figura 1.3B), es un electrodo que tiene uno o más orificios en la superficie a través de los cuales se infunde al tejido una solución salina, generalmente con un caudal de $1\text{-}2\text{ ml/min}$. El incremento de la zona de ablación mediante este dispositivo se atribuye principalmente a dos factores: 1) la hidratación constante que proporciona el fluido sobre el tejido y 2) el incremento de la concentración de iones proporcionado por la solución salina que mejora la conductividad eléctrica del tejido. El aplicador híbrido, es una combinación de enfriamiento interno y perfusión de solución salina a través de las salidas de la superficie del electrodo (Figura 1.3C) o, a través de una distancia d de la superficie del electrodo (Figura 1.3D). Los electrodos múltiples, se basan en un arreglo de 2 o 3 electrodos separados a la misma distancia que se activan simultáneamente. La idea de este arreglo es obtener zonas de ablación más grandes que con un solo electrodo, debido a que existe mayor superficie de contacto con el tejido. Con relación al electrodo expandible, éste es un electrodo compuesto por un arreglo de 4 a 12 electrodos curvados que se despliegan desde la punta de una aguja hueca. La aguja se inserta dentro del tejido y, una vez posicionada, los electrodos se despliegan desde el hueco de la aguja para cubrir el tejido a dañar. Finalmente, el electrodo bipolar consiste en dos electrodos paralelos por

los que fluye la energía para dañar el tejido que se encuentra ente ellos.

En la Figura 1.4, se presentan diferentes tipos de electrodos comerciales que se utilizan en la práctica clínica.

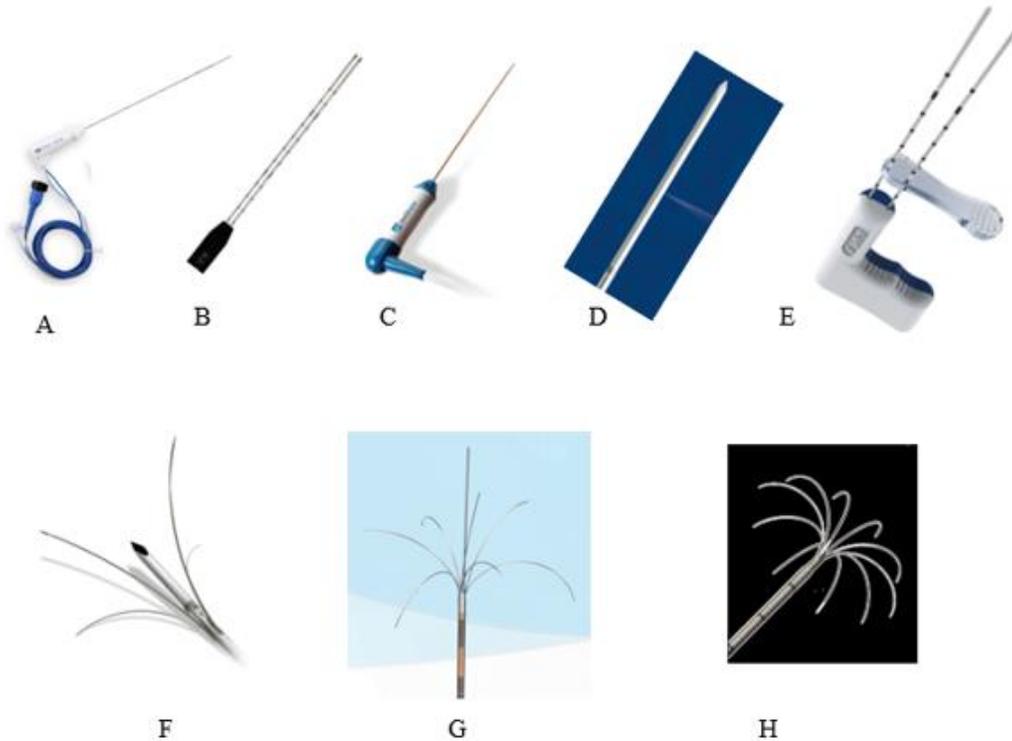


Figura 1.4. Ejemplos de electrodos comerciales. A) RF Cool-tip (Medtronic), B) RF Big-tip cluster (RF Medical), C) UniBlate (AngioDynamics), D) Jet-tip (RF Medical), E) Duo Bipolar Electrode (RF Medical), F) StarBrust SDE (AngioDynamics), G) StarBrust XL (AngioDynamics), H) Leveen (Boston Scientific).

Comercialmente se destacan tres modelos de generadores de corriente alterna para ARF (Figura 1.5). El primero es el generador de RF modelo 1500X RF (AngioDynamics, Latham, NY, USA), el cual provee una potencia máxima de 250 W a 450 kHz. Su algoritmo de ablación está basado en el control de temperatura, la cual se monitorea por medio de sensores que se encuentran en la punta de los electrodos. La ablación se considera como adecuada al obtener una lectura de temperatura de los electrodos mayor a 50 °C después de un minuto de haber completado el ciclo de ablación. El segundo modelo es el generador RF 3000 (Boston Scientific, Natick, MA, USA), el cual proporciona una potencia máxima



Figura 1.5. Ejemplos de generadores de RF comerciales. A) 1500X RF (AngioDynamics), B) RF 3000 (Boston Scientific) y C) RFG (Cosman Medical Inc.).

de salida de 200 W a 480 kHz, con un algoritmo de ablación basado en el control de la impedancia del tejido, ya que la ablación se considera terminada cuando la impedancia se ha incrementado lo suficiente como para impedir la salida de potencia del generador. Finalmente, el generador RFG (Cosman Medical Inc, Burlington, MA, USA), proporciona una potencia máxima de salida de 200 W en modo automático y 90 W en modo manual. Su algoritmo de ablación se basa en el control de impedancia del tejido. Si la impedancia aumenta, el sistema interrumpe automáticamente el suministro de energía durante un tiempo predeterminado e inicia de nuevo con el 50 % de la potencia requerida previo al roll-off, y así sucesivamente hasta alcanzar el tiempo de ablación.

1.4. Tamaño y geometría de las lesiones

En ablación de tumores con RF es importante conocer el tamaño de la zona de ablación que se obtiene durante cada tratamiento, ya que éste debe ser lo suficientemente grande para abarcar el tumor y un margen de seguridad entre 0.5 y 1 cm. En este contexto, los estudios experimentales se han enfocado en analizar la influencia de parámetros como el tiempo de exposición, el tipo de electrodo y, en algunos casos, la potencia administrada para lograr un tamaño de lesión adecuado. El tamaño de la zona de ablación, está determinado por los diámetros. En la Tabla 1.1, se presentan algunos reportes de estudios experimentales encontrados en la literatura en los que, se analiza el tipo de electrodo, el tiempo de ablación, el tipo y volumen de solución infundida y el tamaño de la zona de coagulación, determinado por la longitud de los diámetros axial y transversal, tomando en cuenta que un mayor diámetro transversal proporciona mayor volumen de lesión.

Tabla 1.1. Comparación de las zonas de coagulación de acuerdo con el tipo de electrodo y tipo de fluido.

| Tipo de electrodo | Tiempo de ablación (min) | Longitud de punta activa (cm) | Infusión/tasa (%) / (ml/min) | Diámetro axial (cm) | Diámetro transversal (cm) | Volumen de lesión (cm ³) | Ref. |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|------|
| Bipolar | SD | 2 | Salina (0.9) / 1 ⁱⁱⁱ | 1.9 ± 0.3 | 1.4 ± 0.3 | 2.1 ± 0.76 | [6] |
| Bipolar | SD | 2 | Ethanol (0.95) / 1 ⁱⁱⁱ | 2.5 ± 0.1 | 1.7 ± 0.2 | 6.38 ± 1.93 | [6] |
| Expandible | 7 | 2 | Salina/1 | SD | SD | 29.3 ± 3.3 | [11] |
| Expandible | 7 | 2 | Glucosa (5)/1 | SD | SD | 21.4 ± 2.2 | [11] |
| Expandible | 7 | 2 | Glucosa (50)/SD | SD | SD | 16.5 ± 0.99 | [11] |
| Cool-tip | 15 | 2 | Salina (38.5)/2 ⁱⁱⁱ | 4.24 | 3.55 | SD | [12] |
| Cool-tip | 15 | 2 | HCl (10)/2 ⁱⁱⁱ | 5.5 | 5.28 | SD | [12] |
| Irrigado | 7 | 2 | Salina (0.9) / 1 - 1.2 | 5.07 ± 0.5 | 5.28 ± 0.7 | 73.48 ± 26.75 | [33] |
| Cool-tip | 12 | 2 | ⁱ | 2.62 ± 0.32 | 3.01 ± 0.32 | 11.08 ± 3.39 | [33] |
| Híbrido | 12 | 3 | Salina/6 ⁱⁱ | 2.46 ± 0.61 | 2.33 ± 0.96 | 19.4 ± 11.38 | [34] |
| Irrigado | SD | 2.5 | Salina/8 | 7.2±1.5 | 4.6±0.7 | 39.26±1.7 | [35] |

SD: Sin Datos

ⁱ: Sin perfusión

ⁱⁱ: Tasa de perfusión a 6 ml/h

ⁱⁱⁱ: Perfusión previa a la ARF

1.5. Uso de nanopartículas en terapias para el cáncer

Las NPs se definen como cualquier partícula de material natural o sintético cuyas dimensiones se encuentran en el rango de 1 a 100 nm, y están presentes sólo como un agregado o aglomerado. Debido a su tamaño, las NPs poseen propiedades físicas y químicas muy diferentes a las de los mismos materiales a la escala convencional y puesto que sus propiedades dependen de la forma, tamaño y estructura interna, éstas, no son compartidas con otras partículas de la misma composición química.

El rápido desarrollo de la ciencia de los materiales a escala nanométrica en los últimos años ha brindado una gran cantidad de información sobre el rendimiento y propiedades físicas de los materiales, de tal manera que éstos pueden ser considerados para aplicaciones médicas, principalmente tratamiento y diagnóstico.

Desde el punto de vista oncológico, la nanotecnología ha impulsado el desarrollo de diferentes tratamientos en los que se destacan tres métodos nanotecnológicos. El primero de ellos consiste en adherir material genético junto con fármacos a la capa superficial de las NPs [36–43], de tal manera que, éstas al ser guiadas a través de un campo magnético externo [20] o por reconocimiento biológico [44], se adhieran a las células tumorales y liberen los fármacos sobre ellas. La segunda aplicación es utilizar nanopartículas magnéticas como elemento de contraste para resaltar un área de interés cuando se usan técnicas de diagnóstico por resonancia magnética [45]. Y el tercer método consiste en usar NPs como agentes capaces de mejorar la transmisión de energía en los

tratamientos de ablación térmica [22, 24].

La idea de utilizar NPs para el tratamiento contra el cáncer inició en 1957, cuando Gilchrist *et al.* [46] propusieron tratar tumores con óxido de hierro. Este equipo se dedicó a la tarea de calentar muestras de tejidos de nódulos linfáticos usando nanopartículas de magnetita y un campo alterno de 1.2 MHz. A partir de este trabajo surgieron otros enfocados en la investigación sobre el uso y aplicación de NPs tanto para detección como diagnóstico de tumores cancerosos. La primera generación de terapias basada en la tecnología de nanopartículas aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos en Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) consistió en sistemas de nanopartículas basados en lípidos, tales como lípidos y micelas [36]. Sin embargo, en la actualidad, se ha puesto más atención al desarrollo de sistemas basados en nanopartículas inorgánicas como nanopartículas de oro (AuNPs) [44, 47–52], nanopartículas de plata (AgNPs) [53–55] y nanopartículas magnéticas [56], [57] tanto para el transporte de fármacos como para terapias de ablación térmica.

Estudios recientes demostraron que las AuNPs tienen la capacidad de absorber el campo eléctrico de RF y generar calor. Durante los tratamientos de hipertemia se ha comprobado que las NPs introducidas y adheridas a las células cancerosas concentran el calor directamente sobre éstas de tal manera que las células cancerosas pueden ser eliminadas directamente, minimizando el daño que se pueda producir en las células sanas colindantes. En el estudio realizado por Moran *et al.* [58], se evaluó la capacidad de absorción de RF de las AuNPs midiendo la temperatura de una suspensión de AuNPs expuesta a RF (13.56 MHz, 600 W, 2 min). Ellos reportaron que la temperatura de la suspensión de AuNPs (1.4 ppm) aumentó rápidamente ($\Delta T \sim 35$ °C) en comparación con el agua que mostró un aumento ligero ($\Delta T \sim 5$ °C) bajo las mismas condiciones.

Los principios de generación de calor a través de las AuNPs son objeto de controversia. Hasta ahora se tienen reportes sobre tres mecanismos que participan en el calentamiento de las AuNPs por RF, entre los que se incluyen el calentamiento por efecto Joule [59], el calentamiento magnético [60] y el calentamiento electroforético [22]. Varios estudios demostraron que tal potencial de generación de calor obviamente podría mejorarse para NPs de oro más pequeñas. De hecho, el estudio reportado por Corr *et al.* [61] indica que las AuNPs con diámetros menores a 10 nm pueden ser calentadas de una forma más eficiente bajo excitación de RF.

Actualmente, diferentes estudios han explorado la potencial aplicación de AuNPs para desarrollar una nueva terapia para el cáncer asistido por RF. En un primer intento Cardinal *et al.* [19] depositó AuNPs de 13 nm de diámetro sobre células de carcinoma hepático (HepG2) y posteriormente fueron excitados por un campo de RF. En sus resultados observaron 80 % de muerte celular después de 7 minutos de exposición a RF, en comparación con 10 % que obtuvieron sin el uso de la AuNPs. Por su parte, Peer *et al.* [36], probaron depositar NPs magnéticas de 20-100 nm, sobre células de ganglio linfático. Reportando en sus resultados la eliminación de metástasis después de haber aplicado un campo magnético durante 30 min. Más adelante, Cherukuri *et al.* [20], depositaron AuNPs de 5 nm de diámetro sobre células de carcinoma hepático (Hep3B) y pancreático (Panc-I) y después fueron sometidas a un campo electromagnético durante 5 minutos, observando baja toxicidad y muerte celular de 99.8 % en las células hepáticas y de 96.5 % en las células de páncreas. En un estudio posterior, Glazer *et al.* [62] probaron la combinación de AuNPs de 20 nm de diámetro) con Cetuximab (medicamento utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer) y un campo de RF (13.56 MHz, 200 W, 5 min) en un carcinoma de páncreas. En su estudio resaltan los beneficios del uso de las AuNPs al reportar un 54 % de muerte celular. Por otro lado, Raouf *et al.* [63], trabajaron con una población de ratones portadores de tumores a los que inyectaron cetuximab-AuNPs (10 mg/kg) y posteriormente fueron sometidos a un campo de RF durante 6 semanas. En su investigación, observaron que se inhibía el crecimiento del tumor en los ratones que recibieron esta sustancia mientras que la exposición sólo a RF no mostró ningún efecto inhibitor sobre el crecimiento del tumor. Además, a pesar de que todo el cuerpo era sometido a la inyección y al campo de RF, los tejidos normales no presentaban evidencia de lesión.

En el contexto del uso de NPs durante el tratamiento de ARF se ha observado que éste favorece un incremento en el tamaño de la zona de coagulación y un mejor control en el incremento de temperatura. Ejemplo de ello es el estudio *in vitro* realizado por Wu *et al.* [64], en el que se inyectaron nanofluidos magnéticos a través del canal del electrodo durante un proceso de ARF. En su investigación, ellos reportaron un mejor control en el incremento de temperatura en comparación con el estudio de control en que se usó solución salina.

El tamaño de la NP también es un punto importante que se debe tomar en cuenta. Por ejemplo, Moran *et al.* [58], mostraron que AuNPs con un diámetro menor a 50 nm tiene el doble de capacidad de calentamiento que AuNPs con diámetro mayor.

En este capítulo se describieron las generalidades del tratamiento de ARF, tales como la definición, evolución de terapias ablativas basadas en RF, principios de funcionamiento, electrodos y generadores comerciales. Y se abordó el tema de la inclusión de nanopartículas en el tratamientos médicos, específicamente en ARF, que será aplicado en capítulos más adelante.

MODELADO MATEMÁTICO EN EL PROCESO DE ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA

Los modelos matemáticos adquieren un papel importante al momento de querer realizar una predicción del resultado de la ARF, ya que aportan información de manera inmediata, eficaz y económica para predecir parámetros como el tamaño de la zona de ablación o la distribución de la temperatura dentro del tejido de interés durante o después de la ablación. También, pueden ser aplicados para desarrollar nuevos protocolos de ablación que permitan mejorar la técnica. Por ejemplo, han sido usados para analizar la geometría o posición del electrodo o para contrastar diferentes niveles de potencia en distintos tamaños de tumor, permitiendo evaluar diferentes parámetros sin requerir tejido vivo cada vez que sea necesario analizar diferentes condiciones. Por lo tanto, es importante que se estos modelos se acerquen a la realidad en la medida de lo posible.

La forma usual de plantear un modelo matemático para ARF es mediante la formulación de ecuaciones que permiten modelar los fenómenos físicos y las características del tejido. En los estudios incluidos en la literatura, se encuentran modelos en una dimensión [65], dos dimensiones axisimétricos [66–74], y tres dimensiones [75]. Se han reportado cálculos realizados analíticamente [65, 76–78] o numéricamente aplicando el método de elemento finito [66, 67, 71–76, 79–84] o el método de diferencias finitas [85–87], usando paquetes computacionales como Comsol Multiphysics, ABAQUS, ANSYS o Matlab.

La ARF representa un problema eléctrico-térmico acoplado, por lo tanto, la solución involucra determinar tanto el campo eléctrico como la distribución de temperatura sobre el volumen de un dominio dado (en este caso el tejido).

Considerando las dificultades que se reportan en la literatura para lograr la ablación completa de tumores grandes (especialmente en el hígado) por medio de un tratamiento de ARF, el uso de modelos matemáticos puede ayudar a identificar qué tumores tienen mayor probabilidad de éxito, o en su defecto, predecir el grado de ablación que se puede lograr con una sola aplicación de RF, lo que permite ayudar al diseño de protocolos más consistentes. Puesto que el beneficio terapéutico de la ARF cada vez se demuestra sobre una amplia gama de tipos de tumores y tejidos, es fundamental una buena caracterización y comprensión de las características del tumor y del tejido para perfeccionar el suministro de energía de RF y mejorar la predictibilidad general de la ARF. Las diferentes influencias de las características del tumor y del tejido circundante en los patrones de calentamiento de RF y la capacidad de lograr la ablación completa de tumor con o sin un margen de ablación subraya la necesidad de utilizar un modelo matemático que permita caracterizar con precisión los patrones de calentamiento de RF.

2.1. Distribución de temperatura

Para el cálculo de la distribución de la temperatura, la mayoría de los modelos matemáticos en los que se fundamenta el análisis de la transferencia de calor en ARF toman como referencia la ecuación de bio-conducción de calor propuesta en 1948 por Harry H. Pennes [88]. La ecuación propuesta incluye un término que representa la transferencia de calor por conducción a través del tejido, uno para representar la generación de calor metabólico, uno más que representa la fuente de calor electromagnético y, un término que considera los efectos del flujo sanguíneo sobre la temperatura del tejido.

Por lo tanto, la transferencia de calor a través del tejido biológico expresada por la ecuación de bio-conducción de calor de Pennes está definida como:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_m - Q_p + Q_{RF} \quad (2.1)$$

donde ρ es la densidad (kg/m^3), c es el calor específico ($\text{J}/\text{kg} \cdot \text{K}$), k es la conductividad térmica ($\text{W}/\text{m} \cdot \text{K}$), t es el tiempo (s), T es la temperatura del tejido ($^{\circ}\text{C}$), Q_m es la fuente de calor metabólico (W/m^3), $Q_p = \rho_b c_b \omega_b (T - T_b)$ es la pérdida de calor debido a la perfusión de la sangre (W/m^3), los términos ρ_b , c_b , ω_b y T_b son la densidad, el calor específico, la perfusión arterial (s^{-1}) y la temperatura de la sangre respectivamente, y Q_{RF} representa la fuente de calor electromagnético (W/m^3). En ARF, la generación de calor por corrientes eléctricas es por varios órdenes de magnitud mayor al calor debido al

metabolismo ($Q_{RF} \cong (10^8) \text{ W/m}^3$ vs $Q_m \cong (10^3) \text{ W/m}^3$), por lo que éste último puede ser despreciado.

2.2. Distribución del campo eléctrico

Para el cálculo de la distribución de potencial eléctrico, las ecuaciones de Maxwell son la base teórica del campo electromagnético y se usan para determinar los campos variables (eléctricos y magnéticos) dentro del dominio de interés. En el caso de análisis de ARF, el calor generado debido a la energía de RF se define como:

$$Q_{RF} = \vec{J} \cdot \vec{E} = \sigma |\vec{E}|^2 = \sigma |-\nabla V|^2 \quad (2.2)$$

donde \vec{J} es el vector de densidad de corriente (A/m^2), $\vec{E} = -\nabla V$ es el vector de campo eléctrico (V/m), σ es la conductividad eléctrica (S/m) y V es el voltaje (V). A la frecuencia en la que se trabaja la ARF, el campo electromagnético es casi estático y puede aproximarse a un valor de voltaje de corriente continua del mismo valor que el valor eficaz (RMS) de la magnitud eléctrica alterna, lo que significa que la aproximación cuasi estática es válida. Usando esta formulación, la distribución de voltaje eléctrico se puede calcular por medio de la ecuación de Laplace:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = 0 \quad (2.3)$$

2.2.1. Condiciones de frontera

Para calcular la distribución de temperatura en el modelo es necesario aplicar condiciones de frontera sobre la parte activa del electrodo, en la interfase entre el electrodo y el tejido y en las superficies externas del modelo. Estas condiciones pueden incluir: temperatura fija en la parte activa del electrodo ($T = T_o$) y en los límites exteriores del modelo ($T = T_b$), aislamiento térmico ($-n \cdot (k \nabla T) = 0$) en la superficie no activa del electrodo y en el eje de simetría del modelo axisimétrico. Donde n (m) es el vector normal a la superficie del electrodo, T_o es temperatura de la superficie del electrodo y T_b es la temperatura corporal.

De la misma manera que en el cálculo de la distribución de temperatura, para determinar el potencial eléctrico es necesario agregar condiciones de frontera. Generalmente se aplican sobre la superficie activa del electrodo que está en contacto con el tejido y también sobre las superficies exteriores del modelo. Entre las condiciones se incluye conexión a tierra

en los límites exteriores del modelo ($V = 0$ V), aislamiento eléctrico en el eje de simetría y en la superficie no activa del electrodo ($n \cdot J = 0$) y potencial eléctrico constante en la punta activa del electrodo que se encuentra en contacto con el tejido ($V = V_o$) donde V_o (V) es un voltaje constante.

2.3. Daño térmico

La exposición de células o tejidos biológicos a temperaturas más altas que su temperatura fisiológica durante periodos de tiempo prolongados puede provocar daño térmico. Este daño, se traduce en cambios en la estructura y función del tejido entre los que se incluyen: cese del flujo sanguíneo, desnaturalización de las proteínas, coagulación y necrosis.

La mayoría de los estudios enfocados en el análisis de ARF calculan la cantidad de daño térmico utilizando el modelo de Arrhenius. Este modelo describe la constante de velocidad de una reacción química con respecto a la temperatura a la que se lleva a cabo dicha reacción. La ecuación de Arrhenius fue aplicada inicialmente para describir la conversión de sustancias biológicas a temperaturas dependientes del tiempo desde un estado nativo a un estado térmicamente dañado a una velocidad constante y está definida como:

$$\frac{\partial \Omega}{\partial t} = A \exp\left(-\frac{\Delta E}{R \cdot T(t)}\right) \quad (2.4)$$

donde $\Omega(t)$ es el daño térmico acumulado dependiente del tiempo, A (1/s) es un factor de frecuencia (una medida de la frecuencia de colisión molecular), ΔE (J/mol) es la energía de activación requerida para la desnaturalización de las moléculas del tejido (los coeficientes A y ΔE se evalúan para cada tipo de tejido a partir de datos experimentales), R (J/mol K) es la constante universal de los gases ideales ($R = 8.314$ J/mol K) y $T(t)$ es la temperatura absoluta dependiente del tiempo. Integrando la ecuación de Arrhenius sobre un periodo de tiempo determinado, es posible calcular el daño térmico resultante:

$$\Omega(T, t) = A \int_0^t \exp\left(-\frac{\Delta E}{R \cdot T(\tau)}\right) d\tau \quad (2.5)$$

Algunos otros modelos teóricos en ARF han utilizado la isoterma de 50°C [79] y 60°C [86, 87], como método para determinar el daño térmico. Y otros modelos más complejos que consideran la probable recuperación celular después de la ablación [8, 76, 89].

2.4. Propiedades de lo tejidos

En el modelado de ARF es importante tomar en cuenta las características propias del tejido de estudio. Aunque en la mayoría los estudios se centran en mismo tipo de tejido (hepático), existen reportes de análisis de ARF sobre algunos otros como pulmón, seno y riñón [70–72, 85], ablación cardiaca [80], [84], esófago [74] y estructura ósea [68]. Entre las características más importantes dentro del análisis de transferencia de calor durante la ARF, se hace énfasis en tres propiedades físicas: la conductividad térmica (k), la conductividad eléctrica (σ) y la perfusión de la sangre (ω) debido al impacto que estas propiedades ejercen sobre la geometría y el tamaño de la lesión.

En los modelos que se encuentran en la literatura, hay dos maneras de introducir los parámetros σ , k y ω . La primera es usando valores constantes tomados de la literatura y la segunda usando funciones matemáticas que indican la dependencia de estos parámetros de la temperatura o del grado de tejido dañado (en el caso de la perfusión sanguínea).

2.4.1. Conductividad eléctrica (σ)

La vaporización del agua es uno de los principales efectos asociados a la ARF, la temperatura en la zona próxima al electrodo de RF alcanza rápidamente los 100°C y el agua de las células del tejido se evapora [90]. Como consecuencia, la conductividad eléctrica que depende en gran medida del contenido de agua del tejido, cae rápidamente, lo que conduce a un aumento instantáneo de la resistencia del tejido, de manera que el generador eléctrico no puede aportar más potencia y, por lo tanto, no puede calentar más. El efecto de vaporización sobre la conductividad eléctrica del tejido, generalmente es representado mediante la dependencia de σ en función de la temperatura [66–72, 75, 76, 81, 91–94]. Esta dependencia se modela por medio de una función por trozos (como se muestra en la Figura 2.1 [95]). La función indica un crecimiento exponencial de σ entre 1.5% a 2.0%/°C hasta llegar a 100 °C, posteriormente presenta una caída bastante abrupta entre 100 °C y 101°C y por encima de 101°C se mantiene constante.

2.4.2. Conductividad térmica (k)

Aunque, los cambios en k con la temperatura no son tan marcados como en el caso de σ , algunos modelos consideran una dependencia lineal usando una función continua para simular el fenómeno de vaporización (Figura 2.1) [66, 67, 70–72, 75, 80, 83, 84, 96]. Sin embargo, es posible ignorar esta dependencia y tomar valores constantes de k , ya que los

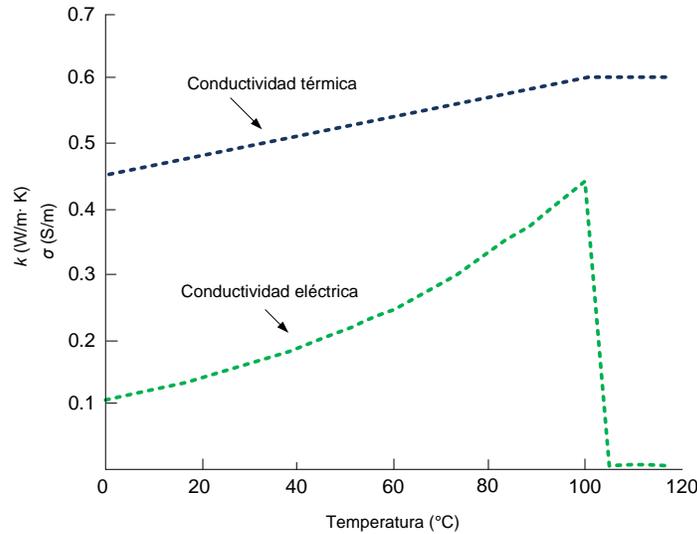


Figura 2.1. Cambios en la conductividad térmica y eléctrica del tejido con la temperatura [95].

resultados que se obtienen entre usar valores constantes de k y funciones dependientes de k en función de la temperatura, tal como lo menciona [97], son similares.

2.4.3. Perfusión de la sangre (ω)

El modelo de bio conducción de calor de Pennes toma en cuenta la perfusión del tejido microvascular en ausencia de vasos sanguíneos grandes. Algunos estudios se han centrado en el modelado de la perfusión sanguínea mediante el uso de datos de vasculatura más realistas [8, 66, 69–72, 75, 89, 94, 96]. A medida que se calienta el tejido, la tasa de perfusión sanguínea aumenta y luego disminuye debido al daño que se presenta en la vasculatura. En una determinada etapa, la perfusión sanguínea se detiene por completo debido a una falla en la vasculatura [98]. Este fenómeno se puede tomar en cuenta al evaluar el grado de daño térmico y está dado por:

$$\omega(T, t) = \omega_0 \cdot e^{-\Omega(T, t)} \quad (2.6)$$

donde ω_0 es el coeficiente de perfusión sanguínea a temperatura corporal.

En este capítulo se describieron los fundamentos teóricos en los que se basa la solución de modelos matemáticos del tratamiento de ARF, y que serán aplicados en los siguientes capítulos.

ANÁLISIS DEL PROCESO DE ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA SOBRE UN MODELO CON DOS COMPARTIMENTOS

Este capítulo se enfoca en explorar las variaciones en distribución de temperatura y tamaño de la zona de coagulación, calculadas en un modelo de ablación por radiofrecuencia (ARF) con dos compartimentos, en el que simultáneamente se incluyen cambios reversibles en la conductividad eléctrica (σ) del tejido debido a la temperatura y cambios irreversibles debido a la coagulación térmica. Los modelos de dos compartimentos (tumor y tejido sano), fueron caonstruidos y simulados. Los cambios reversibles de σ se modelaron mediante una función de pasos caracterizada por incrementos de 1.5 %/°C por encima de los 100 °C y un valor 100 veces menor desde 100 °C en adelante. Los cambios irreversibles de σ se modelaron usando un modelo de Arrhenius. Se asumió que tanto el tumor como el tejido sano tienen diferentes valores de σ (tal como lo sugieren los datos experimentales en la literatura consultada) y tiende a un valor común en la medida que el daño térmico avanza (tejido necrosado). Se modeló un protocolo de impedancia constante basado en pulsos de voltaje de 90 V y tres diámetros de tumor (2, 3 y 4 cm). Las simulaciones computacionales mostraron que las diferencias entre ambos modelos únicamente fueron de 0.1 y 0.2 cm para los diámetros axial y transversal, respectivamente, y, de manera similar, esta pequeña diferencia se vió reflejada en la distribución de temperatura calculada en ambos modelos. En vista a los datos experimentales de conductividad eléctrica durante el calentamiento en tumores y tejido sano disponibles, los resultados obtenidos sugieren que los cambios irreversibles en la conductividad eléctrica no presentan impacto significativo sobre el tamaño de la zona de coagulación en modelos de ARF de dos compartimentos.

3.1. Introducción

El modelado por computadora se ha utilizado ampliamente para estudiar las distribuciones de temperatura en la ablación de tumores por RF. Hasta ahora, este método consistía en resolver el problema eléctrico-térmico acoplado utilizando un modelo matemático basado en la ecuación de Laplace, para resolver el problema eléctrico y la ecuación de Pennes para el problema térmico. Los primeros modelos numéricos modelaban un tratamiento de ARF en tejido no tumoral, es decir, se suponía que el subdominio de tejido era homogéneo y estaba constituido por un *único compartimento* [93, 99, 100]. El modelado matemático fue utilizado más tarde para explorar las distribuciones de temperatura en tumores con propiedades de tejido, para lo cual se propusieron modelos de dos compartimentos: un compartimento (o subdominio) que representa el tumor y el otro, el tejido sano. Algunos modelos de doble compartimento consideraron un tumor con forma cilíndrica [91, 101], mientras que otros asumieron una forma esférica [102–104] o una configuración de dos capas [66]. En cuanto al aplicador de RF, algunos estudios consideraron un aplicador de múltiples puntas, mientras que otros modelaron un aplicador de RF de una sola aguja como el modelo Cool-tip [67, 79, 85].

La razón por la que se usaron modelos de dos compartimentos fue la evidencia experimental que encontró que la conductividad eléctrica (σ) del tumor a frecuencias RF es más alta que la del tejido sano. Por ejemplo, Haemmerich *et al.* [100] midieron σ a 1 MHz en tejidos in vivo y reportaron valores promedio de 0.461 S/m para tejido sano y 0.523 S/m para tejido tumoral. Prakash *et al.* [105] reportaron valores promedio de 0.271 S/m para tejido ex vivo y 0.471 S/m para tejido tumoral (a 1 MHz). Haemmerich *et al.* [106] reportaron valores promedio de 0.26 S/m para tejido de hígado sano y 0.504 S/m para tejido tumoral (a 460 kHz) y Laufer *et al.* [107] reportaron valores promedio de 0.15 S/m para tejido sano y 0.25 S/m para tejido tumoral (a 400 kHz). Por lo tanto, estos datos sugieren que la potencia de RF podría depositarse preferentemente en el tumor. De hecho, las simulaciones realizadas con modelos de dos compartimentos muestran una destrucción tumoral más eficaz (en términos de temperatura alcanzada y volumen de la zona de coagulación) que las realizadas con modelos homogéneos (de un solo compartimento) [67, 85].

Los modelos de dos compartimentos propuestos hasta la fecha han considerado un cambio de σ exclusivamente dependiente de la temperatura, basado en un aumento de conductividad hasta los 100°C (p. ej. +1.5%/°C) y después, una caída de varios órdenes

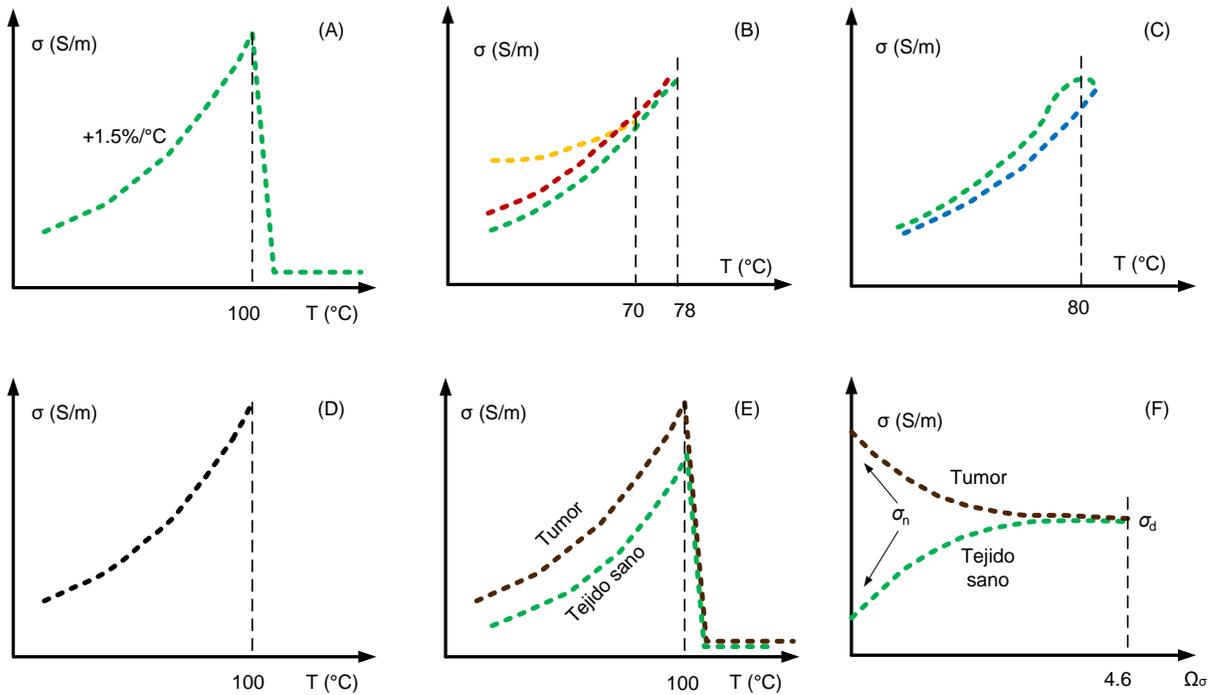


Figura 3.1. Descripción general de la relación propuesta entre la conductividad eléctrica (σ) y la temperatura (T), (A-D, los detalles se describen en el documento). (E y F) Corresponden al estudio de modelado que busca comparar los resultados obtenidos considerando cambios irreversibles vs cambios reversibles, es decir, los valores de σ del tumor y del tejido sano se vuelven más similares a medida que la ablación progresa desde σ_{nativo} (sin calentar) hasta $\sigma_{\text{desnaturalizado}}$ (totalmente calentado).

de magnitud para imitar la pérdida de agua asociada a la vaporización a los 100°C (Figura 3.1A) [91,101–103]. Por lo tanto, estos modelos no consideraron los cambios irreversibles de σ debido al daño térmico acumulado, que se ha reportado para tejidos no tumorales (tejidos sanos) sometidos a calentamiento hipertérmico [92,108–110]. Por ejemplo, Pop *et al.* [108] caracterizaron el cambio de σ en un tejido *ex vivo* de riñón a 460 kHz durante y después del calentamiento a temperatura constante (con valores de temperatura entre 48 y 78°C) y separaron los cambios en σ debido al efecto reversible de temperatura (con una tasa de $+1.62\%/^{\circ}\text{C}$) del efecto estructural permanente que se modeló con un modelo de Arrhenius. Observando que para las muestras calentadas entre 64.3 y 71.2°C , σ disminuyó durante el periodo de enfriamiento a un valor mayor que para el tejido *nativo* (tal como se sugiere en la línea naranja de la Figura 3.1B). En este contexto, el adjetivo *nativo* se refiere al tejido que no ha sufrido calentamiento, en contraparte, el tejido *desnaturalizado* es el tejido que ha sido sometido a calentamiento. En el mismo trabajo [108], también informaron un comportamiento “inusual” para las muestras calentadas a 78.5°C , en el que σ disminuía durante el periodo de enfriamiento a un valor inferior al observado para el calentamiento a

71.2°C (como lo sugiere la línea roja en la Figura 3.1B). Este comportamiento se asoció con la desecación del tejido ya que las mediciones se realizaron a calentamiento lento durante varios minutos.

Zurbuchen *et al.* [92] midieron σ a 470 kHz en muestras de hígado *ex vivo* e *in vivo* sometidas a calentamiento y observaron una meseta alrededor de 80°C (línea verde de la Figura 3.1C) y un retroceso al valor inicial de σ después del enfriamiento (como lo sugiere la línea azul de la Figura 3.1C). Este comportamiento lo atribuyeron a que el tejido calentado lentamente posiblemente se desecaba de forma gradual. Macchi *et al.* [109] midieron σ a 480 kHz en muestras de hígado *ex vivo* y compararon los cambios de σ en función de la temperatura a velocidades de calentamiento rápido y lento. Ellos observaron que en el caso de calentamiento rápido, el comportamiento de meseta desaparecía y σ subía gradualmente a 100°C (temperatura máxima utilizada en sus experimentos), volviendo casi al punto de partida de la Figura 3.1A (Figura 3.1D). Curiosamente, ellos no observaron grandes diferencias en cuanto al volumen de la zona de coagulación, aunque es importante tener en cuenta que sólo simularon hasta el momento en que ocurrió el primer roll-off (aumento brusco de la impedancia por encima de los 300 Ω). En el estudio de Macchi *et al.*, no se midieron valores de σ post-calentamiento, es decir, durante el enfriamiento. Estos resultados fueron confirmados por Deas Yero *et al.* [110], quienes midieron σ a 500 kHz en muestras *ex vivo* sometidas a lento y rápido calentamiento.

Si los estudios en cambios de σ con cambios de temperatura, no son abundantes, hay menos datos en cuanto a lo que ocurre en el tumor. Hasta donde se tiene conocimiento, sólo Haemmerich *et al.* [106] reportaron valores de σ a 500 kHz en un tejido de tumor antes y después de la ablación. Aunque estos valores fueron tomados de un sólo paciente, es destacable que mientras que σ del tejido sano fue considerablemente menor que en el tumor antes de la ablación (de acuerdo con otros estudios) [99, 105, 106], la diferencia de σ entre el tumor y el tejido sano se redujo considerablemente después de la ablación. Aunque este hallazgo pueda ser irrelevante, desde un punto de vista físico es razonable pensar que la diferencia en los valores de σ del tejido sano y del tumor podría ser más pequeña después de la ablación porque los dos tipos de tejido tienden a un estado fisiológico similar que es el tejido necrosado por el calor inducido. Si esto fuese cierto, la ventaja del tumor sobre el tejido sano, que lo rodea en términos de mejor conducción eléctrica no se mantendría durante varios minutos de ablación, sino que sólo existiría antes de la ablación del tumor.

La distribución de temperatura y el tamaño de la zona de coagulación calculados

a partir de un modelo de dos compartimentos podrían variar en el caso de incluir simultáneamente cambios irreversibles debidos a la temperatura, tal como se sugiere en la Figura 3.1E, y cambios irreversibles debido a la coagulación térmica como se sugiere en la Figura 3.1F (donde σ podría ser modelada por una función de Arrhenius, como previamente lo hizo Macchi *et al.* [109] en el caso de un tejido homogéneo) en el caso específico de asumir que las diferencias en σ entre el tejido sano y el tumor desaparecen a medida que el tejido pasa del estado nativo a un estado desnaturalizado.

3.2. Métodos y materiales

3.2.1. Modelado de la conductividad eléctrica del tejido

En la mayoría de los modelos de dos compartimentos, la conductividad eléctrica del tumor y del tejido sano se consideraron diferentes, tal como se ha reportado en algunos estudios experimentales [100, 105–107]. En este trabajo se usaron los valores reportados por Haemmerich *et al.* [106]: 0.26 S/m para tejido de hígado sano y 0.504 S/m para el tejido del tumor (asumiendo temperatura ambiente de 22 °C).

El cambio reversible de σ asociado con la temperatura se modeló usando una función definida por partes $\Phi(T)$, como se muestra en la Figura 3.1E, caracterizada por un incremento de 1.5 %/°C hasta 100 °C, seguida por una reducción de dos órdenes de magnitud entre 100 y 101 °C, y después un valor constante. Esto permite modelar la desecación del tejido asociada con la vaporización [109]. En resumen, los cambios reversibles de σ asociados con la temperatura se expresaron como:

$$\sigma(T) = \sigma_n \cdot \Phi(T) \quad (3.1)$$

donde σ_n es la conductividad eléctrica del tejido sano o del tejido tumoral a 22 °C. Por otra parte, los cambios irreversibles para cada σ asociados con el calentamiento se modelaron asumiendo que tanto σ_n (del tumor y tejido sano) tienden a un valor idéntico a σ_d conforme se avanza en la ablación (Figura 3.1F). Se asumió un valor de σ_d igual al valor promedio entre los dos σ_n , es decir 0.38 S/m (a 21 °C). Para modelar el cambio de σ_n a σ_d , se usó el modelo de Arrhenius propuesto por [108], que determina la tasa de velocidad para los cambios irreversibles en la conductividad eléctrica. El parámetro Ω_σ representa la fracción de células no afectadas por cambios irreversibles y se calcula de acuerdo a la ecuación 2.5 utilizando Ω_σ , A_σ y ΔE_σ en lugar de Ω , A y ΔE . En este caso $A_\sigma = 6 \times 10^{34} \text{ s}^{-1}$ y $\Delta E = 2.38 \times 10^5 \text{ J/mol}$. El parámetro Ω_σ (asociado a los cambios irreversibles)

se combinó con la ecuación 3.1 (asociada con los cambios reversibles) para obtener una expresión completa para los cambios de σ :

$$\sigma(T, \Omega_\sigma) = [\sigma_n + (\sigma_d - \sigma_n) \cdot (1 - e^{-\Omega_\sigma})] \cdot e^{0.015(T - T_{ref})} \quad (3.2)$$

donde T_{ref} es la temperatura a la que los valores de σ_n y σ_d fueron considerados (22°C) como se muestra en la Figura 3.2.

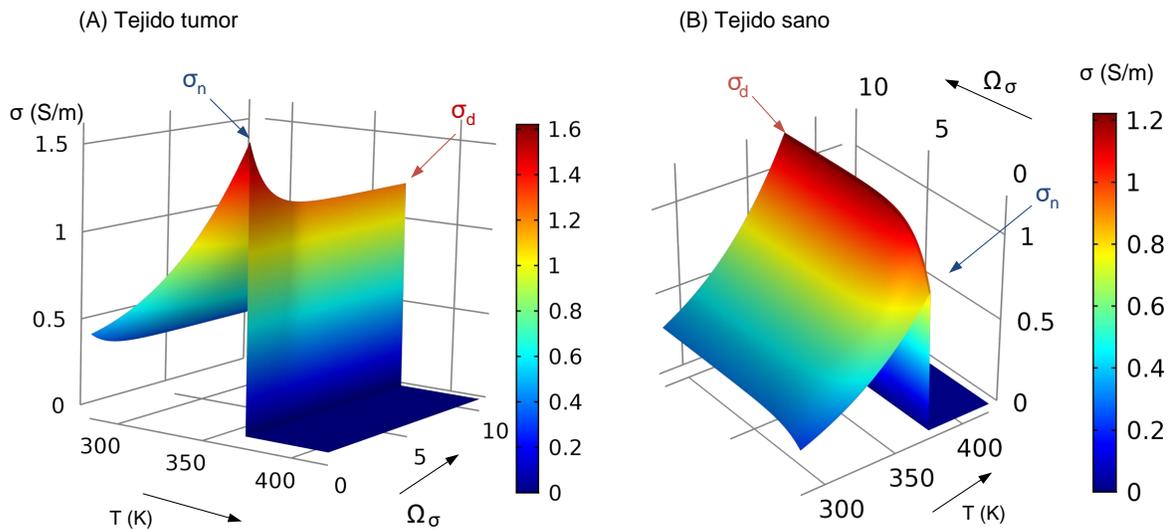


Figura 3.2. Conductividad de σ con la temperatura (cambios reversibles) y Ω_σ (cambios irreversibles) tanto para el tumor (A) como para el tejido sano (B).

3.2.2. Descripción del modelo

Se realizó y resolvió un modelo de dos compartimentos mediante método de elemento finito usando Comsol Multiphysics. La geometría del problema se representó mediante un modelo 2D axisimétrico compuesto por un subdominio cilindrico que representa el tejido sano y un subdominio esférico que representa un tumor con diámetro variable (2, 3 y 4 cm). También incluye un aplicador de RF Cool-tip 17G con 3 cm de punta activa, colocado en el centro del tumor tal como se muestra en la Figura 3.3. El electrodo dispersivo se modeló como una condición de frontera eléctrica $V = 0$ en todos los límites exteriores excepto en el eje de simetría. El enfriamiento interno del electrodo activo se modeló estableciendo una temperatura constante de 10°C , mientras que la temperatura fue de 37°C en todos los límites externos, excepto en el eje de simetría.

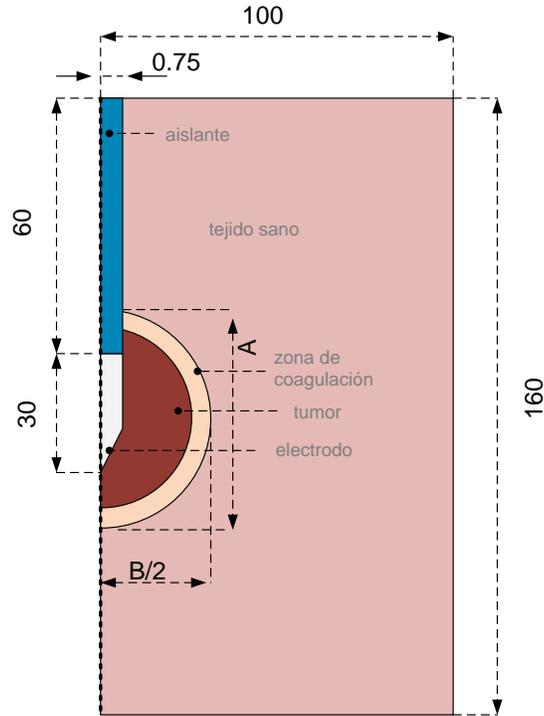


Figura 3.3. Modelo 2D axisimétrico usado para estudiar las distribuciones de temperatura durante la ARF. Está compuesto por un cilindro que representa el tejido hepático sano que rodea un tumor esférico de diámetro variable entre 2, 3, y 4 cm. El electrodo activo se inserta en el centro del tumor. A y B son los diámetros axial y transversal, respectivamente (dimensiones en mm).

Tabla 3.1. Propiedades de los materiales usados en el modelo computacional.

| Material | ρ (kg/m ³) | σ (S/m) | c (J/kg·K) | k (W/m·K) | ω (1/s) |
|-------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Tejido sano | 1080 | 0.26 | 3455 | 0.502 | 0.016 |
| Tumor | 1045 | 0.504 | 3455 | 0.5 | 0.009 |
| Sangre | 1046 | - | 3639 | - | - |
| Electrodo | 8000 | $7.4 \cdot 10^6$ | 480 | 18 | - |
| Aislante | 70 | 10^{-5} | 1045 | 0.026 | - |

El modelo fue basado sobre un problema acoplado eléctrico-térmico donde la ecuación gobernante para el problema térmico está definida por la ecuación de bio conducción de calor (Ec. 2.1). El voltaje eléctrico se calculó por medio de la ecuación de Laplace (Ec. 2.3)

En la Tabla 3.1, se presentan los valores de las propiedades de los materiales usados en el modelado computacional, los cuales fueron tomados de la literatura [106,111]. Para predecir la probabilidad de daño térmico se usó el modelado de la reacción de Arrhenius (Ec. 2.5), en el que el parámetro Ω está relacionado con la fracción de supervivencia

celular esperada. Los valores para el factor de frecuencia A ($7.39 \times 10^{39} s^{-1}$) y la energía de activación ΔE (2.557×10^5 J/mol), son los valores correspondientes a un tejido de hígado y se tomaron de la literatura [85]. Aunque Ω_σ y Ω tienen el mismo tipo de formulación matemática (ambos son modelos de Arrhenius), el primero modela los cambios irreversibles en el tejido, mientras que el segundo modela el estado vital del tejido. El cese de la perfusión en la sangre una vez destruido el tejido fue simulado mediante un modelo cinético de primer orden (Ec. 2.6).

Para comparar las dos formulaciones, se hicieron simulaciones computacionales con dos modelos, el primero que sólo considera cambios reversibles en σ (es decir, $\sigma(T)$) vs el segundo que también considera cambios irreversibles (es decir, $\sigma(T, \Omega_\sigma)$). Se usó el protocolo de RF pulsada descrito por Trujillo *et al.* [94], el cual consiste en aplicar un voltaje constante (en este caso fue de 90 V) hasta que la impedancia aumentara 100 Ω (roll-off). El voltaje fue discontinuado por 15 s, pasado este tiempo, se volvió a aplicar el voltaje inicial hasta completar 12 minutos de ablación. Después del tiempo de cómputo, la simulación siguió un periodo de enfriamiento de 10 min con el fin de incluir la latencia térmica y el subsecuente crecimiento de la zona de coagulación [69]. La isolínea de $\Omega = 4.6$ se usó para calcular los diámetros axiales y transversales de la zona de coagulación (Figura 3.3).

Los modelos se verificaron en términos del tamaño de malla, intervalos de tiempo y dimensiones exteriores, como se describe en [94]. Como parámetro de control, se utilizó el valor de la temperatura máxima alcanzada en el tejido al final de la ablación y, una diferencia menor al 0.5 %, como criterio entre las simulaciones.

3.3. Resultados

Los modelos fueron verificados en términos discretización espacial (tamaño de malla) y temporal (pasos de tiempo), junto con las dimensiones exteriores. Se realizaron pruebas de convergencia para verificar que los valores usados en modelo computacional representaran la ARF con suficiente precisión. El tamaño de malla en la interfase electrodo-tejido fue ~ 0.003 mm y en el punto más alejado del electrodo activo fue ~ 16 mm. El intervalo de tiempo óptimo fue ~ 0.5 s y el número de elementos triangulares varió entre 1300 a 1550, dependiendo del tamaño del tumor.

3.3.1. Efecto de incluir los cambios irreversibles en σ

La Tabla 3.2, muestra los diámetros axial y transversal de la zona de coagulación calculada considerando sólo cambios reversibles de σ (Modelo 1) y del modelo que incluye los cambios irreversibles (Modelo 2). Las diferencias entre ambos modelos fueron de 0.1 y 0.2 cm para los diámetros axial y transversal, respectivamente. Esta pequeña diferencia entre los resultados predicha por ambos modelos también se refleja en la similitud entre las distribuciones de temperatura calculadas, como se aprecia en la Figura 3.4. Se observan muy pequeñas diferencias entre el número de descensos durante la ARF en ambos modelos [112–115].

Debido a la intrincada formulación matemática desarrollada para modelar los cambios reversibles e irreversibles en σ durante la ARF (ver Ecuación (3.2) y Figura 3.2), era crucial comprobar que cada punto del dominio (incluidos el tumor y el tejido sano) se comportaba tal como se esperaba. En este sentido, la Figura 3.5 muestra la evolución de la distribución espacial de σ desde el inicio de la ARF (0 s), justo después de la aplicación de RF (720 s) y en dos instantes de tiempo durante el periodo de enfriamiento posterior al cese de RF (900 y 1320 s). Tal como se esperaba de un modelo de dos compartimentos, en el momento inicial ambos modelos muestran perfectamente las diferencias de los valores de σ tanto para el tumor como del tejido sano (ver Figuras 3.5A y 3.5E). Estos son los valores del tejido que no ha sido sometido a ablación (es decir, tejido nativo). En ambos modelos, una zona de tejido desecado es claramente visible alrededor del electrodo al final de la ablación (720 s). Ésta es una franja estrecha (azul, en las Figuras 3.5B y 3.5F), que representa los valores extremadamente bajos de los cambios irreversibles de σ . Curiosamente, en el mismo instante de tiempo, el modelo que solo incluye cambios reversibles (Figura 3.5B) se observa que mantiene un alto valor de σ en todo el subdominio tumoral (rojo), mientras que esto no ocurre en el modelo que también incluye los cambios irreversibles (Figura 3.5F). Durante la fase de enfriamiento, (es decir, cuando se ha desconectado la alimentación de potencia de RF), el valor de σ en el tejido sano y en el tumor, regresa a su valor inicial únicamente en el modelo con cambios reversibles (ver Figuras 3.5C y 3.5D). Las pequeñas diferencias justo alrededor del electrodo activo se deben al efecto ocasionado por el enfriamiento del electrodo. Sin embargo, en el modelo con cambios irreversibles es posible observar que los valores de σ en el tumor y en el tejido sano tienden a igualarse en la zona afectada por la coagulación (es decir, tienden a un valor de σ_d) y, de hecho, nunca regresan a su valor inicial (Figuras 3.5G y 3.5H).

Tabla 3.2. Diámetros de la zona de coagulación calculados para un modelo en que sólo se consideran cambios reversibles en σ (Modelo 1) y para el modelo en el que también se incluyen los cambios irreversibles (Modelo 2).

| Diámetro del tumor (cm) | Diámetro axial (cm) | | Diámetro transversal (cm) | |
|-------------------------|---------------------|----------|---------------------------|----------|
| | Modelo 1 | Modelo 2 | Modelo 1 | Modelo 2 |
| 2 | 5.0 | 5.1 | 3.6 | 3.4 |
| 3 | 5.2 | 5.3 | 3.7 | 3.5 |
| 4 | 5.0 | 5.1 | 3.4 | 3.6 |

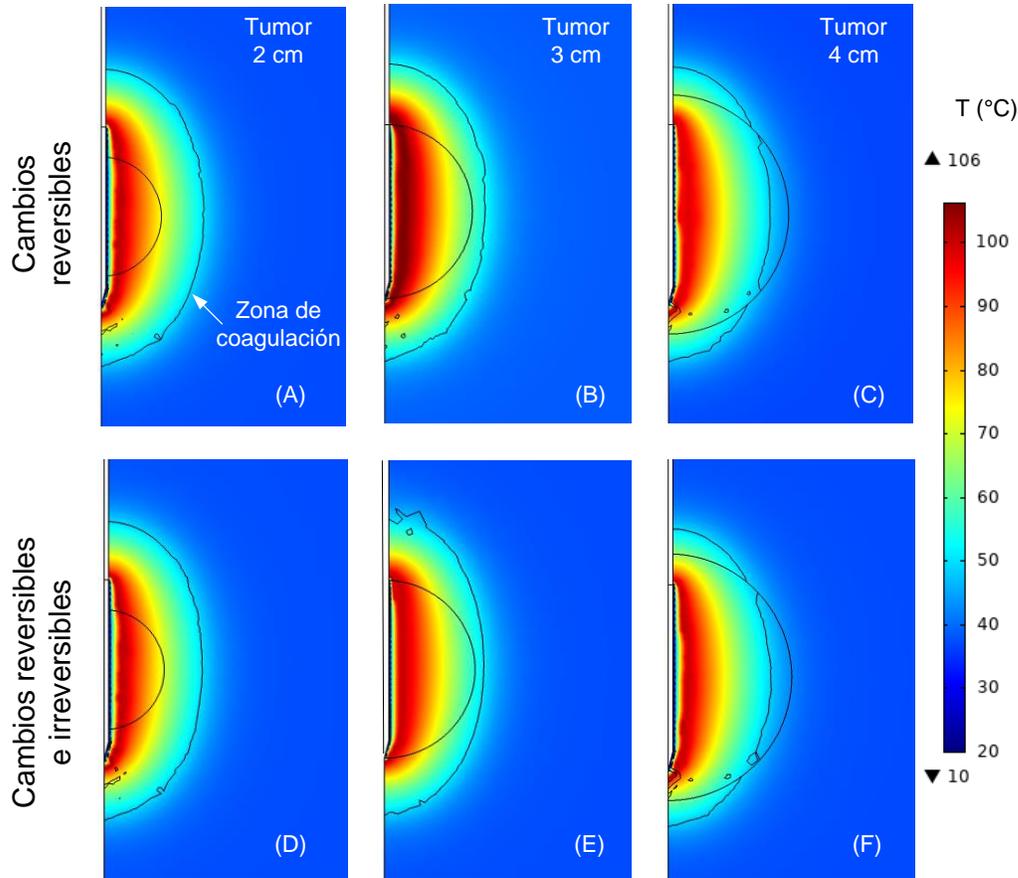


Figura 3.4. Distribuciones espaciales de temperatura calculadas después de 12 min. de ablación por RF en tumores de 2, 3, y 4 cm de diámetro, usando modelos con diferentes cambios de conductividad eléctrica durante la ablación: 1) Cambios reversibles con solo temperatura (A-C), y 2) Cambios tanto reversibles como irreversibles asociados con la desnaturalización del tejido (D-F). los límites de la zona de coagulación corresponden con la isolínea $\Omega = 4.6$ calculado a partir del modelo de Arrhenius. Escala en $^{\circ}\text{C}$.

3.4. Discusión

A pesar de la ausencia de datos experimentales sobre las variaciones de los valores en σ para el tejido sano y el tejido tumoral durante y después del calentamiento inducido

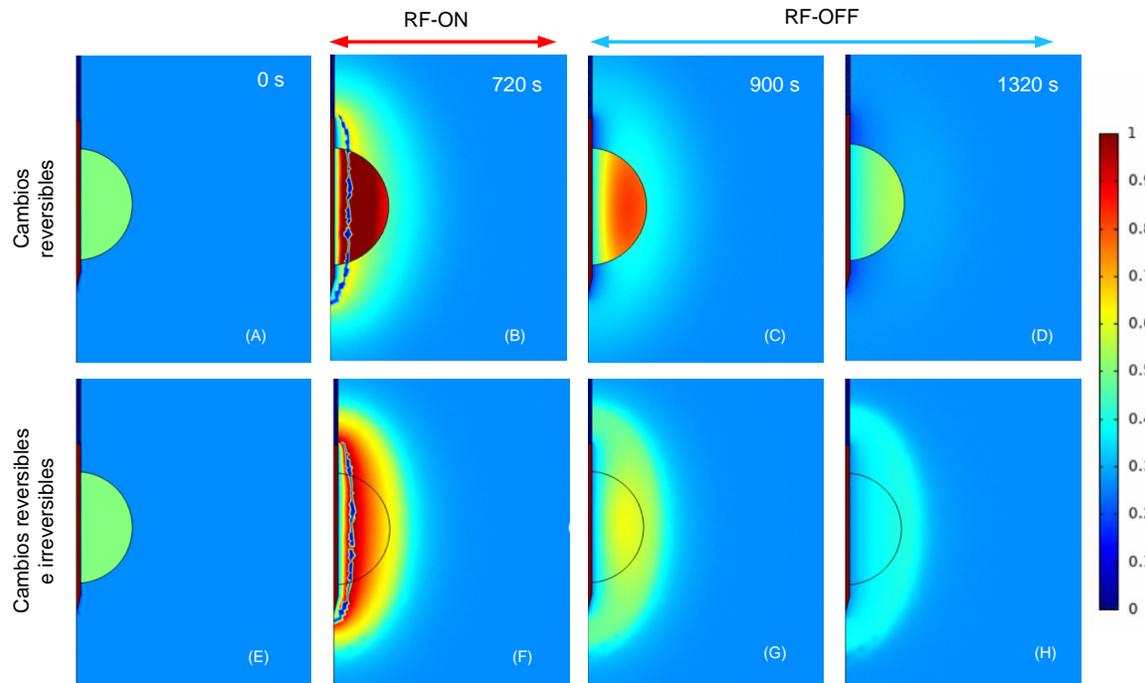


Figura 3.5. Distribuciones espaciales de la conductividad eléctrica en tumores y tejidos sanos antes ($t = 0$ s), justo después de la ARF ($t = 720$ s) y durante el periodo de enfriamiento posterior en el que no se aplica potencia de RF ($t = 900$ 7 1320 s). Los gráficos corresponden a una simulación de ARF para un tumor de 2 cm de diámetro, en dos modelos con cambios diferentes de conductividad eléctrica durante la ablación: 1) cambios reversibles únicamente con la temperatura (A-D) y 2) Cambios tanto reversibles con la temperatura como irreversibles asociados a la desnaturalización del tejido. Escala en S/m.

por RF, se propuso una nueva formulación matemática que puede ser aplicada en los modelos de ARF de dos compartimentos en la que se incluyen los cambios tanto reversibles como irreversibles en σ . Usando valores disponibles en la bibliografía y asumiendo que la diferencia entre los valores de σ entre el tejido sano y el tumor desaparecen a medida que pasa del estado nativo al estado desnaturalizado (debido a la coagulación térmica), se realizaron simulaciones para evaluar cómo predecir el tamaño de la zona de coagulación en un modelo de dos compartimentos, al considerar o ignorar los cambios irreversibles de σ . Los resultados obtenidos muestran que después de 12 minutos de ARF, el tamaño de la zona de coagulación es casi idéntico al incluir y excluir cambios irreversibles. En otras palabras, el tamaño de la zona de coagulación pronosticada por los modelos de ARF de dos compartimentos es muy similar si los cambios irreversibles de σ son considerados o ignorados. Estos resultados concuerdan con los reportados por Macchi *et al.* [109], quienes encontraron que los resultados en la simulación de ARF a potencia constante en un tejido homogéneo eran casi idénticos para las diferentes formas de modelado de σ

(incluyendo e ignorando cambios irreversibles), aunque ellos argumentaron que el modelo basado en la ecuación de Arrhenius (que toma en cuenta cambios irreversibles) sería el más adecuado ya que se ajusta automáticamente el valor de σ de acuerdo al historial térmico. Obviamente, las conclusiones podrían ser diferentes si estuviesen disponibles nuevos valores experimentales de σ tanto para el tejido sano como para el tejido tumoral sometidos a calentamiento. Mientras tanto, la contribución de este trabajo, propone un nuevo modelo y verifica su desempeño en un caso de ablación específico. Esta nueva formulación también podría aplicarse a otros modelos de otros tratamientos hipertérmicos enfocados en la ablación del tumor en los que la conductividad eléctrica del tejido juega un papel relevante [96], como es el caso de la ablación con microondas, o incluso modelos matemáticos basados en otras fuentes de energía como el ultrasonido [116], puesto que es posible que otras características del tejido (por ejemplo, las relacionadas con el transporte de flujo dentro del tejido [117, 118] tienen el mismo comportamiento que el indicado aquí para la conductividad eléctrica, es decir, que tanto tejido normal como patológico tienden a adquirir las mismas características una vez coagulado.

Además, el concepto de modelo de dos compartimentos podría extenderse a la ablación de otros sustratos (no solo el tumor), es decir, un modelo genérico basado en una zona central que imite el tejido patológico y otra zona circundante que imite el tejido sano, por ejemplo, la ablación con RF de arritmias cardiacas [119], en las que el sustrato que causa la arritmia podría ser una región con propiedades eléctricas diferentes [112]. Si se asume la diferencia de valores en σ entre el tejido cardiaco sano y el objetivo de la ablación (foco arritmogénico, cicatriz post-infarto, etc.) las velocidades de ablación serán menores. El concepto de modelo de dos compartimentos también podría aplicarse a cualquier técnica de ARF en la que la zona de interés haya sido dopada con nanoestructuras [113–115]. Es importante tener en cuenta que las propiedades de la zona “sembrada con nanoestructuras” podría mantener propiedades diferentes a las de las zonas sin sembrar una vez que ambas hayan sido coaguladas, en cuyo caso las conclusiones a las que se llega con este análisis no serían válidas.

3.4.1. Limitantes

La principal limitante en este estudio es una cierta cantidad de especulaciones asumiendo que los valores de σ del tumor y del tejido sano tienden a igualarse cuando están expuestos a calentamiento por RF- inducida. A pesar de esta limitación, la contribución de este trabajo es la propuesta de una novedosa formulación matemática para modelar

combinaciones de cambios de σ reversibles e irreversibles. La segunda limitante fue haber usado datos de un tejido de riñón [108] para construir la función de Arrhenius que modela los cambios irreversibles de σ tanto para el tejido sano como para el tumor (no existen datos disponibles de otros tejidos). La tercera limitante es la falta de validación experimental de los modelos propuestos [67, 79, 85, 91, 101–104], que hasta la fecha no se ha reportado en ningún modelo de dos compartimentos debido a la complejidad de la ablación tumoral en condiciones controladas de tamaño, posición y características eléctricas y térmicas. Hay que reconocer, además que las diferencias en el tamaño de la zona de coagulación entre modelos que incluyen o ignoran los cambios irreversibles de σ no pueden ser tan pequeños haciendo otros ajustes de ablación (tiempo, potencia, etc.).

El modelo de dos compartimentos analizado, tomó en cuenta las diferencias de σ exclusivamente porque determina cómo se deposita espacialmente la energía eléctrica en el tejido. De hecho, el desarrollo de un modelo de dos compartimentos fue motivado por la evidencia experimental de que σ del tumor a frecuencias en el rango de RF es más grande que la del tejido sano, lo cual sugiere que la potencia focalizada dentro del tumor tendría un efecto positivo. Sin embargo, hay que señalar que las propiedades térmicas (como calor específico y conductividad térmica), también podrían mostrar diferencias entre el tumor y el tejido sano y, por lo tanto, podría incluirse en modelos futuros de doble compartimento.

Finalmente, es importante señalar que este modelo se basó en la ecuación de bioconducción de calor. Esta ecuación asume una velocidad de transmisión de calor infinita, lo que limita su uso en algunos casos donde se aplican grandes cantidades de calor a los tejidos durante periodos de tiempo relativamente cortos, como suele ocurrir en las aplicaciones láser en las que es necesario un cambio en la formulación, por ejemplo, utilizando la ecuación de calor hiperbólico con una formulación de retardo de fase simple o dual. El enfoque de fracción de tiempo también ha sido considerado como una formulación alternativa para la transmisión de calor en tejidos como la córnea, que también suelen ser tratados con láser. Sin embargo, las condiciones de aplicación de ARF en el rango de gradientes de tiempo y temperatura no obstaculizan el uso de la ecuación de bioconducción de calor por lo que los resultados no cambian con estas formulaciones alternativas. Otro supuesto de la ecuación de bioconducción de calor, es que supone una proporción de perfusión uniforme y no diferencia entre sangre y tejido, independientemente de la dirección de flujo sanguíneo. Una revisión de los modelos aplicados a los tratamientos de hipertermia se puede encontrar en Anderozzi *et al.* [117]. Como actualmente no existen resultados que muestren una diferencia significativa entre los resultados obtenidos con

modelos alternativos y los obtenidos con la ecuación de bio conducción, aquí se utiliza ésta última como modelo.

ANÁLISIS EXPERIMENTAL DE ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA EN UN TEJIDO EX VIVO PERFUNDIDO CON NANOFUIDOS

El volumen de la zona de coagulación creada durante la ablación por radiofrecuencia (ARF) está limitado por la aparición del roll-off. Dopar el tejido con nanofluidos conductivos, por ejemplo, nanopartículas de oro (AuNPs) podría incrementar estas zonas, retrasando el roll-off. El objetivo de este trabajo era caracterizar la conductividad eléctrica del sustrato dopado con AuNPs mediante un modelo computacional y experimental para analizar su efecto en términos del tamaño de la zona de coagulación. Para ello, se evaluó experimentalmente la conductividad eléctrica de los sustratos (muestras de agar) dopados con solución salina normal (NaCl) o una solución coloidal de AuNPs. Posteriormente, se desarrollaron modelos computacionales en Comsol Multiphysics los cuales consistían en un dominio cilíndrico que imitaba al tejido hepático y dominio esférico que imitaba una zona dopada con diámetros de 2, 3 y 4 cm. Finalmente, se realizaron experimentos *ex vivo* en fragmentos de hígado de res bajo tres condiciones diferentes: tejido no dopado (ND), tejido perfundido con 2 ml de NaCl al 0.9%, previo a la ablación y, tejido perfundido con 2 ml de AuNPs al 0.1% en peso, previo a la ablación.

El análisis teórico mostró que la adición de solución de NaCl u AuNPs en concentraciones menores al 10%, sólo modifica la conductividad eléctrica del sustrato dopado sin prácticamente, ningún cambio de sus propiedades térmicas. Los resultados computacionales mostraron una relación entre el tamaño de la zona de coagulación dopada y la longitud del electrodo con respecto a la zona de coagulación lograda. Hubo una buena concordancia

entre los resultados *ex vivo* y computacionales en términos de diámetro transversal de la zona de coagulación. Tanto los modelos computacionales como los experimentos *ex vivo* mostraron que el dopaje con AuNPs puede proporcionar mayores zonas de coagulación, especialmente en dirección del diámetro transversal, y, por lo tanto, mejorar la esfericidad.

4.1. Introducción

Como se mencionó anteriormente, el tamaño de la zona de coagulación está fuertemente limitado por la aparición del roll-off, que consiste en el cese de la potencia de RF debido a un aumento repentino de la impedancia eléctrica cuando el electrodo activo está completamente rodeado por tejido desecado [95]. Estudios computacionales y experimentales previos, han reportado incremento en el volumen de la zona de coagulación al realizar la combinación de NaCl con ARF. Se supone que la infusión de NaCl incrementa la conductividad eléctrica del tejido debido a la abundancia de iones que componen la solución. En este contexto, el uso otro tipo de soluciones conductoras diferentes a la NaCl, como por ejemplo los nanofluidos (NF), se presentan como una solución adecuada.

En la literatura se han publicado muy pocos estudios que combinen NPs con ARF invasiva [64, 120–122]. Merkle *et al.* [120] estudiaron el efecto del dopaje del medio con óxido de hierro supermagnético antes de la ARF en muestras de agar u modelos de hígado *in vivo* y no encontraron diferencias significativas en términos de tamaño de la zona de coagulación en el modelo *in vivo*, posiblemente porque el NF que contiene el óxido de hierro se administró por vía intravenosa, que no aseguró el dopaje efectivo del área de interés. En contraste, Pedro *et al.* [121] encontró zonas de coagulación más grandes cuando ARF con la administración intravenosa de NF de oro coloidal en un modelo *in vivo* (tumor en el riñón). Wu *et al.* [64] estudiaron el efecto de inyectar NF de hierro recubierto de carbono durante la ARF en un modelo *ex vivo* y encontraron que esto resultó en zonas de coagulación más grandes que las obtenidas inyectando solamente solución salina. En este caso, el NF se inyectó directamente a través del electrodo para asegurar el dopaje del área de interés. Asimismo, Jelbudina *et al.* [122] estudiaron el efecto de inyectar NF basados en partículas ferromagnéticas antes de la ARF en modelo de hígado *ex vivo* y reportaron tamaños de zonas de coagulación significativamente mayores.

Aunque estos resultados experimentales hasta ahora parecen prometedores, todavía hay poca información sobre el efecto de la inyección de NF antes de la ARF sobre el tamaño de la zona de coagulación y su ventaja comparativa sobre la inyección de solución

salina. Para llenar este vacío, se realizó un estudio con dos objetivos. 1) caracterizar los cambios de conductividad eléctrica de un sustrato dopado con solución salina normal (NaCl al 0.9%) o dopado con una suspensión coloidal de nanopartículas de oro (AuNPs) al 0.01% de concentración y, 2) realizar un análisis mediante modelado computacional y análisis experimental (en tejido *ex vivo*) sobre el efecto de ambos dopantes en el tamaño de la zona de coagulación creada durante la ARF. Si bien el modelo numérico proporcionó información en diferentes concentraciones de dopante y tamaños de la zona dopada, los experimentos *ex vivo* se realizaron con un conjunto reducido de parámetros para verificar las conclusiones de las simulaciones. Los resultados de esta investigación han revelado las ventajas de usar fluidos dopantes para producir zonas de coagulación más grandes al retrasar la aparición del roll-off y sugerir el tamaño apropiado del tumor y las condiciones de voltaje aplicado bajo las cuales se pueden lograr estos efectos.

4.2. Métodos y materiales

4.2.1. Caracterización eléctrica

Con el fin de cuantificar los cambios en la conductividad eléctrica de un sustrato dopado con una pequeña cantidad de solución salina normal o solución coloidal de AuNPs, se fabricaron muestras para imitar el tejido biológico, basadas en gel de agar (constituidas por agua desionizada y 2 g/ml de polvo de agar). Las muestras se componían de dos compartimentos: una esfera de 4 cm de diámetro que imitaba la zona dopada y un cilindro que rodeaba la esfera imitando el tejido no dopado (Figura 4.1A).

Al contrario del cilindro, que siempre estuvo conformado por gel de agar, el compartimento esférico fue dopado con una de dos soluciones: 0.9% de NaCl (Pisa Pharmaceuticals, Guadalajara; México) o 0.01% en peso de una solución de coloidal de AuNPs (10 nm de diámetro proporcionada por el Instituto de Física, UASLP). Se asumió que estas dos soluciones ocupaban sólo un pequeño porcentaje del área dopada. Para simular esta difusión del dopante en el medio, se consideraron valores para la solución salina (1% y 1.5% en peso) y para el oro coloidal (1% en peso). Se fabricaron cuatro piezas esféricas para modelar cuatro condiciones de zona dopada diferentes: (1) idéntica al resto la muestra (tejido no dopado usando un volumen de gel de agar de 33.5 cm³); (2) zona esférica dopada con 1% en peso de NaCl (usando una mezcla con 0.83 g de agar en polvo y 0.3 cm³ de NaCl al 0.9%); (3) zona esférica dopada con 1.5% en peso de NaCl (usando una mezcla con 0.8 g de polvo de agar y 0.5 cm³ de NaCl al 0.9%); y (4) zona esférica dopada con 1%

en peso de solución de AuNPs (usando una mezcla con 0.83 g de polvo de agar y 0.01 % en peso de solución de AuNPs). Para la esfera dopada, los componentes líquidos (agua desionizada a 80°C y solución salina o AuNPs según el caso) se mezclaron en un recipiente de vidrio junto el polvo de agar (2 g/ml). Para asegurar la homogeneidad de la muestra, la mezcla se mantuvo en un agitador magnético a temperatura constante durante 1 hora. Luego se vertió en recipientes esféricos de 4 cm de diámetro y se mantuvo a temperatura de 10°C durante 12 horas para asegurar la solidificación.

El compartimento cilíndrico se realizó en dos etapas. Primero se mezcló polvo de agar en agua desionizada a 80°C, manteniendo en agitación y a temperatura constante durante 1 hora. Posteriormente, se vació en un recipiente cilíndrico con un diámetro interno de 10 cm y una altura de 15 cm hasta un tercio de su volumen, dejando solidificar a temperatura ambiente. Antes de la solidificación completa, se colocó la esfera dopada en el centro del cilindro y se cubrió con la mezcla de polvo de agar y agua desionizada hasta 11 cm de altura. Una vez solidificada, toda muestra de agar se mantuvo en refrigeración a 10°C al menos 12 horas antes de los experimentos (Figura 4.1A).

Para estimar la conductividad eléctrica (σ) de la zona dopada, se midió la impedancia eléctrica (Z) entre el electrodo activo modelo Cool-Tip de 3 cm (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) insertado en centro de la pieza esférica y una placa de aluminio alrededor del phantom actuando como electrodo dispersivo (Figura 4.1B). Las mediciones de Z se realizaron aplicando un voltaje sinusoidal de 2 V (RMS) a una frecuencia de 500 kHz. Para tomar las lecturas de voltaje y corriente, se utilizó un osciloscopio digital TDS 3034B y una sonda de corriente A622, ambos de Tektronix (Beaverton, OR, EE. UU.). Tal como se esperaba, a frecuencias en el rango de RF, el comportamiento eléctrico de las muestras, fue puramente resistivo (no se observó ningún cambio de fase entre la corriente y el voltaje), por lo que Z estaba inversamente relacionado con σ .

Una vez que se obtuvieron las medidas de Z , se construyó un modelo teórico y se realizaron simulaciones por computadora cambiando los valores de σ hasta obtener los mismos valores de Z que en la parte experimental (es decir, se utilizó un enfoque de prueba y error para estimar σ). La geometría, el tamaño y las condiciones de contorno eléctrico del modelo teórico imitaban exactamente las condiciones experimentales y en la Figura 4.2A se muestran las condiciones de contorno utilizadas. Para comparar los valores de Z obtenidos con los cuatro grupos se realizó un análisis de varianza mediante la prueba de Fisher ($P = 0.05$).

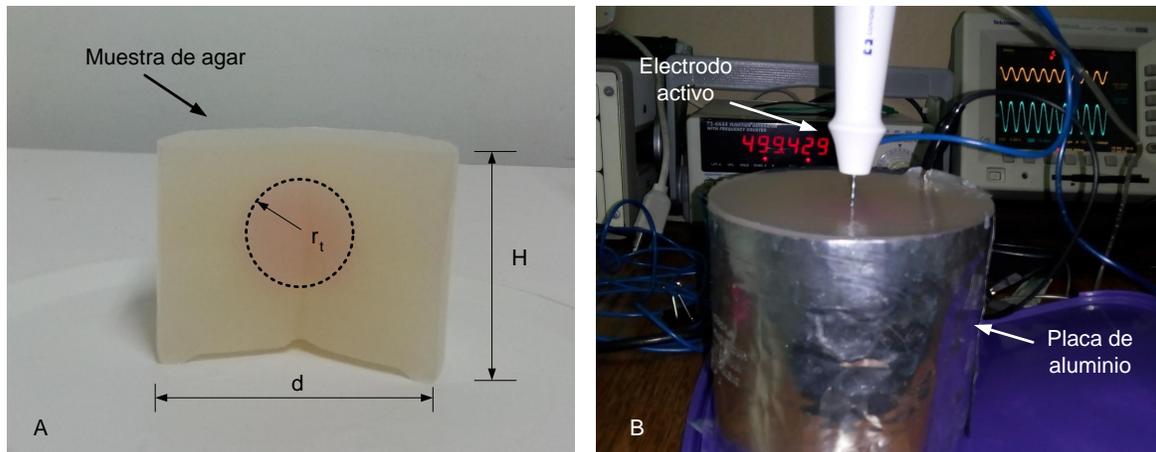


Figura 4.1. Muestras de agar basadas en una esfera de radio $r_t = 2$ cm (línea de puntos) ubicada en el centro de un cilindro de diámetro $d = 10$ cm y altura $H = 11$ cm. B) Configuración experimental usada para caracterizar eléctricamente cada muestra de agar. El electrodo activo es insertado en el centro de la esfera dopada con NaCl o AuNPs. La lámina de aluminio que rodea al muestra actúa como electrodo dispersivo.

4.2.2. Modelado computacional de ARF en una zona dopada

Para estudiar los efectos de dopar una zona de tejido con NaCl o AuNPs respecto al rendimiento eléctrico y térmico en la ARF, se realizaron modelos computacionales. Los modelos se construyeron y resolvieron por medio del método de elemento finito, usando Comsol Multiphysics. El problema (al igual que en la sección 3.2.2), se representó con un modelo 2D axisimétrico compuesto por un dominio cilíndrico que imitaba un tejido de hígado no dopado y un dominio esférico (con diámetro de 2, 3 y 4 cm) que imitaba la zona dopada. Este análisis estuvo motivado por el hecho de que no se conocía realmente la distribución espacial del agente dopante alrededor del electrodo. En el modelo también se incluyó un aplicador de RF idéntico al Cool-Tip usado en los experimentos de agar y de ARF ex vivo. El electrodo dispersivo se modeló como una condición eléctrica de frontera $V = 0$ sobre la frontera paralela al electrodo activo y en la Figura 4.2B se presentan las condiciones de frontera aplicadas en el modelo computacional. Las propiedades de los materiales fueron tomadas de reportes de la literatura [111] y se incluyen en la Tabla 4.1.

El modelo está basado en un problema acoplado eléctrico-térmico el cual se resuelve por medio de la ecuación de bio conducción de calor (Ecuación 2.1). En este caso se generalizó para tomar en cuenta el cambio de fase líquido-vapor. De manera que la ecuación usada

Tabla 4.1. Propiedades de los materiales usados en el modelo computacional.

| Material | ρ (kg/m ³) | σ (S/m) | c (J/kg·K) | k (W/m·K) |
|-------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Tejido sano | 1080 | 0.2 | 3455 | 0.502 |
| Electrodo | 8000 | $7.4 \cdot 10^6$ | 480 | 18 |
| Aislante | 70 | 10^{-5} | 1045 | 0.026 |

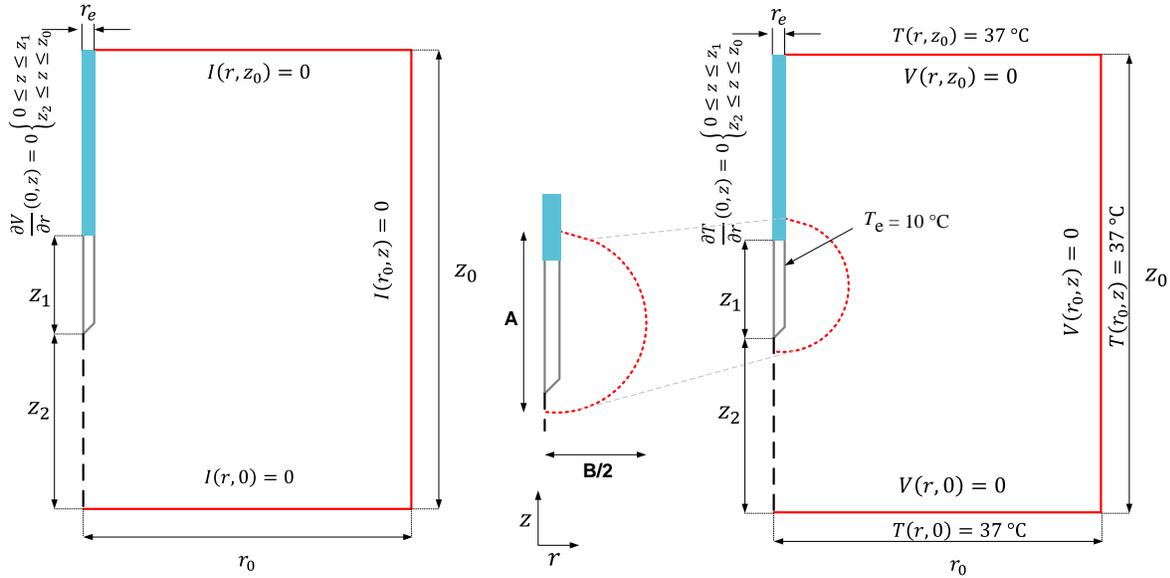


Figura 4.2. a) Geometría y condiciones de frontera del modelo teórico realizado para estimar los valores de conductividad eléctrica asociados a la zona dopada en las muestras de agar. Dimensiones: $r_0 = 50$ mm, $z_0 = 110$ mm, $r_i = 0.75$ mm, $z_1 = 40$ mm, $z_2 = 70$ mm. $V_i = 2$ V. b) Modelo 2D axisimétrico usado para estudiar las distribuciones de temperatura durante la ablación por RF de una zona dopada con diferentes soluciones dopantes. Consiste en un cilindro de tejido hepático no dopado (radio $r_0 = 10$ cm y altura $z_0 = 16$ cm) que rodea una zona esférica dopada de radio variable (línea roja discontinua $r_t = 2, 3,$ y 4 cm). El electrodo activo ($r_e = 0.75$ mm) es insertado en el centro de la zona dopada. La línea azul continua representa la zona de coagulación y A y B son los diámetros axial y transversal, respectivamente.

en este modelo fue:

$$\frac{\partial(\rho h)}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{RF} + Q_p \quad (4.1)$$

donde h (J/kg·K) es la entalpía. La pérdida de calor debida a la perfusión de la sangre Q_p , no se tomó en cuenta por tratarse de un modelado con condiciones *ex vivo*.

Para tejidos biológicos, la entalpía se relaciona con la temperatura del tejido por la siguiente expresión:

$$\frac{\partial(\rho h)}{\partial t} = \frac{\partial T}{\partial t} \cdot \begin{cases} \rho_l c_l & T \leq 99^\circ\text{C} \\ h_{fg} C & 99 < T \leq 100^\circ\text{C} \\ \rho_g c_g & T > 100^\circ\text{C} \end{cases} \quad (4.2)$$

donde ρ_i y c_i son la densidad y el calor específico del tejido, respectivamente, a temperaturas por debajo de 100°C ($i = l$) y a temperaturas por encima de los 100°C ($i = g$), h_{fg} es el producto del calor latente del vapor de agua y la densidad del agua a 100°C , y C es el contenido de agua del tejido dentro del hígado (68%). Para calcular Q_{RF} se resuelve el problema eléctrico, que para el caso de ARF puede ser calculado por la Ecuación 2.2. Asumiendo un enfoque cuasi estático, se calculó el voltaje resolviendo la ecuación de Laplace (Ecuación 2.3).

La conductividad eléctrica, tanto para la zona no dopada como para el tejido dopado, se determinó por:

$$\sigma(T) = \sigma_0 e^{0.15(T-T_b)} \quad (4.3)$$

donde el subíndice 0, indica propiedades medidas a T_b (37°C). Para predecir la probabilidad de daño térmico irreversible se usó el modelo de Arrhenius definido por la Ecuación 2.5 y para calcular el límite de la zona de coagulación, se usó un valor de $\Omega = 4.6$.

Para determinar la forma en que el dopante dentro del tejido modifica las distribuciones de temperatura en tejido durante la ARF, se asumió que estas soluciones (NaCl y AuNPs) modifican las propiedades del tejido que impregna en contacto con ellas y que el sustrato dopado siempre coincide con el volumen de una región esférica alrededor del electrodo. Para estimar las conductividades eléctricas del tejido dopado se utilizaron las Ecuaciones 4.7 y 4.8, que fueron obtenidas de los resultados experimentales sobre el modelo de agar, y donde σ_s (conductividad eléctrica del sustrato no dopado) corresponde a la conductividad del tejido no dopado (0.2 S/m). Se asumió que la impedancia eléctrica aumentaría en $+1.5\%/^\circ\text{C}$ hasta 100°C . Para modelar la desecación del tejido asociada con la vaporización, cuando la temperatura alcanzó los 100°C , se modeló la caída de la conductividad eléctrica por 2 órdenes de magnitud (tal como se muestra en la Figura 3.1A).

Las otras propiedades (densidad, calor específico volumétrico y conductividad térmica) se estimaron teóricamente utilizando la expresión propuesta por Takata *et al.* [123] para las características de los tejidos de acuerdo a su contenido de agua. La densidad del tejido

dopado (ρ_{DT}) se determinó por la expresión:

$$\rho_{DT} = (1 - \Phi_D)\rho + \Phi_D\rho_D \quad (4.4)$$

donde ρ es la densidad del tejido no dopado, ρ_D la densidad del dopante (solución de NaCl o la solución de AuNPs) y Φ_D representa la fracción de volumen de dopante dentro de tejido dopado. En el caso de AuNPs, debido al valor tan pequeño de Φ_D , $\rho_D \approx \rho$, es decir, la densidad del tejido dopado apenas se vió afectada por la adición de NPs. De la misma manera, en el caso de NaCl, debido a la similitud entre su densidad ($\sim 1000 \text{ kg/m}^3$) y la del tejido (1080 kg/m^3), $\rho_D \approx \rho$, es decir, la densidad del tejido dopado se vió poco afectada por la solución de NaCl.

De manera similar, el calor específico volumétrico del tejido dopado $(\rho c)_{DT}$ se determinó por:

$$(\rho c)_{DT} = (1 - \Phi_D)(\rho c) + \Phi_D(\rho c)_D \quad (4.5)$$

donde ρc es el calor específico volumétrico del tejido no dopado, y $(\rho c)_D$ es el calor específico volumétrico del tejido dopado. En el caso de AuNPs, aunque las NPs sólidas tienen un valor mucho más bajo que el tejido, el valor extremadamente pequeño de Φ_D implica que el calor específico volumétrico del tejido dopado no se ve considerablemente afectado por las AuNPs. Además, debido a la similitud entre el calor específico volumétrico de NaCl ($\sim 4090 \text{ J/kg}\cdot\text{K}$) [124] y el tejido, la solución de NaCl tiene un efecto mínimo sobre el calor específico volumétrico del tejido dopado.

Para determinar la conductividad térmica en el tejido dopado, se usó el modelo de Maxwell-Eucken [125] aplicado a suspensión de partículas definido por:

$$k_{DT} = k \cdot \frac{k_D + 2k - 2\Phi_D(k - k_D)}{k_D + 2k + \Phi_D(k - k_D)} \quad (4.6)$$

donde k_{DT} es una mezcla de dos fases, una fase continua (en este caso, tejido no dopado) de conductividad térmica k , una fase dispersa de dopante (NaCl o AuNPs de conductividad $k_D = 317 \text{ W/m}\cdot\text{K}$) y la fracción de volumen de la fase dispersa Φ_D [126]. Nuevamente, el valor de Φ_D extremadamente bajo indicó que la conductividad térmica del tejido dopado no se afectada de manera significativa por la adición de AuNPs, mientras que la similitud entre la conductividad térmica de la solución de NaCl ($\sim 0.63 \text{ W/m}\cdot\text{K}$) [124] y el tejido mostró que la conductividad térmica del tejido dopado tampoco se vió afectada por la

solución de NaCl.

El efecto de dopaje del tejido, se evaluó con diferentes concentraciones de solución coloidal de AuNPs al 0.01 % en peso, que van desde 0 % (tejido no dopado) al 10 %. Cada valor de concentración corresponde a un valor de fracción de volumen de AuNPs en el tejido dopado (Φ_D). En la Tabla 4.2 se muestran las características estimadas del tejido dopado para diferentes valores de concentración de NaCl al 0.9 % y Au coloidal (0.01 % en peso) distribuidos en el tejido (de 0 a 10 %).

Tabla 4.2. Estimación de las características del tejido dopado con diferentes concentraciones (C , fracción de volumen) de una solución de AuNPs al 0.01 % en peso y una solución NaCl al 0.9 %.

| Dopante | C (%) | $\Phi_D \times 10^{-9}$ | σ (S/m) | c (J/kg K) | k (W/m K) |
|----------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|-------------|
| | 0 (no dopado) | 0 | 0.2 | 3455 | 0.502 |
| NaCl al 0.09 % | 1 | - | 0.219 | 3455 | 0.502 |
| | 2 | - | 0.238 | 3455 | 0.502 |
| | 5 | - | 0.297 | 3455 | 0.502 |
| | 10 | - | 0.394 | 3455 | 0.502 |
| AuNPs | 1 | 54.15 | 0.271 | 3455 | 0.502 |
| | 2 | 108.3 | 0.342 | 3455 | 0.502 |
| | 5 | 270.75 | 0.555 | 3455 | 0.502 |
| | 10 | 541.5 | 0.910 | 3455 | 0.502 |

Para analizar el efecto del dopante sobre la zona de coagulación obtenida durante la ARF, fueron considerados tres valores de voltaje aplicado: 50, 70 y 90 V. La expectativa era que los tres valores proporcionaran una idea preliminar del efecto del dopante en términos del retraso del roll-off, que se supone ocurre cuando la impedancia alcanza los 100 Ω (la impedancia inicial siempre era menor que este valor). Después de determinar el límite de la zona de coagulación por la isolínea $\Omega = 4.6$, se midieron los diámetros axial y transversal representados en la Figura 4.2B. La esfericidad de la zona de coagulación se evaluó como A/B (los valores cercanos a 1 se asocian con zonas de coagulación esférica, mientras que los valores superiores a 1 se asocian a elipsoides).

4.2.3. Modelo experimental *ex vivo*

La configuración experimental se basó en un modelo *ex vivo* a temperatura ambiente (20°C), que consistió en muestras de hígado de res adquirido en una carnicería local. Las muestras se colocaron sobre una placa de metal que actuó como electrodo dispersivo. Un electrodo activo Cool-tip (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) con una aguja de 1.5 mm de diámetro exterior y una punta activa de 3 cm de longitud se insertó horizontalmente a 1 cm de profundidad con respecto a la superficie, para cada una de las muestras (Figura

4.3). El electrodo se enfrió internamente con agua en circulación ($8 \pm 2^\circ\text{C}$) utilizando una bomba peristáltica Masterflex L/S (Cole Palmer, Vernon Hills, IL, USA) a una velocidad de 40 ml/min. Con el fin de garantizar un enfriamiento interno eficaz, la bomba se puso en marcha al menos 2 minutos antes de la ARF. Las ablaciones se hicieron con un generador RFG 3E-RF (Radionics, Burlington, MA, USA) a un voltaje constante (alrededor de los 50 V) hasta el roll-off.

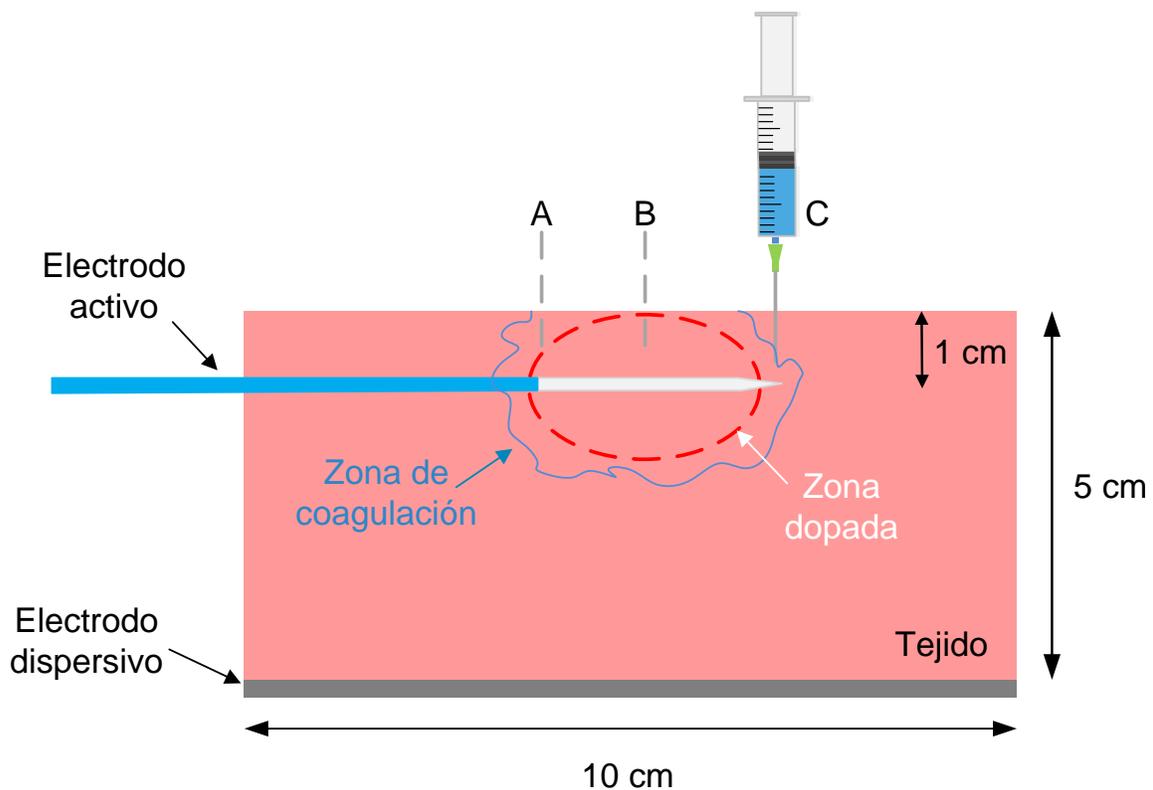


Figura 4.3. Vista en sección transversal de la muestra de tejido usada para los experimentos ex vivo. El electrodo se insertó 1 cm por debajo de la superficie del tejido. A, B y C indican los puntos donde el dopante fue infundido (solución salina o Au coloidal). La línea azul continua representa el contorno de la zona de coagulación, mientras que la línea roja discontinua representa el contorno de la zona dopada.

Se probaron tres protocolos de ARF: (1) tejido no dopado (grupo ND), (2) infusión previa de 2 ml de NaCl al 0.9% (Grupo NaCl), y (3) infusión previa de 2 ml de AuNPs al 0.1% en peso (grupo AuNPs). Cada protocolo se ejecutó un número de muestras ($n = 4$). La infusión tomó aproximadamente 1 minuto y se distribuyó en tres puntos diferentes (con una separación de 1 cm entre punto y punto tomando ~ 20 s para infundir solución en cada

uno de ellos) ubicados a lo largo de la longitud del electrodo y a la misma profundidad que el electrodo de ablación. Esto con el fin de lograr una distribución más o menos homogénea del dopante alrededor del electrodo, como se indica en la Figura 4.3.

Una vez completada la ARF, se identificó la zona de la ablación en el hígado mediante un corte a lo largo de la ruta de penetración del electrodo de RF. A simple vista, la zona de ablación se definió como la zona de decoloración blanca. Se tomaron imágenes con una cámara digital, las cuales posteriormente fueron procesadas en el software de versión libre ImageJ (National Institutes of Health, USA) para medir los diámetros axial y transversal.

4.3. Resultados

4.3.1. Caracterización eléctrica de las muestras de agar dopadas

En la Tabla 4.3, se presentan los resultados de la impedancia y conductividad eléctrica medidos en las muestras de agar. Como se esperaba, las muestras de agar sin dopar presentaron el valor de conductividad más bajo, que se incrementó después de haber dopado la esfera con NaCl o AuNPs. La conductividad más alta se obtuvo en la muestra de 1.5 % en peso de NaCl (0.145 S/m), seguida de 1 % en peso de AuNPs (0.138 S/m) y 1.0 % en peso de NaCl (0.113 S/m). El análisis de varianza confirmó que existen diferencias significativas en los valores de Z entre los grupos analizados. Los valores de conductividad eléctrica del sustrato en agar gel, obtenidos mediante modelo matemático, también se presentan en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Impedancia medida a partir de los phantoms de agar (n=10) y valores de σ (estimados a partir de simulaciones computacionales) del cilindro de gel agar y de la esfera.

| Muestra | Z (Ω) | $\sigma_{agar-gel}$ | σ_{esfera} |
|-------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| Agar | 322.4±2.7 | 0.067 | 0.067 |
| Agar + NaCl (1.0 wt %) | 213.6±2.4 | 0.067 | 0.113 |
| Agar + NaCl (1.5 wt %) | 177.5±4.1 | 0.067 | 0.145 |
| Agar + AuNPs (1.0 wt %) | 185.9±6.2 | 0.067 | 0.138 |

Bennett *et al.* [13], experimentalmente encontraron una relación lineal independiente de la frecuencia (hasta 100 kHz) entre la concentración de NaCl y la conductividad eléctrica de las muestras de agar dopados con NaCl como se muestra en la siguiente expresión:

$$\sigma(\text{S/m}) = 215 \times \frac{\text{gramos de NaCl}}{(\text{volumen de solución})} + 0.0529 \quad (4.7)$$

El valor residual encontrado sin NaCl (0.067 S/m) está más o menos de acuerdo con la compensación reportada por [13] en la Ecuación 4.7 y posiblemente está asociado con el componente insoluble de las muestras de agar a temperatura ambiente, ya que el agua desionizada tiene una conductividad eléctrica extremadamente baja (< 0.2 mS/m). Al usar la Ecuación 4.7 para estimar las conductividades eléctricas en los casos de dopado con NaCl, se obtuvieron valores más pequeños que los encontrados experimentalmente (por ejemplo, 0.09 S/m en lugar de 0.113 S/m considerando un dopaje de 1% en peso de NaCl y 0.1 S/m en lugar de 0.145 S/m considerando el dopaje de 1.5% en peso de NaCl). Esta diferencia se puede atribuir al error acumulado en la medición experimental de Z y la posterior estimación de σ mediante modelos computacionales. Por lo tanto, se propuso una ecuación similar a la Ecuación 4.7 que relaciona la conductividad eléctrica de un sustrato dopado con 0.01% de AuNPs con su concentración en el sustrato. Tomando como base los resultados experimentales obtenidos (1% en peso y 0.138 S/m), ésta sería:

$$\sigma(\text{S/m}) = 0.071 \cdot (\% \text{ en peso}) + \sigma_s \quad (4.8)$$

donde σ_s es la conductividad eléctrica del sustrato no dopado. Cabe indicar que esta es una expresión aproximada, puesto que se basa en un solo valor de concentración. Las estimaciones teóricas de la conductividad eléctrica de las soluciones coloidales o sustratos de AuNPs dopados con esta solución son difíciles de calcular, ya que dependen de varios factores entre los que se incluye la frecuencia de medición o el tamaño de NP [127]. En este sentido, la Ecuación 4.8 estaría limitada a una frecuencia de 500 kHz y un tamaño de NP de 10 nm.

4.3.2. Resultados computacionales

Como los resultados indicaron que la zona dopada tiene un efecto crucial en las distribuciones de temperatura y el tamaño de la zona de coagulación, aquí se dan a conocer los resultados para cada tamaño de zona dopada por separado.

En la Tabla 4.4, se muestran los resultados para ARF de 50, 70 y 90 V hasta el roll-off para el caso de 2 cm de zona dopada, y la Figura 4.4, presenta las distribuciones de temperatura relacionadas con ese caso. Como era de esperarse, la impedancia inicial disminuyó ligeramente a medida que aumentaba la concentración de dopante con valores generalmente bajos en el caso de las AuNPs. El tiempo de roll-off (tiempo en que se llega

a 100Ω , $t_{100-\Omega}$) presentó valores relativamente similares a los 50 V (450 – 479 s), siendo el valor más alto el de AuNPs a 10%. El retraso del roll-off implica un mayor tiempo de ablación y, por lo tanto, una mayor cantidad de energía suministrada. En términos del tamaño de la zona de coagulación, los valores del diámetro transversal aumentaron con la concentración de dopante, de 2.6 cm para el caso tejido no dopado (ND) a 4.4 cm para el caso de tejido dopado con nanopartículas de oro (AuNPs) al 10% y en este caso el volumen de coagulación tiende a ser más esférico. Al aumentar el voltaje a 70 y 90 V, el roll-off se produjo antes y las zonas de coagulación obtenidas fueron más pequeñas, especialmente por la considerable reducción en el diámetro transversal, ya que el diámetro axial no es afectado por el voltaje aplicado.

La Tabla 4.5, muestra los resultados correspondientes a una zona dopada de 3 cm para ARF aplicando 50, 70 y 90 V hasta el roll-off, con sus distribuciones de temperatura asociadas en la Figura 4.5. La impedancia inicial disminuyó a medida que la concentración de dopante aumentó y alcanzó valores más bajos que en la zona dopada de 2 cm, con tiempos de roll-off más cortos. Finalmente, en la Tabla 4.6 se muestran los resultados de una zona dopada de 4 cm para ARF aplicando voltajes de 50, 70 y 90 V hasta el roll-off, con sus respectivas distribuciones de temperatura en la Figura 4.6. La impedancia inicial fue incluso más baja que en el caso de la zona dopada con 3 cm y disminuyó conforme se aumentó la concentración de dopante. Los tiempos de roll-off fueron incluso más cortos que la zona dopada de 3 cm y los diámetros de coagulación tanto axial como transversal fueron menores, especialmente para 50 V. En general, se observó que el diámetro de la zona de coagulación disminuyó a medida que aumentaba el diámetro de la zona de dopaje.

Tabla 4.4. Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 2 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9% y AuNPs (0.01% en peso).

| Dopante | Z_i (Ω) | 50 V | | | 70 V | | | 90 V | | | |
|---------|--------------------|------------------|-----|-----|------------------|-------|-----|------------------|------|-----|-----|
| | | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | |
| ND | 87.7 | 457 | 2.7 | 4.4 | 94.5 | 1.6 | 3.8 | 31.5 | 1.0 | 3.7 | |
| NaCl | 1% | 84.6 | 454 | 2.8 | 4.3 | 95 | 1.7 | 4.0 | 35 | 1.2 | 3.7 |
| | 2% | 82 | 452 | 2.8 | 4.3 | 97.5 | 1.7 | 4.0 | 35.5 | 1.2 | 3.7 |
| | 5% | 75.5 | 457 | 3.1 | 4.6 | 103 | 1.9 | 4.0 | 36 | 1.3 | 3.8 |
| | 10% | 67.8 | 450 | 3.5 | 5.0 | 109.5 | 2.2 | 4.2 | 37.5 | 1.3 | 3.9 |
| AuNPs | 1% | 78 | 456 | 3.0 | 4.5 | 101 | 1.8 | 4.0 | 35.5 | 1.2 | 3.6 |
| | 2% | 71.8 | 451 | 3.2 | 4.7 | 106.5 | 2.0 | 4.1 | 36.5 | 1.3 | 3.8 |
| | 5% | 60 | 448 | 3.7 | 4.8 | 120.5 | 2.6 | 4.2 | 41 | 1.5 | 4.0 |
| | 10% | 51.6 | 479 | 4.4 | 5.0 | 144 | 3.2 | 4.4 | 49.5 | 2.3 | 4.0 |

Unidades para en cm

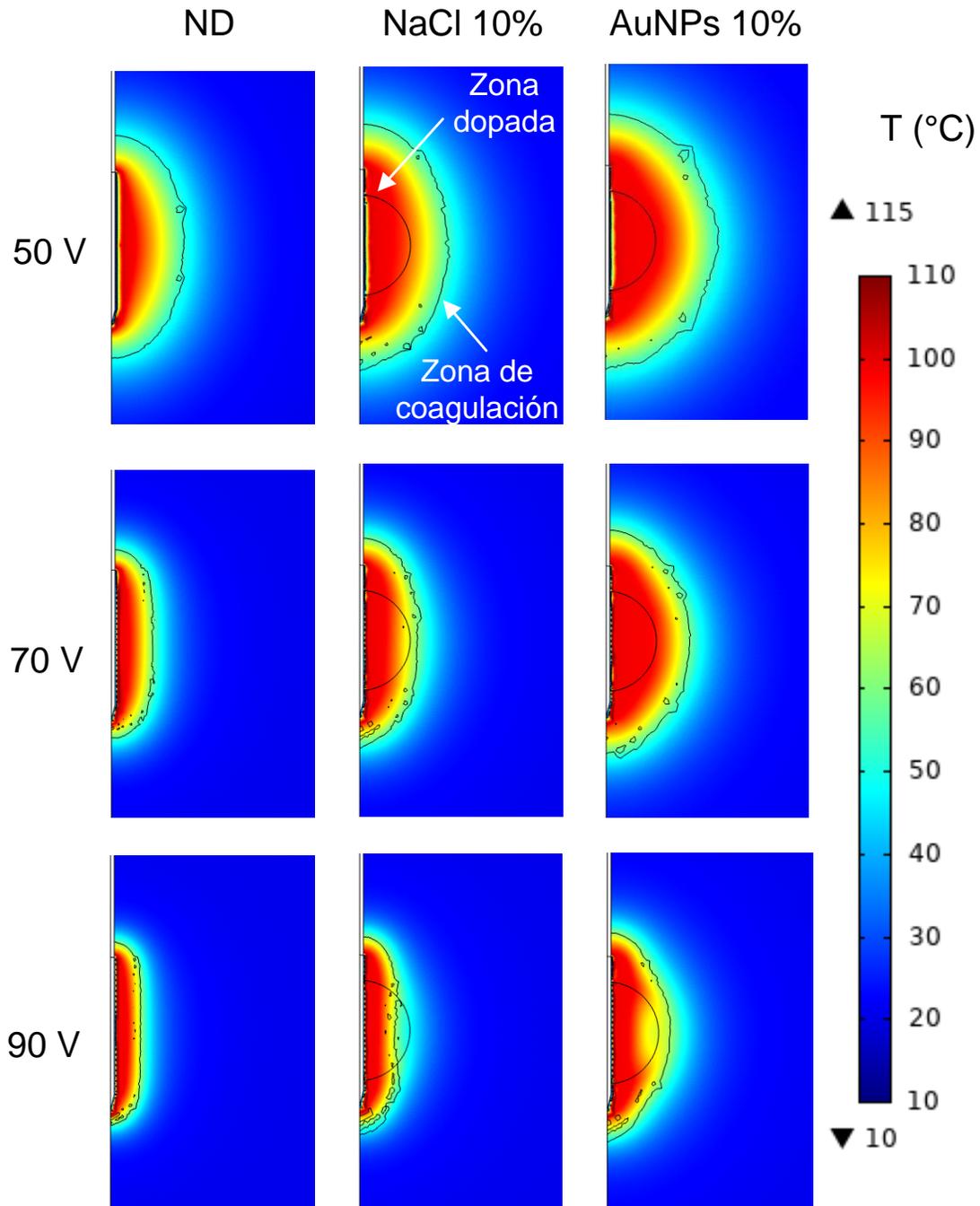


Figura 4.4. Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 2 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado.

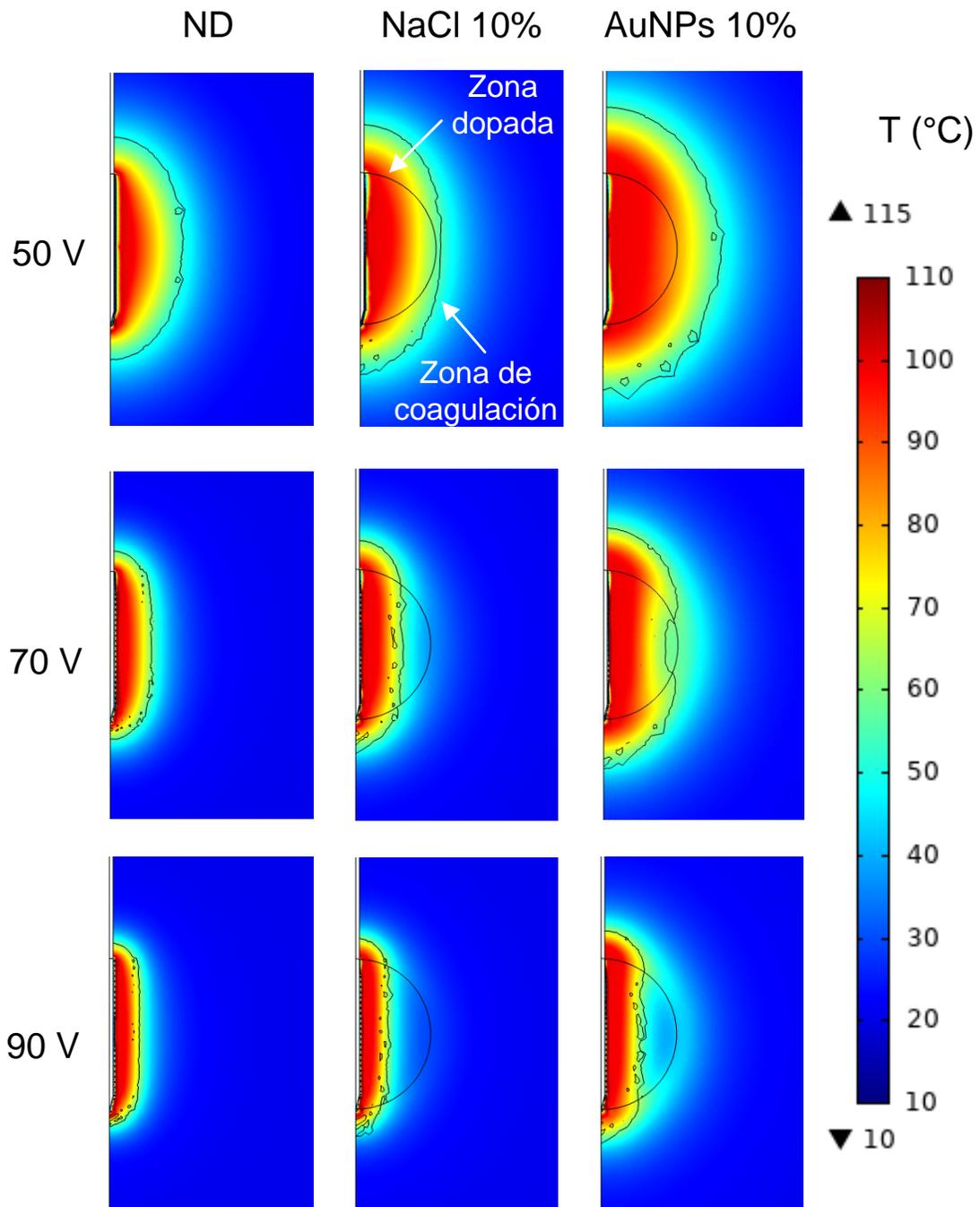


Figura 4.5. Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 3 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado.

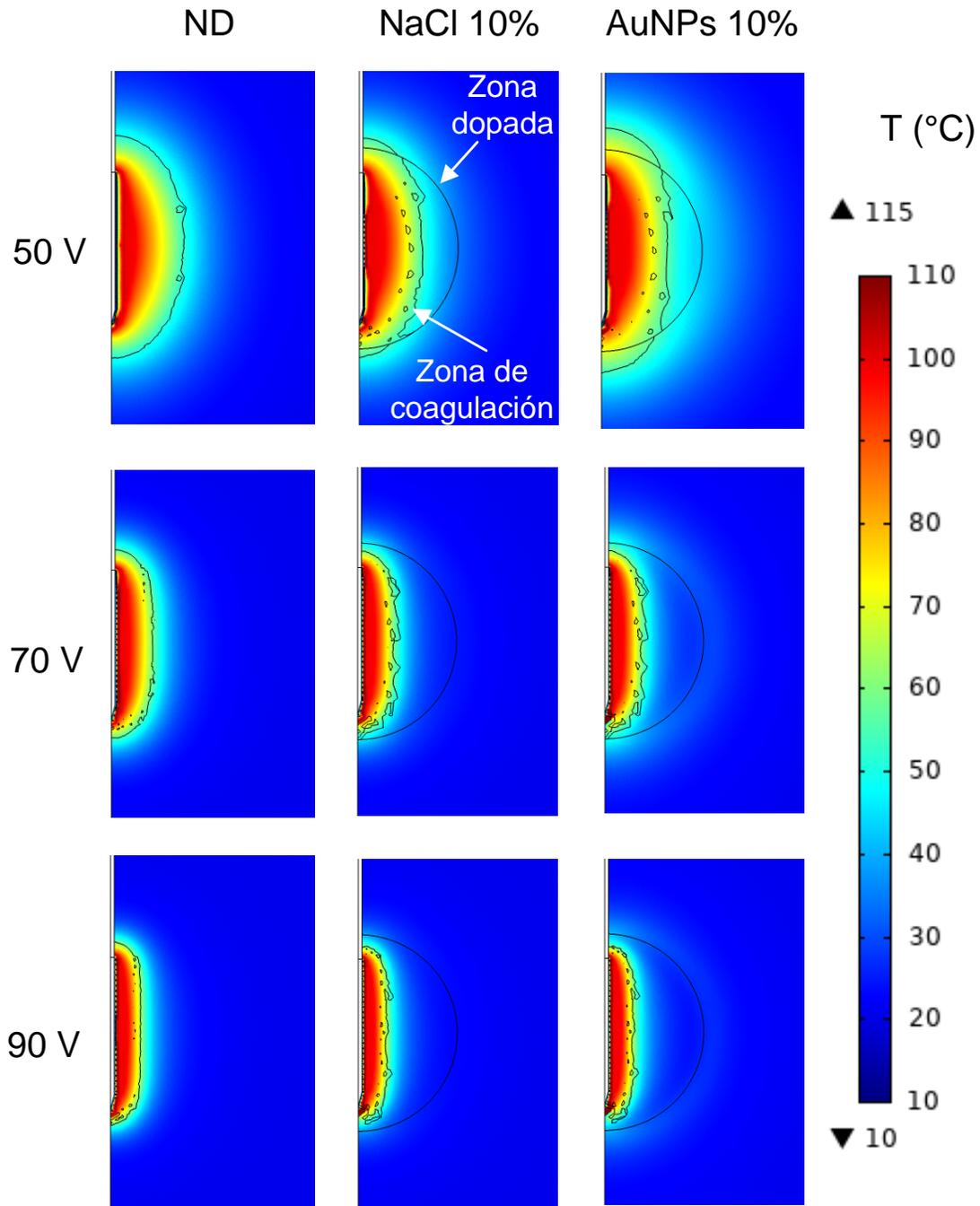


Figura 4.6. Distribuciones de temperatura calculadas al tiempo de roll-off para diferentes valores de voltaje aplicado en una zona esférica de 4 cm, dopada con soluciones de NaCl y AuNPs al 10%. ND: caso de tejido no dopado.

Tabla 4.5. Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 3 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9 % y AuNPs (0.01 % en peso).

| Dopante | Z_i (Ω) | 50 V | | | 70 V | | | 90 V | | | |
|---------|--------------------|------------------|-------|-----|------------------|-------|-----|------------------|------|-----|-----|
| | | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | |
| ND | 87.7 | 465.5 | 2.7 | 4.4 | 94.5 | 1.6 | 3.8 | 31.5 | 1.0 | 3.7 | |
| NaCl | 1 % | 82.5 | 438 | 2.6 | 4.4 | 92 | 1.8 | 3.9 | 32 | 1.2 | 3.8 |
| | 2 % | 78 | 421.5 | 2.7 | 4.5 | 90 | 1.8 | 4.0 | 31.5 | 1.2 | 3.8 |
| | 5 % | 67.7 | 392 | 2.7 | 4.6 | 86.5 | 1.8 | 4.2 | 30 | 1.2 | 3.8 |
| | 10 % | 57 | 382 | 3.1 | 4.8 | 87 | 1.8 | 4.2 | 30.5 | 1.3 | 3.9 |
| AuNPs | 1 % | 71.7 | 402 | 2.7 | 4.5 | 88 | 1.8 | 4.1 | 30.5 | 1.3 | 3.7 |
| | 2 % | 62 | 385 | 3.0 | 4.8 | 86.5 | 1.8 | 4.2 | 30 | 1.3 | 3.7 |
| | 5 % | 47.6 | 399.5 | 3.0 | 4.8 | 97.8 | 1.9 | 4.3 | 34 | 1.3 | 4.0 |
| | 10 % | 38 | 468 | 4.5 | 5.5 | 126.5 | 2.5 | 4.8 | 43.5 | 1.7 | 4.2 |

Unidades en cm

Tabla 4.6. Resultados de ARF para diferentes valores de voltaje aplicado sobre una zona esférica de 4 cm de diámetro para un caso de tejido no dopado (ND), y dos tipo de dopantes: NaCl al 0.9 % y AuNPs (0.01 % en peso).

| Dopante | Z_i (Ω) | 50 V | | | 70 V | | | 90 V | | | |
|---------|--------------------|------------------|-----|-----|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-----|
| | | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | $t_{100-\Omega}$ | B | A | |
| ND | 87.7 | 440 | 2.7 | 4.4 | 94.5 | 1.6 | 3.8 | 31.5 | 1.0 | 3.7 | |
| NaCl | 1 % | 81.4 | 400 | 2.7 | 4.4 | 87 | 1.6 | 3.9 | 30 | 1.2 | 3.6 |
| | 2 % | 76 | 367 | 2.6 | 4.4 | 80 | 1.7 | 3.9 | 29 | 1.2 | 3.6 |
| | 5 % | 64 | 306 | 2.5 | 4.3 | 66 | 1.7 | 3.9 | 25.5 | 1.2 | 3.6 |
| | 10 % | 52 | 269 | 2.5 | 4.4 | 55 | 1.7 | 3.8 | 22.5 | 1.2 | 3.4 |
| AuNPs | 1 % | 69 | 327 | 2.5 | 4.4 | 71 | 1.7 | 3.9 | 27 | 1.2 | 3.6 |
| | 2 % | 58 | 287 | 2.5 | 4.4 | 60 | 1.7 | 3.9 | 27 | 1.2 | 3.6 |
| | 5 % | 42 | 245 | 2.5 | 4.4 | 50.5 | 1.6 | 3.8 | 20.5 | 1.2 | 3.6 |
| | 10 % | 31.9 | 265 | 2.6 | 4.9 | 54.5 | 1.7 | 3.9 | 21.5 | 1.2 | 3.6 |

Unidades en cm

4.3.3. Resultados *ex vivo*

La Tabla 4.7 muestra los resultados de los experimentos *ex vivo* y en la Figura 4.7 se muestran ejemplos de las coagulaciones para cada grupo de condición de dopaje hasta el roll-off, el cual ocurrió primero para el grupo ND (281 ± 31 s) y el más largo en el grupo AuNPs (432 ± 36 s). Los resultados muestran una relación directa entre el tiempo de roll-off y el tamaño de la zona de coagulación, donde los diámetros más pequeños corresponden al grupo ND (2.4 ± 0.2 cm) y los más grandes se encuentran en el grupo de AuNPs (3.7 ± 0.3 cm). No se observaron diferencias significativas en la impedancia inicial de los grupos: $70.7 \pm 6.3 \Omega$, $73.2 \pm 4.0 \Omega$ y $74.4 \pm 2.4 \Omega$, para los grupos de ND, NaCl y AuNPs, respectivamente, lo cual se puede deber a la baja precisión del generador de RF ($\pm 10\%$).

También se realizaron simulaciones por computadora con el voltaje aplicado en los experimentos *ex vivo*. Con el voltaje mencionado, el diámetro transversal de la zona de

Tabla 4.7. Resultados de los experimentos *ex vivo* para los tres grupos considerados.

| Grupo | Diámetros de coagulación | | $t_{\text{roll-off}}$ (s) |
|-------|--------------------------|---------------|---------------------------|
| | Transversal (cm) | Axial (cm) | |
| ND | 2.4 ± 0.2 | 3.4 ± 0.5 | 281 ± 31 |
| NaCl | 3.0 ± 0.4 | 3.7 ± 0.4 | 379 ± 12 |
| AuNPs | 3.7 ± 0.3 | 4.1 ± 0.2 | 432 ± 36 |

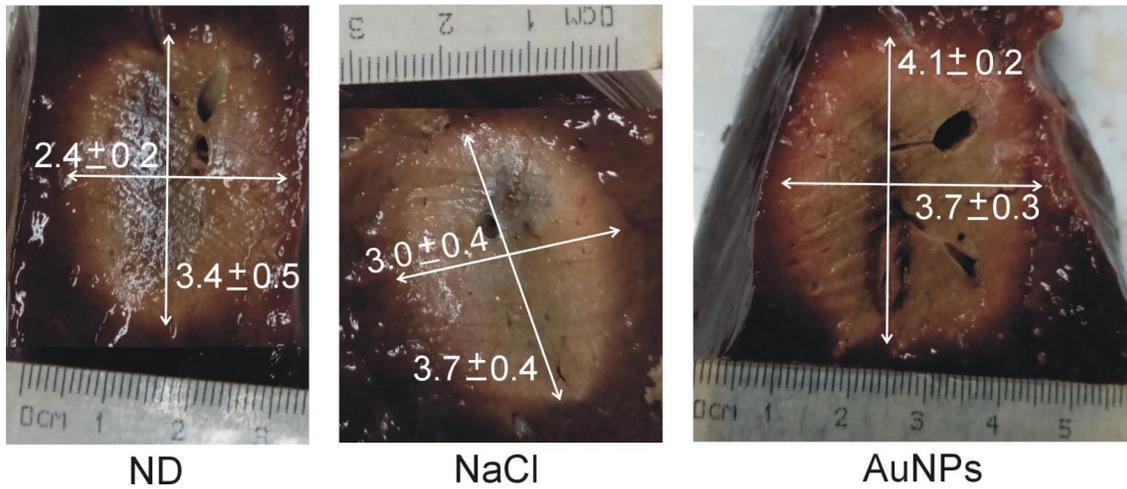


Figura 4.7. Coagulación creada con ARF sobre muestras de hígado no dopado (ND), muestras con 2 ml de NaCl al 0.9% y muestras dopadas con 2 ml de AUNPs

coagulación asumiendo una zona no dopada (ND), fue de 2.2 cm. Considerando una zona dopada de 2 cm de diámetro y un dopaje de NaCl, el diámetro transversal de la zona de coagulación estuvo en el rango de 2.4 a 2.9 cm (variando en concentraciones de 1% a 10%). Mientras que para las AuNPs, fue de 2.6 a 3.8 cm (con la misma variación en concentración que para el caso de NaCl). Estos valores fueron muy similares a los que se obtuvieron en los experimentos *ex vivo*. En contraste, los tiempos de roll-off predichos en el modelo computacional en general fueron más cortos (222 - 289 s) que los medidos en los experimentos *ex vivo* (281 - 432 s). Cuando se consideraron zonas dopadas con diámetros más grandes (3 y 4 cm), el modelo predijo diámetros transversales de zona de coagulación más pequeños que los obtenidos en los experimentos *ex vivo*.

4.4. Discusión

El primer paso fue evaluar cómo cambian las propiedades del sustrato dopado con el tipo y la concentración de dopante. Se consideraron dos fluidos base como dopantes:

solución salina normal y oro coloidal. Mientras que la infusión de solución salina se ha utilizado clínicamente a diferentes concentraciones para dopar el tejido de interés durante la ARF [8,111], el oro coloidal se utiliza poco en la práctica clínica [60]. El uso de un fluido dopante antes y durante la ARF se asocia con dos fenómenos 1) mayor conductividad eléctrica del sustrato, espacialmente si se usa solución salina hipertónica ($> 3\%$) en lugar de solución salina normal (0.9%); y 2) el roll-off se retrasa debido a la rehidratación del tejido desecado (sólo con infusión continua o administración periódica durante la ARF). En este trabajo, sólo se consideró el primero de ellos, ya que se asumió que el dopaje era por infusión previa a la ARF (es decir, por preinyección), en cuyo caso sólo se esperaba que el dopante modificara las propiedades del tejido.

Aunque algunos autores han sugerido que las NP podrían aumentar significativamente la conductividad térmica del sustrato hasta en un $\sim 23\%$, esto solo sería cierto a concentraciones muy altas (por ejemplo, una fracción de volumen del 4% [128]). De hecho, las estimaciones teóricas en este trabajo (Tabla 4.2) mostraron que el volumen ocupado por las NP es mucho más pequeño, por ejemplo $5 \times 10^{-5}\%$ cuando se infunde oro coloidal al 10% (0.01% en peso) en el sustrato. De acuerdo con dichas estimaciones (ver sección 4.2.2), únicamente la conductividad eléctrica se modifica sustancialmente por el efecto de los dopantes salinos y coloidales a base de oro, al menos en las concentraciones consideradas aquí (menos de 10% en peso). Esto concuerda con estimaciones previas de las propiedades del tejido mezclado con solución salina, cuando se observó que la conductividad eléctrica cambiaba drásticamente con la relación de mezcla de solución salina-tejido, mientras que la conductividad térmica apenas cambiaba [129].

Aunque las propiedades eléctricas del oro coloidal han sido previamente evaluadas [130], hasta el momento no se tiene conocimiento de la existencia de estudios en los que se evaluó la conductividad eléctrica de las mezclas de AuNPs. Los datos que se muestran en la Tabla 4.2, proporcionan valores orientativos sobre como la conductividad eléctrica de un sustrato dopado con oro coloidal podría cambiar a diferentes concentraciones de peso entre 1 y 10% . Es razonable suponer que una concentración más alta de agente dopante en el sustrato ($> 10\%$) y otros tipos de dopantes más conductores (por ejemplo, solución salina hipertónica o AuNPs $> 0.01\%$ en peso) proporcionarían valores de conductividad más altos.

Después de haber verificado que la adición de un fluido (solución salina normal u oro coloidal 0.01% en peso) a un sustrato en concentraciones entre 1% y 10% sólo modificaba su conductividad eléctrica, se prosiguió a explorar el desempeño eléctrico y térmico de

una región esférica dopada durante la ARF. Para ello, se construyó un modelo numérico basado en una zona dopada rodeada de tejido no dopado, es decir, similar a los modelos de dos compartimentos, como el propuesto en [67, 85]. Estos modelos han mostrado que la presencia de un tumor con mayor conductividad eléctrica que la del tejido que lo rodea proporciona distribuciones de temperatura diferentes que los modelos basados en tejido homogéneo (modelos de un solo compartimento). También sugieren que el máximo voltaje aplicado antes del roll-off es diferente en función del tamaño del tumor y se reduce a medida que incrementa el diámetro del tumor [67].

Los resultados computacionales obtenidos de este análisis, mostraron que en el modelo de tejido no dopado (ND), la relación entre el diámetro de la zona dopada y la longitud del electrodo determina el rendimiento eléctrico y térmico de la ARF. A medida que el tamaño de la zona dopada excede la longitud del electrodo (es decir, cuando el electrodo se encuentra completamente dentro de la zona dopada, como en el caso de 4 cm), la distribución de temperatura es más parecida al caso de ARF de tejido homogéneo, es decir, la densidad de corriente y el calentamiento se producen principalmente en los bordes del electrodo. Se produce un efecto conocido como “efecto de borde” el cual limita en gran medida el crecimiento del diámetro transversal y la esfericidad de la zona de coagulación.

Por otro lado, también se encontró que si la longitud del electrodo excede el límite de la zona dopada de manera que los bordes del electrodo se encuentren fuera de ésta (como en el caso de 2 cm), el efecto de borde se compensa debido a que el fluido introducido en dicha zona le brinda mayor conductividad eléctrica, lo que se traduce en mayor densidad de corriente en la zona central que en los bordes, donde se pueden ver zonas de calentamiento independientes en los primeros segundos. Este comportamiento fue amplificado por la presencia de un dopante altamente conductor, en la medida en que la densidad de corriente fue mayor que en el caso del tejido no dopado. Como consecuencia, los resultados computacionales de las Figuras 4.4, 4.5 y 4.6 sugieren que el siguiente procedimiento podría ser un método eficaz para ablacionar un tumor esférico: (1) un electrodo más largo que el diámetro del tumor (por ejemplo, 1 cm más largo), (2) ubicar el electrodo de tal manera que los bordes de éste se encuentren rodeados de tejido sano, y (3) dopar el tumor con una concentración suficientemente alta de agentes conductores. Esto podría crear zonas de coagulación relativamente esféricas capaces de destruir el tumor con un mayor margen de seguridad. Desde el punto de vista oncológico, es importante reconocer que atravesar el tumor con la punta afilada del electrodo antes de la ARF y exceder sus límites podría implicar cierto riesgo de diseminación de células tumorales [131].

Sin embargo, también es cierto que el tejido adyacente a la punta debe ser extirpado para reducir en gran medida el riesgo de diseminación.

Los resultados de este estudio sugieren además, que cuando la ARF se realiza con sustratos altamente conductivos, se obtienen volúmenes de coagulación más grandes a bajo voltaje (50 V). Sin embargo, voltajes moderados y altos (70 y 90 V) pueden calentar el tejido rápidamente, pero implica el riesgo de un roll-off prematuro, lo que limita notablemente el crecimiento del diámetro transversal de la zona de coagulación. Este rápido calentamiento de ARF en un sustrato altamente conductor fue demostrado por Ji *et al.* [132] en un estudio *ex vivo* en el que se registró la evolución de temperatura del tejido a 1 y 2 cm del electrodo. Tanto los resultados computacionales como los experimentales que aquí se presentan, sugieren que cuando se incrementa la conductividad eléctrica del dopante, el diámetro transversal es mayor que el diámetro axial, por lo que la zona de coagulación es más esférica, lo cual concuerda con los resultados expresados por Ji *et al.* [132]. Sin embargo, su configuración experimental y la que se realizó en este trabajo comparten la incertidumbre sobre la distribución exacta del dopante alrededor del electrodo. Por esta razón, los resultados computacionales que aquí se presentan, sugieren que en los modelos experimentales, el dopante se pudo haber concentrado en la zona central del electrodo, logrando así un calentamiento preferente en la zona antes mencionada, además de una coagulación más esférica.

La recomendación con respecto a el uso de bajo voltaje en lugar de alto se opone al protocolo de impedancia controlada, el cual mediante pulsos de alto voltaje se utiliza muy ampliamente en la práctica clínica. Este protocolo demostró ser mejor que un protocolo continuo de bajo voltaje realizado anteriormente por Goldberg *et al.* [133] y mejorado posteriormente por Solazzo *et al.* [134]. Sin embargo, estos estudios usaron tejido homogéneo (es decir, tejido no dopado). Otros estudios experimentales sobre la ARF combinada con la infusión de solución salina podrían proporcionar potencia de RF a un alto voltaje con pocas atenuaciones [9]. De hecho, por la experiencia clínica de ablación de tumores menores a 2 cm con un electrodo de 3 cm con infusión de solución salina hipertónica, solo en la zona central del electrodo mostró que era posible administrar potencia sin deslizamientos cuando se infunde un volumen extra después de 4 min [111]. La discrepancia de estos resultados con los del modelo que aquí se presenta, es que el líquido dopante posiblemente proporcione un efecto de hidratación adicional que podría ser la causa parcial del retraso del roll-off, como se modeló en [81]. Los resultados computacionales sugieren la necesidad de explorar protocolos optimizados para el caso

de sustratos dopados con fluidos altamente conductores y sugieren además, que en estos casos la relación entre la longitud del electrodo y el tamaño del tumor podría condicionar el resultado en términos de volumen de la zona de coagulación.

Los resultados computacionales y experimentales obtenidos mostraron un buen acuerdo en términos del diámetro transversal de la zona de coagulación al asumir una zona dopada de 2 cm de diámetro, lo que sugiere que durante los experimentos *ex vivo* el dopante se pudo haber extendido en un área de ese tamaño. El tiempo transcurrido hasta el roll-off predicho por el modelo computacional fue menor que el observado en los experimentos *ex vivo*. Esto se atribuye al hecho de que en el modelo computacional no se incluye el efecto de posible rehidratación por parte del líquido dopante, que se ha demostrado que retrasa ligeramente la aparición del roll-off [81].

Finalmente, aunque no existen muchos datos disponibles sobre las ventajas de los nanofluidos contra la solución salina para dopar los tejidos, hay que recordar que existen riesgos graves asociados con la infusión de grandes cantidades de líquido durante la ARF [135], y parece razonable sugerir que se debe lograr una conductividad eléctrica más alta con la menor cantidad de líquido que sea posible.

4.4.1. Limitantes

Cabe señalar algunas limitantes. En primer lugar, las estimaciones teóricas mostraron que la presencia de NaCl o AuNPs en las concentraciones consideradas sólo afectó las características eléctricas del sustrato. Esto podría ser válido con fluidos en concentraciones más altas (es decir, $> 0.9\%$ en el caso de NaCl y 0.01% en el caso del oro coloidal al 0.01% en peso) o cuando el sustrato está dopado con concentraciones más altas de fluido dopante (es decir, mayores a 10%). También es importante señalar que las estimaciones teóricas de densidad, calor específico volumétrico y conductividad térmica del sustrato dopado, se basaron en expresiones que se han supuesto para estudiar tejidos con contenido variable de agua [123]. En segundo lugar, en el estudio de modelado se asumió que el dopante se distribuyó esféricamente alrededor del electrodo. Esto debe considerarse como una primera aproximación a la situación real, que podría ser diferente en el caso de un tejido heterogéneo en el que los vasos sanguíneos podrían evacuar preferentemente el agente dopante [136]. En tercer lugar, se asumió un modelo estático en el que durante el tiempo de ablación, el dopante estaba presente en una zona bien delimitada, esto supondría que una cantidad de AuNPs, estaría relativamente confinada en un tiempo relativamente largo. En

cuarto lugar, el modelo consideró que la conductividad eléctrica de los sustratos dopados cayó en dos órdenes de magnitud una vez que la temperatura alcanzó los 100°C. Sin embargo, no hay datos experimentales disponibles sobre la conducción eléctrica a través de tejidos dopados con AuNPs, es decir, todavía no se sabe si el *residuo seco* formado por las mismas NPs puede conducir la corriente de RF de alguna manera. Por último, las Ecuaciones 4.7 y 4.8 que relacionan la conductividad eléctrica (σ) del sustrato dopado con la concentración del dopante (NaCl o AuNPs), se construyeron a partir de muy pocos datos experimentales, que también tienen una incertidumbre asociada. Además, existe cierta incertidumbre sobre la linealidad de las relaciones entre la cantidad de sustrato dopado y la conductividad. En este sentido, se deberían realizar más estudios experimentales para establecer con mayor precisión la relación entre concentraciones de dopante y conductividad eléctrica resultante, especialmente en condiciones de perfusión de sangre (*in vivo*). En consecuencia, dado que este estudio no evaluó el impacto de estas limitaciones mediante análisis de sensibilidad, las conclusiones podrían ser diferentes en el caso de poder tener relaciones más exactas entre σ y concentración de dopante.

CONCLUSIONES

1. Se realizó un análisis de la distribución de temperatura y el tamaño de la zona de coagulación calculado por un modelo de ARF de dos compartimentos en el que simultáneamente se incluyeron cambios reversibles en la conductividad eléctrica (σ) del tejido debido a la temperatura y cambios irreversibles debido a la coagulación térmica. Las simulaciones numéricas mostraron que las diferencias entre ambos modelos fueron de 0.1 y 0.2 cm para diámetros axiales y transversales, respectivamente. Esto sugiere que los cambios irreversibles de la conductividad eléctrica no tienen impacto significativo en términos de la zona de coagulación en los modelos de ARF de dos compartimentos, lo que significa que los modelos matemáticos podrían simplificarse.

Con respecto a la adición de soluciones dopantes para favorecer el incremento de σ se observó que:

2. La adición de NaCl o AuNPs a concentraciones menores al 10% únicamente modifican la conductividad eléctrica del sustrato dopado y tiene poco efecto sobre las características térmicas.
3. Los sustratos dopados altamente conductores requieren bajos voltajes para obtener grandes zonas de coagulación.
4. El dopaje con AuNPs puede agrandar la zona de coagulación, de manera que, es posible lograr zonas de coagulación más esféricas.
5. Existe una relación directa entre el tamaño de la zona de dopaje y la longitud del electrodo por lo que para lograr zonas de coagulación más esféricas, es importante que la zona de dopaje no sobrepase la longitud del electrodo.
6. En el caso de dopaje con AuNPs, hay una relación no lineal entre el tiempo de aparición del roll-off con respecto a la proporción de dopante.

7. La combinación de ARF con dopaje de AuNPs en la región del tumor, podría mejorar las técnicas de ablación actuales al lograr una coagulación completa del tumor en una sola aplicación.

Aportaciones

Este proyecto de tesis propone una solución a uno de los problemas más comunes que existen en el tratamiento de tumores mediante ablación con radiofrecuencia: el volumen de ablación limitado por la aparición del roll-off.

En el trabajo que se realizó se propuso un nuevo protocolo del proceso de ARF en el cual el uso de fluidos altamente conductivos favorece una distribución de temperatura más homogénea en el tejido debido al retraso del roll-off.

Publicaciones generadas

Durante el desarrollo de este proyecto, se generaron los trabajos que se enlistan a continuación.

1. Castro-López D. L., Berjano E. & Romero-Méndez R. (2018), *Use of nanofluids for RF thermal ablation of tissue: A computational model*, Memorias del Congreso Internacional Anual de la SOMIM.
2. Castro-López D. L., Trujillo M., Berjano E. & Romero-Méndez R. (2020), *Two-compartment mathematical modeling in RF tumor ablation: New insight when reversible changes in electrical conductivity are considered*, Mathematical Biosciences and Engineering, 17(6), 7980-7993.
3. Castro-López D. L., Berjano E. & Romero-Méndez R. (2021), *Radiofrequency ablation combined with conductive fluid based dopants (saline normal and colloidal gold): computer modeling and ex vivo experiments*, BioMedical Engineering OnLine, 20(1), 1-20.

Problemas a resolver a futuro

Existen varios temas de oportunidad a tratar a futuro con base a este proyecto. A continuación, se presenta una lista de puntos a tratar en futuras investigaciones:

1. Desarrollo de modelos matemáticos que permitan determinar el tamaño de la zona de coagulación cuando además de incluir los cambios irreversibles de σ , también se considera la dependencia de la temperatura de propiedades térmicas como conductividad térmica y calor específico.
2. Cuantificar la conductividad eléctrica del tejido dopado con diferentes tipos de nanofluido.
3. Desarrollo de pruebas experimentales (*ex vivo*) ubicando sensores de temperatura a una distancia conocida con respecto al electrodo activo para conocer con más precisión el tamaño de la zona de coagulación.
4. Desarrollo de pruebas experimentales (*ex vivo*) en las que el nanofluido sea perfundido durante la ARF.
5. Desarrollo de pruebas experimentales (*ex vivo*) variando el tipo de nanofluido.
6. Estudiar cómo es la biocinética y biodistribución de la sustancia dopante, es decir, qué zona ocupa espacial y temporalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] “World Health Organization website. Cancer,” 2020.
- [2] J. G. Garza Salazar and P. Juárez Sánchez, “El cáncer,” 2013.
- [3] J. Vidal-Jove, E. Perich, M. Garcia-Bernal, and M. A. del Castillo, “Hyperthermic ablation by ultrasound guided high intensity focused ultrasound (usghifu) plus systemic chemotherapy (sc) for locally advanced pancreatic cancer: the secret of longer survival,” in *Journal of Therapeutic Ultrasound*, vol. 2, pp. 1–1, BioMed Central, 2014.
- [4] D. Haemmerich, L. Chachati, A. S. Wright, D. M. Mahvi, F. T. Lee, and J. G. Webster, “Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: Effect of coolant temperature on lesion size,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 4, pp. 493–500, 2003.
- [5] F. Burdío, E. J. Berjano, A. Navarro, J. M. Burdío, A. Güemes, L. Grande, R. Sousa, J. Subiró, A. Gonzalez, I. Cruz, T. Castiella, E. Tejero, R. Lozano, and M. A. de Gregorio, “RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: What is the optimal location of the saline infusion?,” *BioMedical Engineering Online*, 2007.
- [6] P. Bruners, H. Müller, R. Günther, T. Schmitz-Rode, and A. Mahnken, “Fluid-modulated bipolar radiofrequency ablation: an ex-vivo evaluation study,” *Acta Radiologica*, vol. 49, no. 3, pp. 258–266, 2008.
- [7] J. Alba, A. Gonzalez-Suarez, M. Trujillo, and E. Berjano, “Theoretical and experimental study on RF tumor ablation with internally cooled electrodes: When does the roll-off occur?,” *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, pp. 314–317, 2011.
- [8] A. M. Qadri, N. J. Chia, and E. H. Ooi, “Effects of saline volume on lesion formation during saline-infused radiofrequency ablation,” *Applied Mathematical Modelling*, vol. 43, pp. 360–371, mar 2017.

- [9] S. N. Goldberg, M. Ahmed, G. S. Gazelle, J. B. Kruskal, J. C. Huertas, E. F. Halpern, B. S. Oliver, and R. E. Lenkinski, “Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: Effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation - Phantom and porcine liver study,” *Radiology*, vol. 219, no. 1, pp. 157–165, 2001.
- [10] S. A. Solazzo, Z. Liu, S. M. Lobo, M. Ahmed, A. U. Hines-Peralta, R. E. Lenkinski, S. N. Goldberg, R. E. Lenkinski, and S. N. Goldberg, “Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity—an agar phantom and computer modeling study,” *Radiology*, vol. 236, pp. 495–502, aug 2005.
- [11] T. Ishikawa, T. Kubota, R. Horigome, N. Kimura, H. Honda, A. Iwanaga, K. Seki, T. Honma, and T. Yoshida, “Radiofrequency ablation during continuous saline infusion can extend ablation margins,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 8, pp. 1278–1282, 2013.
- [12] X. Y. Jiang, T. Q. Zhang, G. Li, Y. K. Gu, F. Gao, W. Yao, Y. yang Zhang, and J. hua Huang, “Increasing radiofrequency ablation volumes with the use of internally cooled electrodes and injected hydrochloric acid in ex vivo bovine livers,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 35, pp. 37–43, jan 2019.
- [13] D. Bennett, “NaCl doping and the conductivity of agar phantoms,” *Materials Science and Engineering C*, 2011.
- [14] R. D. Da Fonseca, M. S. Monteiro, M. P. Marques, B. C. Motta, G. D. Dos Anjos Guimaraes, P. R. Do Santos, R. P. Jacobi, and S. De Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, “Roll-Off Displacement in Ex Vivo Experiments of RF Ablation with Refrigerated Saline Solution and Refrigerated Deionized Water,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, no. 5, pp. 1390–1401, 2019.
- [15] M. F. Callaghan, T. Lund, P. Hashemzadeh, I. M. Roitt, and R. H. Bayford, “An investigation of the impedance properties of gold nanoparticles,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 224, no. 1, 2010.
- [16] E. Sassaroli, K. C. P. Li, and B. E. O. Neill, “Radio frequency absorption in gold nanoparticle suspensions: a phenomenological study,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 45, p. 75303, feb 2012.
- [17] M. Ostovari, N. Riahi Alam, M. Zabihzadeh, M. M. Gharib-Vand, and M. Hoseini-Ghahfarokhi, “The effect of gold nanoparticles on electrical impedance of tissue on

- low frequency ranges,” *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, vol. 8, no. 3, pp. 241–250, 2018.
- [18] N. Neshatvar, R. Damaso, N. Seifnaraghi, A. Demosthenous, and R. Bayford, “Towards a system for tracking drug delivery using frequency excited gold nanoparticles,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 21, pp. 1–10, 2019.
- [19] J. Cardinal, J. R. Klune, E. Chory, G. Jeyabalan, J. S. Kanzius, M. Nalesnik, and D. A. Geller, “Noninvasive radiofrequency ablation of cancer targeted by gold nanoparticles,” *Surgery*, vol. 144, pp. 125–132, aug 2008.
- [20] P. Cherukuri, E. S. Glazer, and S. A. Curley, “Targeted hyperthermia using metal nanoparticles,” 2010.
- [21] S. Nikzad, G. Mahmoudi, P. Amini, M. Baradaran-Ghahfarokhi, A. Vahdat-Moaddab, S. M. Sharafi, L. Hojaji-Najafabadi, and A. Hosseinzadeh, “Effects of radiofrequency radiation in the presence of gold nanoparticles for the treatment of renal cell carcinoma,” *Journal of Renal Injury Prevention*, vol. 6, no. 2, pp. 103–108, 2017.
- [22] M. B. Cortie, D. L. Cortie, and V. Timchenko, “Heat transfer from nanoparticles for targeted destruction of infectious organisms,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 34, pp. 157–167, feb 2018.
- [23] Y. L. Shao, B. Arjun, H. L. Leo, and K. J. Chua, “Nano-assisted radiofrequency ablation of clinically extracted irregularly-shaped liver tumors,” *Journal of Thermal Biology*, vol. 66, no. April, pp. 101–113, 2017.
- [24] T. Mocan, R. Stiufuc, C. Popa, I. Nenu, C. Pestean, A. L. Nagy, L. P. Mocan, D. C. Leucuta, N. A. Hajjar, and Z. Sparchez, “Percutaneous ultrasound guided PEG-coated gold nanoparticles enhanced radiofrequency ablation in liver,” *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, 2021.
- [25] J. Hand and G. t. Haar, “Heating techniques in hyperthermia,” *The British journal of radiology*, vol. 54, no. 642, pp. 443–466, 1981.
- [26] A. Gillams, “The use of radiofrequency in cancer,” *British Journal of Cancer*, vol. 92, pp. 1825–1829, 2005.
- [27] Q. Zhu, B. Ying, A. Zhang, and L. X. Xu, “Numerical study of the influence of water evaporation on radiofrequency ablation,” *ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, SBC 2013*, vol. 1 A, 2013.

- [28] M. Ahmed, “Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting Criteria-A 10-year update,” *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 241–260, 2014.
- [29] B. Prasad, J. K. Kim, and S. Kim, “Role of simulations in the treatment planning of radiofrequency hyperthermia therapy in clinics,” 2019.
- [30] M. Ahmed and S. N. Goldberg, *Principles of Radiofrequency Ablation*, pp. 23–37. New York, NY: Springer New York, 2012.
- [31] S. N. Goldberg, “Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques,” 2001.
- [32] D. Haines, “Biophysics of ablation: Application to technology,” in *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 15, oct 2004.
- [33] C. K. Park, H. K. Lim, D. Choi, J. Cha, J. H. Yoon, M. W. Lee, H. Rhim, Y.-s. S. Kim, D. Choi, M. W. Lee, H. Rhim, Y.-s. S. Kim, H. K. Lim, J. H. Yoon, and C. K. Park, “Radiofrequency Ablation Zones in Ex Vivo Bovine and In Vivo Porcine Livers: Comparison of the Use of Internally Cooled Electrodes and Internally Cooled Wet Electrodes,” *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 32, pp. 1235–1240, nov 2009.
- [34] F. Burdío, P. Tobajas, R. Quesada-Diez, E. Berjano, A. Navarro, I. Poves, and L. Grande, “Distant infusion of saline may enlarge coagulation volume during radiofrequency ablation of liver tissue using cool-tip electrodes without impairing predictability,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 196, pp. 837–843, jun 2011.
- [35] F. Squara, S. Maeda, B. Aldhoon, J. Marginiere, P. Santangeli, W. W. Chik, J. Michele, E. Zado, and F. E. Marchlinski, “In vitro evaluation of ice-cold saline irrigation during catheter radiofrequency ablation,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 25, pp. 1125–1132, oct 2014.
- [36] L. R. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, “Nano- carriers as an emerging platform for cancer therapy,” *Nat Nanotechnol*, vol. 2, no. 12, pp. 751–760, 2007.
- [37] R. Duncan, “Polymer conjugates as anticancer nanomedicines,” *Nature reviews cancer*, vol. 6, no. 9, pp. 688–701, 2006.
- [38] V. P. Torchilin, “Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers,” *Nature reviews Drug discovery*, vol. 4, no. 2, pp. 145–160, 2005.

- [39] J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, L. P. Balogh, M. K. Khan, and J. R. Baker, “Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer,” *Cancer research*, vol. 65, no. 12, pp. 5317–5324, 2005.
- [40] H. Inuma, K. Maruyama, K. Okinaga, K. Sasaki, T. Sekine, O. Ishida, N. Ogiwara, K. Johkura, and Y. Yonemura, “Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transferrin-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer,” *International journal of cancer*, vol. 99, no. 1, pp. 130–137, 2002.
- [41] K. Kato, T. Hamaguchi, H. Yasui, T. Okusaka, H. Ueno, M. Ikeda, K. Shirao, Y. Shimada, H. Nakahama, K. Muro, *et al.*, “Phase i study of nk105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, in patients with advanced cancer,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 18_suppl, pp. 2018–2018, 2006.
- [42] I. Brigger, C. Dubernet, and P. Couvreur, “Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis,” *Advanced drug delivery reviews*, vol. 64, pp. 24–36, 2012.
- [43] S. Hong, P. R. Leroueil, I. J. Majoros, B. G. Orr, J. R. Baker Jr, and M. M. B. Holl, “The binding avidity of a nanoparticle-based multivalent targeted drug delivery platform,” *Chemistry & biology*, vol. 14, no. 1, pp. 107–115, 2007.
- [44] P. Karuppaiya, E. Satheeshkumar, W.-T. Chao, L.-Y. Kao, E. C.-F. Chen, and H.-S. Tsay, “Anti-metastatic activity of biologically synthesized gold nanoparticles on human fibrosarcoma cell line HT-1080,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 110, pp. 163–170, 2013.
- [45] S. J. Corr, B. T. Cisneros, L. Green, M. Raoof, and S. A. Curley, “Protocols for assessing radiofrequency interactions with gold nanoparticles and biological systems for non-invasive hyperthermia cancer therapy,” *Journal of visualized experiments : JoVE*, no. 78, 2013.
- [46] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, and C. B. Taylor, “Selective inductive heating of lymph nodes,” *Annals of surgery*, vol. 146, no. 4, pp. 596–606, 1957.
- [47] X. Huang, S. Neretina, and M. A. El-Sayed, “Gold nanorods: From synthesis and properties to biological and biomedical applications,” 2009.
- [48] H. J. Johnston, G. Hutchison, F. M. Christensen, S. Peters, S. Hankin, and V. Stone, “A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle

- attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity,” *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, pp. 328–346, apr 2010.
- [49] B. Wirthl, J. Kremheller, B. A. Schrefler, and W. A. Wall, “Extension of a multiphase tumour growth model to study nanoparticle delivery to solid tumours,” *PLoS ONE*, vol. 15, no. 2, pp. 1–23, 2020.
- [50] I. H. El-Sayed, X. Huang, and M. A. El-Sayed, “Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: Applications in oral cancer,” *Nano Letters*, vol. 5, no. 5, pp. 829–834, 2005.
- [51] M. Everts, V. Saini, J. L. Leddon, R. J. Kok, M. Stoff-Khalili, M. A. Preuss, C. L. Millican, G. Perkins, J. M. Brown, H. Bagaria, D. E. Nikles, D. T. Johnson, V. P. Zharov, and D. T. Curiel, “Covalently linked Au nanoparticles to a viral vector: Potential for combined photothermal and gene cancer therapy,” *Nano Letters*, vol. 6, no. 4, pp. 587–591, 2006.
- [52] M.-Y. Lan, Y.-B. Hsu, C.-H. Hsu, C.-Y. Ho, J.-C. Lin, and S.-W. Lee, “Induction of apoptosis by high-dose gold nanoparticles in nasopharyngeal carcinoma cells,” *Auris Nasus Larynx*, vol. 40, no. 6, pp. 563–568, 2013.
- [53] M. Vinod and K. G. Gopchandran, “Au, Ag and Au: Ag colloidal nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation as SERS substrates,” *Progress in Natural Science: Materials International*, vol. 24, no. 6, pp. 569–578, 2014.
- [54] X. Liu, H. J. Chen, R. Xu, and J. Yu, “Dispersed silver nanowires enhance radiofrequency heating,” *IEEE Transactions on Nanotechnology*, vol. 18, pp. 279–286, 2019.
- [55] I. Sur, M. Altunbek, M. Kahraman, and M. Culha, “The influence of the surface chemistry of silver nanoparticles on cell death,” *Nanotechnology*, vol. 23, no. 37, 2012.
- [56] P. Cherukuri and S. A. Curley, “Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells,” *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, vol. 624, pp. 359–373, 2010.
- [57] M. Shinkai, K. Ueda, S. Ohtsu, H. Honda, K. Kohri, and T. Kobayashi, “Effect of Functional Magnetic Particles on Radiofrequency Capacitive Heating: An in vivo Study,” tech. rep., 2002.

- [58] C. H. Moran, S. M. Wainerdi, T. K. Cherukuri, C. Kittrell, B. J. Wiley, N. W. Nicholas, S. A. Curley, J. S. Kanzius, and P. Cherukuri, “Size-dependent joule heating of gold nanoparticles using capacitively coupled radiofrequency fields,” *Nano Research*, vol. 2, no. 5, pp. 400–405, 2009.
- [59] J. Beik, Z. Abed, F. S. Ghoreishi, S. Hosseini-Nami, S. Mehrzadi, A. Shakeri-Zadeh, and S. K. Kamrava, “Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications,” *Journal of Controlled Release*, vol. 235, pp. 205–221, 2016.
- [60] M. Raoof, S. J. Corr, C. Zhu, B. T. Cisneros, W. D. Kaluarachchi, S. Phounsavath, L. J. Wilson, and S. A. Curley, “Gold nanoparticles and radiofrequency in experimental models for hepatocellular carcinoma,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, vol. 10, no. 6, pp. 1121–1130, 2014.
- [61] S. J. Corr, M. Raoof, Y. MacKeyev, S. Phounsavath, M. A. Cheney, B. T. Cisneros, M. Shur, M. Gozin, P. J. McNally, L. J. Wilson, and S. A. Curley, “Citrate-capped gold nanoparticle electrophoretic heat production in response to a time-varying radio-frequency electric field,” *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 116, pp. 24380–24389, nov 2012.
- [62] E. S. Glazer, K. L. Massey, C. Zhu, and S. A. Curley, “Pancreatic carcinoma cells are susceptible to noninvasive radio frequency fields after treatment with targeted gold nanoparticles,” *Surgery*, vol. 148, no. 2, pp. 319–324, 2010.
- [63] M. Raoof, B. T. Cisneros, S. J. Corr, F. Palalon, S. A. Curley, and N. V. Koshkina, “Tumor Selective Hyperthermia Induced by Short-Wave Capacitively-Coupled RF Electric-Fields,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7, pp. 1–9, 2013.
- [64] Q. Wu, H. Zhang, M. Chen, Y. Zhang, J. Huang, Z. Xu, and W. Wang, “Preparation of carbon-coated iron nanofluid and its application in radiofrequency ablation,” *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 103, no. 4, pp. 908–914, 2015.
- [65] R. Romero-Méndez and E. Berjano, “An Analytical Solution for Radiofrequency Ablation with a Cooled Cylindrical Electrode,” *Mathematical Problems in Engineering*, vol. 2017, 2017.
- [66] D. Haemmerich and D. J. Schutt, “RF ablation at low frequencies for targeted tumor heating: In vitro and computational modeling results,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 2, pp. 404–410, 2011.

- [67] B. Zhang, M. A. Moser, E. M. Zhang, Y. Luo, H. Zhang, and W. Zhang, “Study of the relationship between the target tissue necrosis volume and the target tissue size in liver tumours using two-compartment finite element RFA modelling,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 30, no. 8, pp. 593–602, 2014.
- [68] R. M. Irastorza, M. Trujillo, J. Martel Villagrán, and E. Berjano, “Computer modelling of rf ablation in cortical osteoid osteoma: assessment of the insulating effect of the reactive zone,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 32, no. 3, pp. 221–230, 2016.
- [69] R. M. Irastorza, M. Trujillo, and E. Berjano, “How coagulation zone size is underestimated in computer modeling of RF ablation by ignoring the cooling phase just after RF power is switched off,” *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 33, no. 11, pp. 1–8, 2017.
- [70] S. Singh and R. Repaka, “Temperature-controlled radiofrequency ablation of different tissues using two-compartment models,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 33, no. 2, pp. 122–134, 2017.
- [71] S. Singh and R. Repaka, “Numerical study to establish relationship between coagulation volume and target tip temperature during temperature-controlled radiofrequency ablation,” *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 37, pp. 13–22, jan 2018.
- [72] S. Singh and R. Repaka, “Quantification of Thermal Injury to the Healthy Tissue Due to Imperfect Electrode Placements During Radiofrequency Ablation of Breast Tumor,” *Journal of Engineering and Science in Medical Diagnostics and Therapy*, vol. 1, feb 2018.
- [73] M. M. Montoya, S. Mickelsen, B. Clark, M. Arnold, J. Hanks, E. Sauter, and E. Kulstad, “Protecting the esophagus from thermal injury during radiofrequency ablation with an esophageal cooling device,” *Journal of Atrial Fibrillation*, vol. 11, no. 5, pp. 1–8, 2019.
- [74] M. Mercado, L. Leung, M. Gallagher, S. Shah, and E. Kulstad, “Modeling esophageal protection from radiofrequency ablation via a cooling device: An analysis of the effects of ablation power and heart wall dimensions,” *BioMedical Engineering Online*, vol. 19, oct 2020.

- [75] D. J. Schutt and D. Haemmerich, “Effects of variation in perfusion rates and of perfusion models in computational models of radio frequency tumor ablation,” *Medical Physics*, vol. 35, no. 8, pp. 3462–3470, 2008.
- [76] S. K. Hall, E. H. Ooi, and S. J. Payne, “Cell death, perfusion and electrical parameters are critical in models of hepatic radiofrequency ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, pp. 538–550, jul 2015.
- [77] R. Romero-Méndez, P. Tobajas, F. Burdío, A. Gonzalez, A. Navarro, L. Grande, and E. Berjano, “Electrical-thermal performance of a cooled RF applicator for hepatic ablation with additional distant infusion of hypertonic saline: In vivo study and preliminary computer modeling,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 28, pp. 653–662, nov 2012.
- [78] M. J. Rivera, M. Trujillo, V. Romero-García, J. A. López Molina, and E. Berjano, “Numerical resolution of the hyperbolic heat equation using smoothed mathematical functions instead of Heaviside and Dirac delta distributions,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 46, pp. 7–12, 2013.
- [79] M. Jamil and E. Y. Ng, “Quantification of the effect of electrical and thermal parameters on radiofrequency ablation for concentric tumour model of different sizes,” *Journal of Thermal Biology*, vol. 51, pp. 23–32, 2015.
- [80] A. González-Suárez and E. Berjano, “Comparative analysis of different methods of modeling the thermal effect of circulating blood flow during RF cardiac ablation,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, no. 2, pp. 250–259, 2016.
- [81] M. Trujillo, J. Bon, and E. Berjano, “Computational modelling of internally cooled wet (ICW) electrodes for radiofrequency ablation: impact of rehydration, thermal convection and electrical conductivity,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 33, no. 6, pp. 624–634, 2017.
- [82] D. Sarkar, A. Haji-Sheikh, and A. Jain, “Temperature distribution in multi-layer skin tissue in presence of a tumor,” *International Journal of Heat and Mass Transfer*, vol. 91, pp. 602–610, aug 2015.
- [83] E. H. Ooi, N. JY Chia, E. T. Ooi, J. J. Foo, I. Y. Liao, S. R. Nair, and A. F. Mohd Ali, “Comparison between single-and dual-porosity models for fluid transport in predicting lesion volume following saline-infused radiofrequency ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 34, no. 8, pp. 1142–1156, 2018.

- [84] J. J. Pérez, A. González-Suárez, and E. Berjano, “Numerical analysis of thermal impact of intramyocardial capillary blood flow during radiofrequency cardiac ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 34, pp. 243–249, apr 2018.
- [85] G. Zorbas and T. Samaras, “Parametric study of radiofrequency ablation in the clinical practice with the use of two-compartment numerical models,” *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 32, pp. 236–243, jun 2013.
- [86] J. Arenas, J. J. Perez, M. Trujillo, and E. Berjano, “Computer modeling and ex vivo experiments with a (saline-linked) irrigated electrode for RF-assisted heating,” *BioMedical Engineering Online*, vol. 13, no. 1, pp. 1–16, 2014.
- [87] G. Zorbas and T. Samaras, “A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 57, pp. 182–186, feb 2015.
- [88] H. H. Pennes, “Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm,” *Journal of applied physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 93–122, 1948.
- [89] D. P. O’Neill, T. Peng, P. Stiegler, U. Mayrhauser, S. Koestenbauer, K. Tscheiliessnigg, and S. J. Payne, “A three-state mathematical model of hyperthermic cell death,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 39, pp. 570–579, jan 2011.
- [90] T. Pätz, T. Kröger, and T. Preusser, “Simulation of radiofrequency ablation including water evaporation,” in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany*, pp. 1287–1290, Springer, 2009.
- [91] S. M. Lobo, Z. J. Liu, N. C. Yu, S. Humphries, M. Ahmed, E. R. Cosman, R. E. Lenkinski, W. Goldberg, and S. N. Goldberg, “RF tumour ablation: Computer simulation and mathematical modeling of the effects of electrical and thermal conductivity,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 21, no. 3, pp. 199–213, 2005.
- [92] U. Zurbuchen, C. Holmer, K. S. Lehmann, T. Stein, A. Roggan, C. Seifarth, H. J. Buhr, and J. P. Ritz, “Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 26, no. 1, pp. 26–33, 2010.

- [93] I. A. Chang and U. D. Nguyen, “Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices,” *BioMedical Engineering Online*, vol. 3, pp. 1–19, 2004.
- [94] M. Trujillo, J. Bon, M. José Rivera, F. Burdío, and E. Berjano, “Computer modelling of an impedance-controlled pulsing protocol for RF tumour ablation with a cooled electrode,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 32, no. 8, pp. 931–939, 2016.
- [95] M. Trujillo, J. Alba, and E. Berjano, “Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during RF ablation with cooled electrodes,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 28, no. 1, pp. 62–68, 2012.
- [96] B. Zhang, M. A. Moser, E. M. Zhang, Y. Luo, and W. Zhang, “Numerical analysis of the relationship between the area of target tissue necrosis and the size of target tissue in liver tumours with pulsed radiofrequency ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, pp. 715–725, oct 2015.
- [97] M. Trujillo and E. Berjano, “Review of the mathematical functions used to model the temperature dependence of electrical and thermal conductivities of biological tissue in radiofrequency ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 29, no. 6, pp. 590–597, 2013.
- [98] S. Soni, H. Tyagi, R. A. Taylor, and A. Kumar, “The influence of tumour blood perfusion variability on thermal damage during nanoparticle-assisted thermal therapy,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, no. 6, pp. 615–625, 2015.
- [99] D. Haemmerich, S. T. Staelin, S. Tungjitkusolmun, F. T. Lee, D. M. Mahvi, and J. G. Webster, “Hepatic bipolar radio-frequency ablation between separated multiprong electrodes,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 10, pp. 1145–1152, 2001.
- [100] D. Haemmerich, S. T. Staelin, J. Z. Tsai, S. Tungjitkusolmun, D. M. Mahvi, and J. G. Webster, “In vivo electrical conductivity of hepatic tumours,” *Physiological Measurement*, vol. 24, no. 2, pp. 251–260, 2003.
- [101] Z. Liu, S. M. Lobo, S. Humphries, C. Horkan, S. A. Solazzo, A. U. Hines-Peralta, R. E. Lenkinski, and S. N. Goldberg, “Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling,” *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 184, pp. 1347–1352, apr 2005.

- [102] T. W. H. Sheu, C. W. Chou, S. F. Tsai, and P. C. Liang, “Three-dimensional analysis for radio-frequency ablation of liver tumor with blood perfusion effect,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 8, no. 4, pp. 229–240, 2005.
- [103] D. Haemmerich and B. J. Wood, “Hepatic radiofrequency ablation at low frequencies preferentially heats tumour tissue,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 22, pp. 563–574, nov 2006.
- [104] M. Ahmed, Z. Liu, S. Humphries, and S. N. Goldberg, “Computer modeling of the combined effects of perfusion, electrical conductivity, and thermal conductivity on tissue heating patterns in radiofrequency tumor ablation,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 24, no. 7, pp. 577–588, 2008.
- [105] S. Prakash, M. P. Karnes, E. K. Sequin, J. D. West, C. L. Hitchcock, S. D. Nichols, M. Bloomston, S. R. Abdel-Misih, C. R. Schmidt, E. W. Martin, S. P. Povoski, and V. V. Subramaniam, “Ex vivo electrical impedance measurements on excised hepatic tissue from human patients with metastatic colorectal cancer,” *Physiological Measurement*, vol. 36, no. 2, pp. 315–328, 2015.
- [106] D. Haemmerich, D. J. Schutt, A. S. Wright, J. G. Webster, and D. M. Mahvi, “Electrical conductivity measurement of excised human metastatic liver tumours before and after thermal ablation,” *Physiological measurement*, vol. 30, no. 5, p. 459, 2009.
- [107] S. Laufer, A. Ivorra, V. E. Reuter, B. Rubinsky, and S. B. Solomon, “Electrical impedance characterization of normal and cancerous human hepatic tissue,” *Physiological Measurement*, vol. 31, no. 7, pp. 995–1009, 2010.
- [108] M. Pop, A. Molckovsky, L. Chin, M. C. Kolios, M. A. S. Jewett, and M. D. Sherar, “Changes in dielectric properties at 460 kHz of kidney and fat during heating: Importance for radio-frequency thermal therapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 2509–2525, jul 2003.
- [109] E. G. Macchi, M. Gallati, G. Braschi, and E. Persi, “Dielectric properties of RF heated ex vivo porcine liver tissue at 480 kHz: Measurements and simulations,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 47, no. 48, 2014.
- [110] D. Deas Yero, F. Gilart Gonzalez, D. Van Troyen, and G. A. Vandenbosch, “Dielectric properties of Ex Vivo porcine liver tissue characterized at frequencies

- between 5 and 500 kHz when heated at different rates,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 65, no. 11, pp. 2560–2568, 2018.
- [111] E. Ewertowska, R. Quesada, A. Radosevic, A. Andaluz, X. Moll, F. G. Arnas, E. Berjano, F. Burdío, and M. Trujillo, “A clinically oriented computer model for radiofrequency ablation of hepatic tissue with internally cooled wet electrode,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 35, pp. 194–204, dec 2018.
- [112] Y. Salazar, R. Bragos, O. Casas, J. Cinca, and J. Rosell, “Transmural versus nontransmural in situ electrical impedance spectrum for healthy, ischemic, and healed myocardium,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, pp. 1421–1427, 2004.
- [113] Z. Xie, T. Fan, J. An, W. Choi, Y. Duo, Y. Ge, B. Zhang, G. Nie, N. Xie, T. Zheng, Y. Chen, H. Zhang, and J. S. Kim, “Emerging combination strategies with phototherapy in cancer nanomedicine,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 49, no. 22, pp. 8065–8087, 2020.
- [114] M. Luo, T. Fan, Y. Zhou, H. Zhang, and L. Mei, “2d black phosphorus-based biomedical applications,” *Advanced Functional Materials*, vol. 29, no. 13, p. 1808306, 2019.
- [115] M. Qiu, A. Singh, D. Wang, J. Qu, M. Swihart, H. Zhang, and P. N. Prasad, “Biocompatible and biodegradable inorganic nanostructures for nanomedicine: silicon and black phosphorus,” *Nano Today*, vol. 25, pp. 135–155, 2019.
- [116] M. Mohammadpour and B. Firoozabadi, “Numerical study of the effect of vascular bed on heat transfer during high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of the liver tumor,” *Journal of Thermal Biology*, vol. 86, no. August, p. 102431, 2019.
- [117] A. Andreozzi, M. Iasiello, and P. A. Netti, “A thermoporoelastic model for fluid transport in tumour tissues,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 16, no. 154, 2019.
- [118] A. Andreozzi, M. Iasiello, and P. Netti, “Effects of pulsating heat source on interstitial fluid transport in tumour tissues,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 17, no. 170, p. 20200612, 2020.
- [119] M. Iasiello, A. Andreozzi, N. Bianco, and K. Vafai, “The porous media theory applied to radiofrequency catheter ablation,” *International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow*, 2019.

- [120] L. J. Merkle E.M., Goldberg S.N., Boll D.T., Shankaranarayanan A., Boaz T., Jacobs G.H., Wendt M., “Effects of superparamagnetic iron oxide on radio-frequency-induced temperature distribution: In vitro measurements in polyacrylamide phantoms and in vivo results in a rabbit liver model,” *Radiology*, vol. 212, no. 2, pp. 459–466, 1999.
- [121] R. N. Pedro, T. Thekke-Adiyat, R. Goel, M. Sheno, J. Slaton, S. Schmechel, J. Bischof, and J. K. Anderson, “Use of Tumor Necrosis Factor–alpha-coated Gold Nanoparticles to Enhance Radiofrequency Ablation in a Translational Model of Renal Tumors,” *Urology*, vol. 76, no. 2, pp. 494–498, 2010.
- [122] M. Jelbuldina, S. Korganbayev, A. V. Korobeinyk, V. J. Inglezakis, and D. Tosi, “Temperature profiling of ex-vivo organs during ferromagnetic nanoparticles-enhanced radiofrequency ablation by fiber bragg grating arrays,” in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 1–4, IEEE, 2018.
- [123] A. Takata, L. Zaneveld, and W. Richter, “Laser-induced thermal damage of skin,” tech. rep., IIT Research Inst Chicago IL, 1977.
- [124] “Engineering ToolBox, (2004). Water- Specific Heat. [online],” Accessed, 2020.
- [125] J. K. Carson, “Review of effective thermal conductivity models for foods,” *International Journal of Refrigeration*, vol. 29, no. 6, pp. 958–967, 2006.
- [126] R. C. Cruz, J. Reinshagen, R. Oberacker, A. M. Segadães, and M. J. Hoffmann, “Electrical conductivity and stability of concentrated aqueous alumina suspensions,” *Journal of colloid and interface science*, vol. 286, no. 2, pp. 579–588, 2005.
- [127] M. A. Khalafalla, A. Mesli, H. M. Widattallah, A. Sellai, S. Al-Harthi, H. A. Al-Lawati, and F. O. Suliman, “Size-dependent conductivity dispersion of gold nanoparticle colloids in a microchip: Contactless measurements,” *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 16, no. 8, 2014.
- [128] H. Xie, J. Wang, T. Xi, and Y. Liu, “Thermal Conductivity of Suspensions Containing Nanosized SiC Particles,” *International Journal of Thermophysics*, vol. 23, no. 2, pp. 571–580, 2002.
- [129] J. Y. Park, C. Y. Park, and J. M. Lee, “Estimation of saline-mixed tissue conductivity and ablation lesion size,” *Computers in biology and medicine*, vol. 43, no. 5, pp. 504–512, 2013.

- [130] M. A. K. Abdelhalim, M. M. Mady, and M. M. Ghannam, “Dielectric constant, electrical conductivity and relaxation time measurements of different gold nanoparticle sizes,” *International Journal of Physical Sciences*, vol. 6, no. 23, pp. 5487–5491, 2011.
- [131] G. Francica, “Needle track seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: prevalence, impact, and management challenge,” *Journal of hepatocellular carcinoma*, vol. 4, p. 23, 2017.
- [132] Q. Ji, Z. Xu, G. Liu, M. Lin, M. Kuang, and M. Lu, “Preinjected Fluids do not Benefit Microwave Ablation as Those in Radiofrequency Ablation,” *Academic Radiology*, vol. 18, no. 9, pp. 1151–1158, 2011.
- [133] S. N. Goldberg, M. C. Stein, G. S. Gazelle, R. G. Sheiman, J. B. Kruskal, and M. E. Clouse, “Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Optimization of Pulsed-Radiofrequency Technique to Increase Coagulation Necrosis,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 10, no. 7, pp. 907–916, 1999.
- [134] S. A. Solazzo, M. Ahmed, Z. Liu, A. U. Hines-Peralta, and S. N. Goldberg, “High-Power Generator for Radiofrequency Ablation: Larger Electrodes and Pulsing Algorithms in Bovine ex Vivo and Porcine in Vivo Settings,” *Radiology*, vol. 242, no. 3, pp. 743–750, 2007.
- [135] A. R. Gillams and W. R. Lees, “CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes,” *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 28, no. 4, pp. 476–480, 2005.
- [136] F. Burdío, E. Berjano, O. Millan, L. Grande, I. Poves, C. Silva, M. D. De la Fuente, and S. Mojal, “Ct mapping of saline distribution after infusion of saline into the liver in an ex vivo animal model. how much tissue is actually infused in an image-guided procedure?,” *Physica Medica*, vol. 29, no. 2, pp. 188–195, 2013.

