

INFLUENCIA DE LA ACCIÓN CITOTÓXICA DE LA CORRIENTE ELÉCTRICA DIRECTA EN LA INTERACCIÓN DEL HOSPEDERO CON LAS CÉLULAS CANCEROSAS

BERGUES CABRALES, L.
CAMUÉ CIRIA, H.
PÉREZ BRUZÓN, R.
HINOJOSA ALDANA, R.
MONTES DE OCA GONZÁLEZ, L.
FONG REYES, A.
BRITO DELGADO, L.

División de Caracterizaciones Magnéticas y Magnetoterapia. Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado. Universidad de Oriente. Caveta Postal 4078, C.P. 90 400, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN:

Se discute la interacción entre las poblaciones de células normales y tumorales bajo la acción citotóxica de la corriente eléctrica directa. Debido a que las células tumorales son mucho más electrosensibles que las células normales a la acción citotóxica de la corriente eléctrica directa, al modelo de Lotka-Volterra se le incluye un término lineal que caracteriza la inhibición o retardo, en dependencia de la efectividad del esquema terapéutico, del crecimiento de las células tumorales. Además, se describen las bifurcaciones que sufre este sistema dinámico para las diferentes situaciones obtenidas, las cuales se asocian con las situaciones que aparecen en la Oncología Clínica.

PALABRAS CLAVE:

Células tumorales, Hospedero, Porcentaje de necrosis, Corriente eléctrica directa, Sistema dinámico no lineal.

ABSTRACT:

The interaction between normal and tumoral cell populations, under the cytotoxic action of the direct electric current is discussed. Due to the fact that tumoral cells are more electrosensitive than normal cells to the cytotoxic action of the direct electric current, a linear term is included in the Lotka-Volterra model that characterizes the inhibition or delay in tumoral cell growth, depending on the effectiveness of the therapeutic scheme. In addition, the bifurcations that this dynamical system suffers are described for the different situations obtained, which are associated to the situations that appear in Clinical Oncology.

KEYWORDS:

Tumoral cells, Host, Necrosis percentage, Direct electric current, Non linear dynamic system

INTRODUCCIÓN

Las células tumorales manifiestan una proliferación rápida, incontrolada y desorganizada, así como una pérdida del control de la diferenciación, maduración y muerte. Estas células también sufren modificaciones en sus membranas, producen la liberación de enzimas líticas, aumento de la motilidad, pérdida de la inhibición por contacto y disminución de la adhesividad y cohesividad.

En la actualidad, el uso de la corriente eléctrica directa (CED) en el tratamiento de tumores ha dado lugar a una modalidad terapéutica alternativa conocida como terapia electroquímica (EChT). La misma se presenta como una modalidad terapéutica que ha despertado gran interés debido a su acción selectiva, local, inmediata y potencialmente citotóxica sobre las células tumorales [1-14]. Cuando la

EChT se combina con otras modalidades de tratamiento, como la quimioterapia e inmunoterapia, el efecto antitumoral se potencia aún más y a la vez se reducen las secuelas secundarias no deseadas que se engendran por el uso de estas formas de terapias [7-13].

Aparejado a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento antitumoral, en los últimos años, ha cobrado auge el desarrollo de modelos matemáticos que ayudan a predecir y entender el comportamiento de diferentes tipos de tumores, así como su interacción con el hospedero (u organismo). Estos modelos matemáticos son propuestos a partir de datos experimentales y mediante el empleo de métodos inversos permiten dar una explicación cualitativa y cuantitativa del fenómeno en estudio. En [15], se obtuvo una buena concordancia entre los datos experimentales y los obtenidos del modelo matemático para un Fibrosarcoma Sa-1 sin tratamiento; tratado con CED y Bleomicina por separado; y en la combinación de éstos. En otros trabajos se han propuesto modelos matemáticos que describen, desde el punto de vista cualitativo, las diferentes situaciones que se observan en la Oncología Clínica [16-20], y que per-

Recepción del artículo en su primera versión: febrero /99

Aprobación del artículo en su versión final: diciembre /99

Responsable:

Luis Bergues Cabrales
División de Caracterizaciones Magnéticas y Magnetoterapia,
Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente,
Caveta Postal 4078, C.P. 90 400, Santiago de Cuba, Cuba.

miten un adecuado entendimiento de estas situaciones, así como la propuesta de nuevas estrategias y alternativas terapéuticas para el tratamiento de los tumores. Dentro de estos modelos se encuentran la interacción tumor-hospedero, en ausencia de un agente terapéutico externo [16]; la evolución de tumores cancerosos [17-19]; la perturbación de los sistemas biológicos por la acción de la CED [20]; entre otros.

El objetivo de este artículo es modelar el comportamiento de un hospedero, cuando el tumor, establecido en él, es sometido a la acción citotóxica de la CED.

MODELO MATEMÁTICO

El establecimiento un tumor en el hospedero indica que se ha roto el equilibrio sostenido con los mecanismos de defensa antitumoral (MDAs), comenzando de esta forma el proceso de proliferación, el cual es función de la localización, histología, volumen y estadio del tumor. Inmediatamente se establece una competencia por el mismo alimento y lugar entre el hospedero, formado por una población de células sanas, y el tumor, formado por una población de células tumorales. Sin embargo, esta competencia puede alterarse, a favor o en contra del hospedero, si el tumor es sometido a la acción citotóxica de la CED. La alteración de esta competencia, depende de la efectividad del esquema terapéutico (intensidad y tiempo de exposición de la CED; número, polaridad y ubicación de los electrodos; tipo de terapia y si ésta se aplica sola o combinada); del propio tumor (tipo, histología, localización, volumen y estadio) y del hospedero (estado, fortaleza de los MDAs).

En los diferentes estudios hematológicos, histopatológicos e inmunológicos [1-14], se han observado altos porcentajes de necrosis tumoral y efectos colaterales mínimos o nulos en el tejido sano circundante al tumor y en el resto del hospedero, inmediatamente después de aplicada la EChT. Estos resultados dependen de la efectividad del esquema terapéutico utilizado. Estos altos porcentajes de necrosis, en los tumores sólidos, así como su rápida progresión en el tiempo, son observados en los primeros días después de aplicada la EChT [1-14]. Posteriormente se observa que la velocidad de progresión del porcentaje de necrosis tumoral, se hace más lenta. En algunos casos la necrosis tumoral alcanza el 100 % de necrosis (casos que corresponden con la destrucción total de los tumores) o comienza a disminuir, indicando un recrecimiento del tumor (caso que corresponde a la destrucción parcial de los tumores). La rápida progresión del porcentaje de necrosis, caracterizada por su constante de tiempo, pudiera explicarse por la acción directa de la CED en el tumor, debido a las reacciones electroquímicas, fundamentalmente las que involucran las especies reactivas del oxígeno; cambios del pH; entre otros factores [1-10]. La lenta progresión de éste, la cual se caracteriza también, por su constante de tiempo, pudiera explicarse por la acción indirecta de la CED

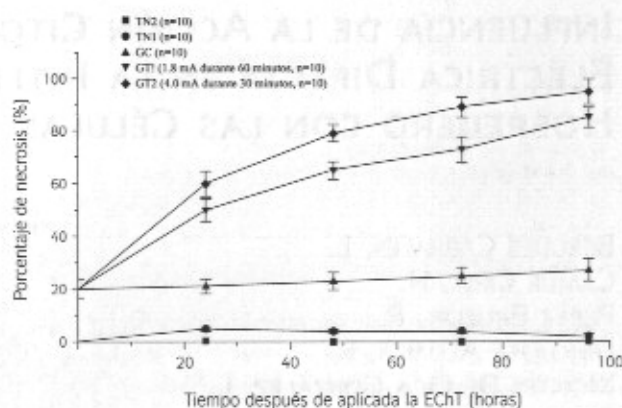


Figura 1. Porcentaje de necrosis de los tumores y sus tejidos sanos circundantes sin tratar y tratados con corriente eléctrica directa (CED). GC representa al grupo de tumores [n = 10] no tratado con CED. GT1 y GT2 representan los grupos de tumores tratados con 1.8 mA y 60 minutos [n = 10] y 4.0 mA y 30 minutos [n = 10], respectivamente. TN1 representa al grupo de tejidos sanos circundantes al tumor [n = 10], en el cual se colocó un electrodo (ánodo o cátodo). TN2 representa a los grupos de tejidos sanos circundantes al tumor [n = 10], en los cuales se colocaron un arreglo de multielectrodos (ánodos o cátodos) o los electrodos en el interior y/o periferia del tumor. Entre corchetes se representan el número de muestra. Las barras, en las curvas, indican el error de la media.

en el tumor, debido a una potenciación de los MDAs, los cuales son los encargados de eliminar el resto de células tumorales que sobrevivieron a la acción citotóxica de la CED [3-10]. Estas reacciones electroquímicas y la potenciación de los MDAs, debido a la acción de la CED, pudieran ser los dos mecanismos fundamentales involucrados en la destrucción de los tumores.

En el modelo que más adelante se expone (ver sistema de ecuaciones (1)), no se tendrá en cuenta la muerte de las células tumorales por la potenciación de los MDAs sino la debida a la acción directa de la CED, la cual puede ajustarse a una línea recta. En la figura 1, se muestra el porcentaje de necrosis de los tumores y de los tejidos normales circundantes (para grupos de 10 ratones Balb/C) sin y con tratamiento de CED en las primeras 96 horas después de aplicada la EChT. De esta figura se observa que para los tumores a los cuales no se les suministró CED (grupo control), el porcentaje de necrosis se mantuvo prácticamente constante en el tiempo, indicando una progresión rápida del tumor. Sin embargo, en los tumores tratados con CED el porcentaje de necrosis aumentó, a medida que aumentaba la dosis de CED (intensidad y tiempo de exposición) utilizadas, indicando esto una regresión parcial o total del tumor. Cuando en el tejido normal circundante al tumor se colocó un electrodo (ánodo o cátodo), sólo se observó necrosis alrededor de éste, y no extensiva como ocurre en los tumores. Cuando se colocaron arreglos de multielectrodos (ánodos y/o

cátodos), en el tejido sano, no se observó necrosis, para la dosis de CED utilizada, ya que la intensidad de la CED resultante, por cada electrodo es menor a 1 mA. Tampoco se ha observado necrosis en este tejido sano circundante al tumor, cuando se ha colocado el arreglo de multielectrodos, en el interior y/o periferia del tumor. La necrosis observada en el tejido sano circundante al tumor, además de ser pobre, desaparece en un tiempo mucho menor que el observado en los tumores.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se partió del modelo de Lotka-Volterra que describe la competencia entre dos poblaciones que compiten por el mismo alimento y lugar. En este modelo se incluyó el término lineal, $-\beta x$, que caracteriza la mayor electrosensibilidad que presenta el tejido tumoral respecto al sano y que ha sido observado en los altos porcentajes de necrosis en los tumores tratados y despreciables o nulos en el resto del organismo (fig. 1) [1-14]. Esto conduce a que el modelo sea propuesto de la siguiente forma

$$\frac{dx}{dt} = \frac{r_1 x(k_1 - x - \alpha_{12} y)}{k_1} - \beta x = -\frac{r_1}{k_1} x^2 + (r_1 - \beta)x - \frac{r_1 \alpha_{12}}{k_1} xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{r_2 y(k_2 - y - \alpha_{21} x)}{k_2} = -\frac{r_2}{k_2} y^2 + r_2 y - \frac{r_2 \alpha_{21}}{k_2} xy \quad (1)$$

En el sistema de ecuaciones no lineal (1), x e y representan al tumor, formado por una población de células tumorales, y al hospedero, constituido por una población de células normales que rodean al tumor, respectivamente. Las variables r_1 y r_2 representan las velocidades de crecimiento de cada una de estas poblaciones, respectivamente. Las variables k_1 y k_2 representan los números máximos de células tumorales y normales que ocupan un determinado volumen, respectivamente. La variable α_{12} representa la interacción de la población de células normales por la presencia de la población de células tumorales y α_{21} representa la interacción de la población de células tumorales por la presencia de la población de células normales. Todas estas variables son adimensionales, lo que facilita la resolución del sistema (1). En este trabajo será indistinto hablar de hospedero o de población de células sanas que rodean al tumor y de tumor o población de células tumorales, ya que el hospedero y el tumor están formados por sus respectivas poblaciones celulares.

La validez del sistema no lineal (1) es para un volumen confinado en el hospedero, el cual contiene al tumor y a una fracción finita del hospedero, que comprende las células normales que rodean al tumor. La selección de este volumen depende de criterios propios del investigador. En esta selección hay que tener en cuenta la histología, localización, volumen y estadio del tumor. Los coeficientes del sistema no lineal (1) se obtienen de la aplicación de métodos inversos a los datos experimentales (mediciones de las variables x e y). Los estados estacionarios de este sistema vienen dados por sus puntos críticos, los cuales son

$$I) \quad x_1 = 0 \quad y_1 = k_2$$

$$II) \quad x_2 = \frac{k_1(r_1 - \beta)}{r_1} \quad y_2 = 0$$

$$III) \quad x_3 = \frac{k_1(r_1 - \beta) - \alpha_{12} r_1}{r_1(1 - \alpha_{12} \alpha_{21})} \quad y_3 = \frac{k_2 r_1 - \alpha_{21}(r_1 - \beta)k_1}{r_1 r_2 (1 - \alpha_{12} \alpha_{21})}$$

Las curvas del diagrama de fase tienen que ser continuas y no cortarse en ningún punto. Para que los puntos críticos *II* y *III*, si existen, tengan sentido físico, tienen que ser reales y estar en el primer cuadrante. Para el punto *II*, esto se logra si se cumple la condición: $(k_1(r_1 - \beta))/r_1 \geq (r_1 \geq \beta)$ y para el punto *III* si se satisfacen las siguientes condiciones:

$$x_3 \geq 0: \alpha_{12} < \frac{k_1(r_1 - \beta)}{r_1 k_2} \text{ para } (1 > \alpha_{12} \alpha_{21}) \text{ y}$$

$$\alpha_{12} > \frac{k_1(r_1 - \beta)}{r_1 k_2} \text{ para } (1 < \alpha_{12} \alpha_{21})$$

$$y_3 \geq 0: \alpha_{21} < \frac{k_2 r_1}{(r_1 - \beta)k_1} \text{ para } (1 > \alpha_{12} \alpha_{21}) \text{ y}$$

$$\alpha_{21} > \frac{k_2 r_1}{(r_1 - \beta)k_1} \text{ para } (1 < \alpha_{12} \alpha_{21})$$

Los valores propios de la matriz de Jacobi correspondientes a los puntos críticos son:

$$\text{punto I: } \lambda_1 = (r_1 - \beta) - \frac{r_1 \alpha_{12} k_2}{k_1} \quad \lambda_2 = -r_1$$

$$\text{punto II: } \lambda_1 = r_2 [1 - \frac{(r_1 - \beta) \alpha_{21} k_1}{r_1 k_2}] \quad \lambda_2 = -(r_1 - \beta)$$

$$\text{punto III: } \lambda_1 = \frac{-(A+B) + \sqrt{(A+B)^2 - 4C}}{2} \quad \lambda_2 = -(r_1 - \beta)$$

donde:

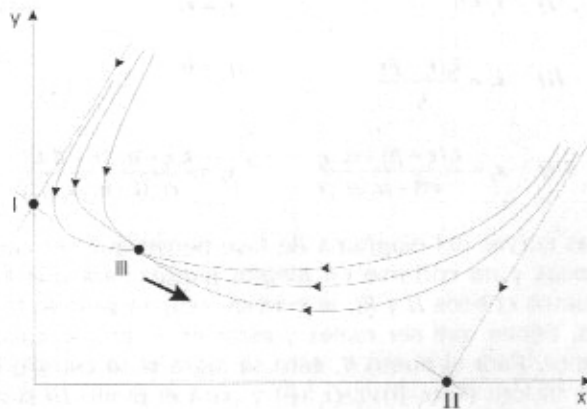
$$A = \frac{(r_1 - \beta)k_1 - r_1 \alpha_{12} k_2}{k_1(1 - \alpha_{12} \alpha_{21})}$$

$$B = \frac{r_2 [r_1 k_2 - (r_1 - \beta) \alpha_{21} k_1]}{r_1 k_2 (1 - \alpha_{12} \alpha_{21})}$$

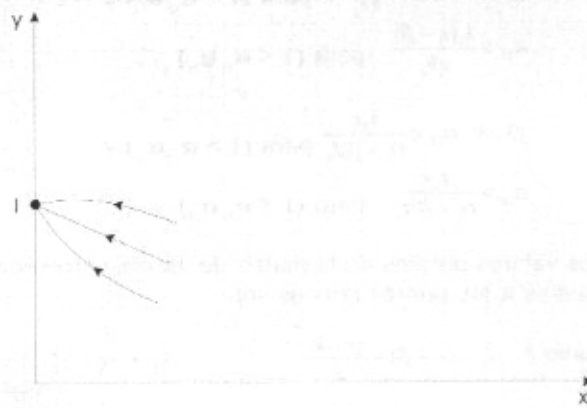
$$C = \frac{4r_1 r_2 [r_1 k_2 - (r_1 - \beta) \alpha_{21} k_1] [(r_1 - \beta)k_1 - r_1 \alpha_{12} k_2]}{r_1^2 k_1 k_2 (1 - \alpha_{12} \alpha_{21})}$$

Las situaciones que aparecen de la resolución del sistema dinámico no lineal (1) son:

- Si $(1 - \alpha_{12} \alpha_{21}) > 0$ con $[k_1(r_1 - \beta) - \alpha_{12} r_1 k_2] > 0$ y $[k_2 r_1 - \alpha_{21}(r_1 - \beta)k_1] > 0$ Para $r_1 > \beta$ los puntos críticos *I* y *II* son puntos silla y el punto crítico *III* es un nodo estable (fig. 2a). Para $r_1 \leq \beta$ el punto crítico *I* es un nodo estable y los puntos críticos *II* y *III* no tienen sentido físico ya que y son negativos (fig. 2b).
- Si $(1 - \alpha_{12} \alpha_{21}) > 0$ con $[k_1(r_1 - \beta) - \alpha_{12} r_1 k_2] > 0$ y $[k_2 r_1 - \alpha_{21}(r_1 - \beta)k_1] < 0$; y si $(1 - \alpha_{12} \alpha_{21}) < 0$ con $[k_1(r_1 - \beta) - \alpha_{12} r_1 k_2] > 0$ y $[k_2 r_1 - \alpha_{21}(r_1 - \beta)k_1] < 0$. Para $r_1 > \beta$ el punto crítico *I* es un punto silla, el punto crítico *II* es un nodo estable y el punto crítico *III* no tiene sentido físico ya que $y_3 < 0$ (fig. 3). La situación obtenida para $r_1 \leq \beta$ se representa en la **figura 2b**.



(a)



(b)

Figura 2a. Diagrama de fase del sistema dinámico (1). El nodo estable III representa la coexistencia, en equilibrio, de las poblaciones de células normales y tumorales, que compiten por el mismo lugar y alimento. Los puntos críticos I y II son puntos silla. No se muestran los puntos críticos correspondiente a los tumores no tratados.

Figura 2b. Diagrama de fase del sistema dinámico (1). Esta situación sólo aparece en los organismos tratados con terapia electroquímica. El nodo estable I es alcanzado por la acción citotóxica de la CED.

- Si $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) > 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] < 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] > 0$; y sí $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) < 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] < 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] < 0$. Para $r_1 > \beta$ los puntos críticos I, II y III son un nodo estable, un punto silla y no tiene sentido físico, ya que $x_3 < 0$, respectivamente (fig. 4). La situación obtenida para se representa en la figura 2b.
- Si $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) > 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] < 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] < 0$; Para $r_1 > \beta$ los puntos críticos I y II son nodos estables y el punto crítico III no tiene sentido físico ya que $x_3 < 0$ y $y_3 < 0$. Esta situación no tiene sentido físico porque existen discontinuidades en las curvas del diagrama de fase. La situación obtenida para $r_1 \leq \beta$ se representa en la figura 2b.

- Si $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) < 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] > 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] > 0$; y sí $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) < 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] > 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] > 0$. Para $r_1 > \beta$ los puntos críticos I y II son puntos silla y el punto crítico III no tiene sentido físico ya que $x_3 < 0$ y $y_3 < 0$. Esta situación no tiene sentido físico porque las poblaciones de células normales y tumorales tienden a puntos críticos inestables, indicando esto que el hospedero, como sistema biológico, es inestable, situación que no se corresponde con ninguna de las observadas en la Oncología Clínica ni en la vida. La situación obtenida para $r_1 \leq \beta$ se representa en la figura 2b.
- Si $(1-\alpha_{1,2}\alpha_{2,1}) < 0$ con $[k_1(r_1-\beta)-\alpha_{1,2}r_1k_2] < 0$ y $[k_2r_1-\alpha_{2,1}(r_1-\beta)k_1] < 0$; Para $r_1 > \beta$ los puntos críticos I y II son nodos estables y el punto crítico III es un punto silla (fig. 5a). Para $r_1 \leq \beta$ el punto crítico I es un nodo estable, el punto crítico III es un punto silla y el punto crítico II no tiene sentido físico ya que $x_3 < 0$ (fig. 5b).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las condiciones $\beta=0$ y $\beta \neq 0$, se corresponden a un grupo de organismos (animales o personas) sin tratar (denominado grupo control) y tratados con CED (denominado grupo tratado), respectivamente. Los puntos críticos (no representados en ninguno de los diagramas de fases) que aparecen en el caso de $\beta=0$, son los mismos que los del caso $\beta \neq 0$, diferenciándose solamente en sus posiciones en el diagrama de fase. En el caso de $\beta \neq 0$, aparece una nueva situación (fig. 2b), que no ocurre en el caso de $\beta=0$, en la cual se reduce a cero la masa tumoral sólo por la acción citotóxica de la CED y no por la acción citotóxica de los MDAs. Esta situación, obtenida del modelo matemático (1), se corresponde con las evidencias experimentales reportadas en [2-4, 14].

En las figuras 2a, 3, 4, 5a y 5b no se representan los puntos críticos correspondientes a los tumores no tratados, los cuales en el texto se identifican con el subíndice 0. En los tumores no tratados, el nodo I0 es alcanzado por la acción citotóxica de los MDAs (diagrama de fase similar al mostrado en las figuras 5a y 5b pero el nodo I0 está más abajo que el nodo I). Esta situación ocurre cuando el tumor surge espontáneamente o es inducido y logra ser eliminado por los MDAs. Sin embargo, una vez establecido el tumor en el hospedero, estos mecanismos no pueden reducir a cero la población de células tumorales, resultando en una rápida proliferación de éstas o al establecimiento de un estado de equilibrio entre el tumor y el hospedero. La rápida proliferación del tumor depende de su histología, volumen y estadio y conlleva a la muerte del hospedero, la cual es representada por el nodo estable I10 (diagrama de fase similar al mostrado en la figura 3 pero el nodo I10 se encuentra más a la derecha que el nodo I). Esta proliferación de las células tumorales hasta la muerte del hospedero ocurre si este último se

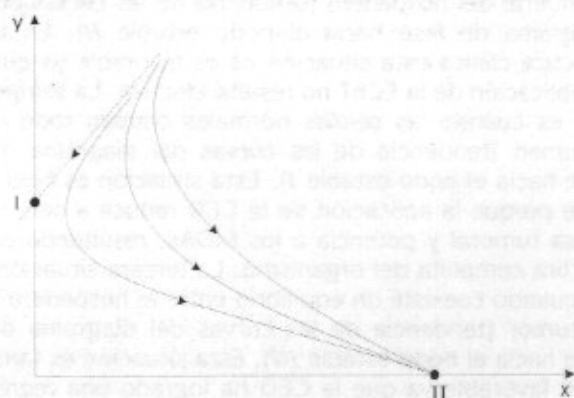


Figura 3. Diagrama de fase del sistema dinámico (1). Las curvas tienden al nodo estable II, indicando que existe una proliferación no controlada de las células tumorales, conduciendo al organismo a su muerte. No se muestran los puntos críticos correspondiente a los tumores no tratados.

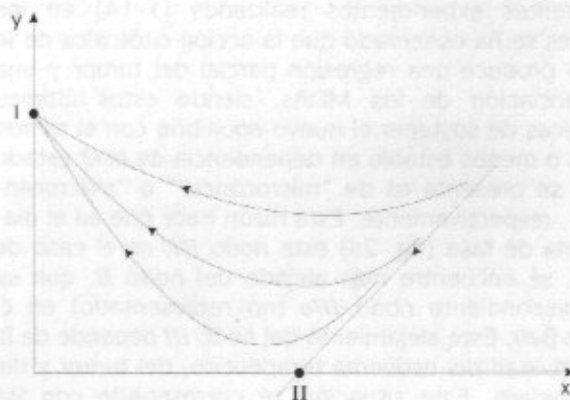
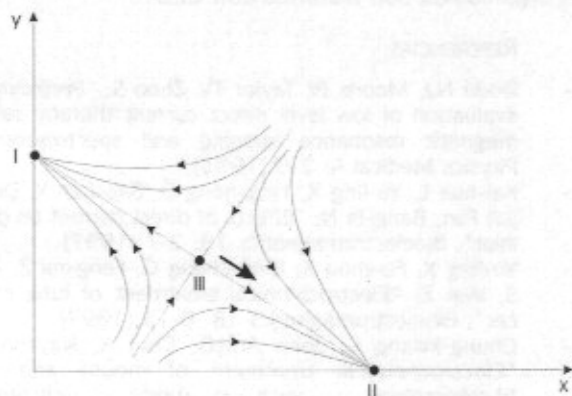
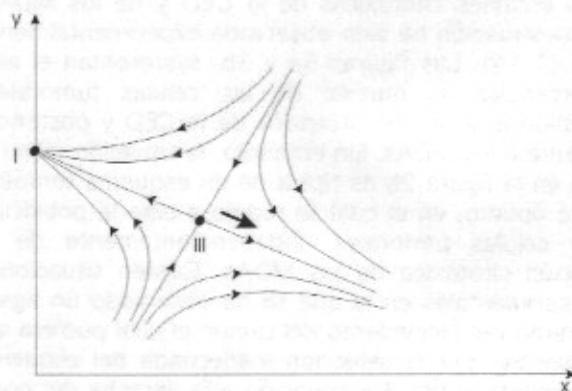


Figura 4. Diagrama de fase del sistema dinámico (1). Las curvas tienden al nodo estable I. Este nodo indica que la población de células tumorales se reduce a cero por la combinación de las acciones citotóxicas de la corriente eléctrica directa y de los mecanismos de defensa antitumoral.



(a)



(b)

Figura 5. Diagrama de fase del sistema dinámico (1). Si la interacción hospedero-tumor se encuentra en un estado inestable (estado de débil equilibrio, representado por el punto silla III) y sobre éste actúan débiles perturbaciones internas y/o externas, el hospedero puede evolucionar hacia el nodo estable I (punto que representa la cura total), o hacia el nodo inestable II (punto que representa la muerte).

encuentra a la derecha del punto crítico *IIIo* (diagramas de fases similares a los mostrados en las figuras 5a y 5b pero el punto silla *IIIo* se encuentra más a la derecha que el punto crítico *III*). El establecimiento de un estado de equilibrio entre el tumor y el hospedero, el cual es representado por el nodo *III* (diagrama de fase similar al mostrado en la figura 2a, pero el nodo *IIIo* se encuentra más a la derecha que el nodo *III*). Este estado de equilibrio corresponde al estado de quiescencia, el cual es observado en la Oncología Clínica.

En los tumores tratados con CED, se observa una destrucción parcial (nodo *III* de la figura 2a) o completa (nodos *I* de las figuras 2b, 5a y 5b) de éstos. En la figura 2a, el nodo estable *III*, representa la coexistencia en equilibrio, de las dos poblaciones que compiten por el mismo lugar y alimento. Esta situación se corresponde con el establecimiento de

un estado de "microcáncer" o "macrocáncer", para las poblaciones de células tumorales pequeña o grande, respectivamente. Estos estados conllevan a las células tumorales a un estado de quiescencia, el cual puede ser alterado por perturbaciones internas (propias del tumor) y/o externas (cualquier acción externa que estimule la proliferación de las células tumorales y/o inmunodeprima al sistema inmune) en el hospedero, favoreciéndose así la proliferación no controlada de las células tumorales, conduciendo el organismo a su muerte (representada por el punto crítico *II*). En el estado de "microcáncer", el equilibrio establecido entre las células normales y tumorales es más estable que el establecido en el estado de "macrocáncer". Esto pudiera explicar las diferencias en las sobrevidas observadas en los diferentes experimentos [1-14]. La presencia de este nodo estable *III*, en el modelo matemático, se presenta en los

diferentes experimentos realizados [1-14] en los cuales se ha observado que la acción citotóxica de la CED produce una regresión parcial del tumor y una potenciación de los MDAs, siendo estos últimos capaces de sostener el nuevo equilibrio con el tumor, más o menos estable en dependencia de sí el estado que se presenta es de "microcáncer" o "macrocáncer", respectivamente. Esta razón hace que en el diagrama de fase (fig. 2a) este nodo III, en el caso de $\beta \neq 0$, se encuentre más alejado del nodo II, que su correspondiente nodo IIIo (no representado) en el caso $\beta = 0$. Este alejamiento del nodo III depende de la efectividad del esquema terapéutico, del tumor y del hospedero. Esta situación se corresponde con los diferentes experimentos realizados, en los cuales se han obtenidos largas sobrevivencias de los organismos tratados con CED [1-14].

Cuando se alcanza el nodo I, representado en las figuras 5a y 5b, a diferencia de la situación mostrada en la figura 2a, la población de células tumorales es reducida a cero por la combinación de las acciones citotóxicas de la CED y de los MDAs. Esta situación ha sido observada experimentalmente en [1-14]. Las figuras 5a y 5b, representan el alto porcentaje de muerte de las células tumorales, debido a la acción citotóxica de la CED y posteriormente a los MDAs. Sin embargo, la situación mostrada en la figura 2b es típica de un esquema terapéutico óptimo, en el cual se redujo a cero la población de células tumorales, independientemente de la acción citotóxica de los MDAs. Existen situaciones experimentales en la que se ha observado un ligero retardo del crecimiento del tumor, el cual pudiera ser explicado por la selección inadecuada del esquema terapéutico (fig. 3 y situación a la derecha del nodo inestable III, mostrado en las figuras 5a y 5b), a la elevada actividad tumorogénica de las células tumorales y/o una inmunodepresión del sistema inmunológico (fig. 3). Estas situaciones conducen a un desarrollo ilimitado de las células tumorales, las cuales producen sustancias que estimulan la formación de los vasos sanguíneos y linfáticos, que le permite al tumor la entrada de nutrientes y al mismo tiempo la diseminación de sus células tumorales por otras partes del organismo. Esto trae como resultado la muerte del hospedero. En las figuras 5a y 5b, si la situación se encuentra cerca y a la izquierda de la separatriz del punto crítico III y sobre el tumor actúan perturbaciones débiles externas y/o internas, puede existir una proliferación de las células tumorales, resultando la situación que se encuentra a la derecha de este punto inestable III, produciendo la muerte del hospedero.

CONCLUSIONES

Las diferentes situaciones obtenidas a partir del modelo dinámico no lineal (1), se corresponden con las observaciones encontradas en la Oncología Clínica, las cuales se pueden agrupar en tres situaciones. La primera situación, es cuando las células tumorales proliferan y ocupan todo el volumen, conduciendo a

la muerte del hospedero (tendencia de las curvas del diagrama de fase hacia el nodo estable II). En la práctica clínica esta situación no es favorable ya que la aplicación de la EChT no resulta efectiva. La segunda, es cuando las células normales ocupan todo el volumen (tendencia de las curvas del diagrama de fase hacia el nodo estable I). Esta situación es favorable porque la aplicación de la CED reduce a cero la masa tumoral y potencia a los MDAs, resultando en la cura completa del organismo. La tercera situación, es cuando coexiste un equilibrio entre el hospedero y el tumor (tendencia de las curvas del diagrama de fase hacia el nodo estable III). Esta situación es también favorable ya que la CED ha logrado una regresión parcial del tumor y una potenciación de los MDAs, de forma tal que estos últimos han establecido un nuevo equilibrio con el tumor, estableciéndose un estado de microcáncer o macrocáncer, dependiendo del volumen, histología y estadio del tumor. Esta última situación se corresponde con las sobrevivencias observadas, en los diferentes experimentos, cuando los organismos son tratados con CED.

REFERENCIAS

- 1.- Dodd NJ, Moore JV, Taylor TV, Zhou S; "Preliminary evaluation of low level direct current therapy using magnetic resonance imaging and spectroscopy". *Physics Medical* 4: 2-8 (1993).
- 2.- Kai-hua L, Yu-ling X, Ying-nong G, Bao-Lan X, Deng-jun Fan, Bang-fa N; "Effects of direct current on dog liver". *Bioelectromagnetics* 18: 2-7 (1997).
- 3.- Yu-ling X, Fu-zhou X, Bing-sheng G, Feng-rui Z, Bin S, Wei Z; "Electrochemical treatment of lung cancer". *Bioelectromagnetics* 18: 8-13 (1997).
- 4.- Chung-kwang C, John AmcD, Chul A, Nayana V; "Electrochemical treatment of mouse and rat fibrosarcomas with direct current". *Bioelectromagnetics* 18: 14-24 (1997).
- 5.- Nordstrom B; "Biologically closed electric circuits". Stockholm, Sweden: Nordic Medical Publications (1983).
- 6.- Bergues L, Hinojosa R, Pérez R, Camué H, Montes de Oca L, Suárez C, Roperio R, Fong A; "Efectos de la corriente eléctrica directa en el tumor murino subcutáneo de Ehrlich. I: Estudios de necrosis y volumen del tumor en estadios avanzados". *Rev Bras Cancerol* 44: 203-210 (1998).
- 7.- Sersa G, Miklavcic D; "Combined treatment of murine SA-1 tumors by human leucocyte interferon alpha and electrotherapy". *Radiol Oncol* 27: 280-285 (1993).
- 8.- Sersa G, Golouh R, Miklavcic D; "Anti-tumor effect of tumor necrosis factor combined with electrotherapy on mouse sarcoma". *Anti-Cancer Drugs* 5: 69-74 (1994).
- 9.- Sersa G, Kotnik V, Cemazar M, Miklavcic D, Kotnik A; "Electrochemotherapy with bleomycin in SA-1 tumor-bearing mice-natural resistance and immune responsiveness". *Anti-cancer Drugs* 7: 785-791 (1996).
- 10.- Sersa G, Miklavcic D, Batista U, Novakovic S, Bobanovic F, Vodovnik L; "Anti-tumor effect of electrotherapy alone or in combination with interleukin-2 in mice with sarcoma and melanoma tumors". *Anti-Cancer Drugs* 3: 253-260 (1992).
- 11.- Sukhendu BD; "Killing cancer cells with a combination of pulsed electric field and chemotherapy agents". *Cancer Watch* 5: 1-16 (1994).

- 12.- Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D, Mir LM; "Electrochemotherapy: variable anti-tumor effect on different tumor models", Bioelectroch and Bioenerg 35: 23-27 (1994).
- 13.- Matsushima Y, Takahashi I, Hagiwara K, Konaka C, Miura H, Kato H, Koshicshi Y; "Clinical and experimental studies of antitumoral effects or electrochemical therapy (ECT) alone or in combination with chemotherapy", Eur J Surg Suppl 574: 59-67 (1994).
- 14.- Zhu F, Tan S, Lin J; "Effects of direct pulse on tissues of tumors in mice". Conference Proceedings 1996 IEEE Engineering in Medicine and Biology 18th Annual International Conference Amsterdam (1996).
- 15.- Miklavcic D, Jarm T, Karba R, Sersa G; "Mathematical modelling of tumor growth in mice following electrotherapy and bleomycin treatment", Mathematics, and Computers in Simulation 39: 597-602 (1995).
- 16.- Gatenby RA; "Models of tumor-host interactions as competing Populations: Implications for tumor Biology and Treatment", J. Theor. Biol 176: 447-455 (1995).
- 17.- Vaidya VG, Alexandro FJ; "Evaluation of some mathematical models for tumor growth", Internat. J. Biomedical Comput 13: 19-35 (1982).
- 18.- González JA, Medina LQ, Hernández EO; "Investigación de modelos no lineales de evolución de tumores cancerosos", Rev Mex Fís 40: 616-626 (1994).
- 19.- Castellano A; "Un modelo estocástico para la evolución de tumores cancerosos", Rev. Mex. Fís. 42: 236 - 249 (1996).
- 20.- Vodovnik L, Miklavcic D; "A theoretical approach to perturbation of biological systems by electrical currents", Electro - Magnetobiol. 14: 51-62 (1995).

Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica • volumen xx • número 4 • diciembre 1999



Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D, Mir LM; "Effects of direct pulse on tissues of tumors in mice". Conference Proceedings 1996 IEEE Engineering in Medicine and Biology 18th Annual International Conference Amsterdam (1996).

Gatenby RA; "Models of tumor-host interactions as competing Populations: Implications for tumor Biology and Treatment", J. Theor. Biol 176: 447-455 (1995).