



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA APLICACIÓN DE LA
RADIOFRECUENCIA COMO TERAPIA ABLATIVA TUMORAL EN
VETERINARIA”

“RADIOFREQUENCY ABLATION THERAPY IN VETERINARY ONCOLOGY:
LITERATURE REVIEW”

Autor

MIKEL CALVO ROYUELA

Directora

MARÍA DOLORES ALFÉREZ REYES

Facultad de Veterinaria

2023

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Abreviaturas utilizadas en esta memoria.....	4
3. Introducción.....	4
4. Justificación y objetivos.....	5
5. Material y metodología.....	5
6. Resultados y discusión.....	6
6.1. Principios y técnicas de la ablación por radiofrecuencia.....	7
6.1.1. Bases físicas de la radiofrecuencia (RF).....	7
6.1.2. Inducción de la necrosis por coagulación.....	9
6.1.3. Ecuación de Pennes (Bioheat Equation).....	10
6.1.4. Aplicación inicial de la energía de radiofrecuencia.....	11
6.1.4.1. Electrodo monopolar convencional.....	11
6.1.5. Mejoras del potencial de salida de la radiofrecuencia.....	12
6.1.5.1. Equipos con múltiples electrodos.....	12
6.1.5.2. Electrodo multidireccional.....	13
6.1.5.3. Electrodo bipolar.....	14
6.1.5.4. Electrodo con refrigeración interna.....	14
6.1.5.5. Cluster RF (Radiofrecuencia en racimo).....	15
6.1.5.6. Radiofrecuencia pulsada.....	17
6.1.6. Protocolos para la aplicación clínica de la radiofrecuencia.....	18
6.1.6.1. Factores que limitan el volumen de coagulación <i>in vivo</i>	19
6.1.6.2. Interacciones tisulares locales.....	20
6.1.6.2.1. Mejora de la conducción tisular del calor.....	20
6.1.6.2.2. Alteración de la conductividad térmica y eléctrica de los tejidos.....	21
6.1.6.3. Reducción del flujo sanguíneo.....	24
6.1.6.3.1. Oclusión mecánica.....	25
6.1.6.3.2. Modulación farmacológica.....	26
6.1.7. Ablación por radiofrecuencia en combinación con otras terapias.....	26
6.1.7.1. Ablación por radiofrecuencia con quimioterapia adyuvante.....	27
6.1.8. Principios para mejorar la seguridad de las técnicas de radiofrecuencia.....	30
6.1.8.1. Importancia de una correcta conexión a tierra del sistema.....	30
6.1.8.2. Otros aspectos de seguridad.....	32
6.1.9. Aplicaciones en medicina humana y veterinaria.....	33
7. Conclusiones.....	34
8. Valoración personal.....	35
9. Bibliografía.....	37

1. RESUMEN

La ablación percutánea por radiofrecuencia (ARF) es una técnica guiada por imagen basada en la electricidad, el calor y ondas de radio de alta energía destinada a la destrucción de tejido tumoral. Se trata de una terapia antitumoral innovadora de reciente invención, que, no obstante, en medicina humana se aplica actualmente para el tratamiento de gran variedad de tumores. En medicina veterinaria, en cambio, su uso queda más limitado, debido, en gran parte, a la falta de estudios e investigación acerca de la misma.

En este trabajo se reúnen los principios de la ablación por radiofrecuencia, así como una aproximación a la aplicación clínica de la misma, desde su inicio hasta la actualidad. Se revisan los tipos de casos en los que resulta de utilidad valorando su eficacia y la posibilidad de combinarla con otras técnicas.

ABSTRACT

Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) is an image-guided technique based on electricity, heat and high-energy radio waves for the destruction of tumor tissue. It is an innovative antitumor therapy of recent invention, which, however, is currently applied in human medicine for the treatment of a wide variety of tumors. In veterinary medicine, nevertheless, its use is more limited, largely due to the lack of studies and research on it.

This work brings together the principles of radiofrequency ablation, as well as an approach to its clinical application, from its inception to the present day. It reviews the types of cases in which it is useful, assessing its efficacy and the possibility of combining it with other techniques.

2. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA MEMORIA

ARF: ablación por radiofrecuencia

RF: radiofrecuencia

TC: tomografía computerizada

RM: resonancia magnética

EUS-RFA: ablación por radiofrecuencia guiada por ultrasonidos

NTB: nódulos tiroideos benignos

OO: osteoma osteoide

3. INTRODUCCIÓN

La termoablación por radiofrecuencia es una técnica innovadora para el tratamiento en el paciente oncológico. Mediante una corriente alterna se consigue necrosis por ablación interna guiada por ecografía o tomografía computerizada.

En la actualidad esta modalidad terapéutica se está utilizando en medicina humana en multitud de tumores, sin embargo los estudios en medicina veterinaria son escasos. En el presente trabajo se analizarán los avances en este campo en la literatura veterinaria y se compararán con las utilidades planteadas en medicina humana.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La termoablación por radiofrecuencia es una técnica innovadora para el tratamiento en el paciente oncológico. Mediante una corriente alterna se consigue necrosis por ablación interna guiada por ecografía o tomografía computerizada.

En la actualidad esta modalidad terapéutica se está utilizando en medicina humana en multitud de tumores, sin embargo los estudios en medicina veterinaria son escasos.

En el presente trabajo se analizarán los avances en este campo en la literatura veterinaria y se compararán con las utilidades planteadas en medicina humana.

Mediante el presente trabajo se persiguen los objetivos expuestos a continuación:

1. Obtener la capacidad de contrastar y discriminar entre las diferentes fuentes de información existentes, usándolas para ampliar los conocimientos sobre el tema a tratar.
2. Profundizar en los conocimientos generales en lo que respecta a la técnica de ablación por radiofrecuencia.
- 3 Revisar sus indicaciones y ventajas en diversas neoplasias de pequeños animales y en medicina humana.
4. Comprender las principales limitaciones, contraindicaciones e inconvenientes de esta técnica en los diferentes tipos de órganos y lesiones.

5. MATERIAL Y METODOLOGÍA

Durante la realización de este trabajo, se han utilizado diversas fuentes de información con el objetivo de obtener una visión global sobre la ablación por radiofrecuencia como terapia antitumoral. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en la que se ha profundizado en la técnica de termoablación por radiofrecuencia y su aplicación en medicina veterinaria de pequeños animales, con el fin de alcanzar los objetivos expuestos. Para ello, se ha hecho uso de buscadores científicos y webs oficiales, así como de revistas y libros, tanto en formato físico como digital. Para la correcta gestión de la amplia bibliografía consultada sobre esta terapia se utilizó el gestor bibliográfico Zotero, en el cual se ordenaron todas las referencias bibliográficas siguiendo los criterios propuestos por la comisión reguladora del trabajo de fin de grado. Las referencias y citas bibliográficas fueron corregidas según el estilo Harvard, figurando éstas al final del trabajo ordenadas alfabéticamente para la consulta del interesado durante su lectura.

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<u>Intervalo de tiempo</u>	Fuentes que no superen 20 de antigüedad desde su publicación, salvo excepciones (con un máximo de 27 años de antigüedad).	Todas las fuentes bibliográficas que no cumplan el intervalo de tiempo marcado en el criterio de inclusión.
<u>Tipo de fuentes utilizadas</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artículos de revisión bibliográfica y estudios de investigación de veterinaria (incluidas en este punto las ponencias reflejadas en las actas de congresos). 2. Artículos de revisión bibliográfica de medicina humana. 3. Libros de oncología humana 	Información de carácter veterinario que no incluya a la especie canina y aquella que no resulte de interés para la revisión realizada.
<u>Idioma</u>	Inglés/Español.	Cualquier otro.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los avances tecnológicos han proporcionado nuevos métodos para el tratamiento de tumores malignos. Esta revolución, a nivel quirúrgico, comenzó con el uso generalizado de la laparoscopia para el diagnóstico y tratamiento de diversas neoplasias abdominales. Previamente, se han utilizado técnicas como la crioterapia o la inyección de etanol para conseguir cirugías mínimamente invasivas. Más recientemente, se ha utilizado la ablación por radiofrecuencia como tratamiento de dichas patologías. De hecho, ha habido un gran entusiasmo por el aumento del uso de la ARF no sólo para tumores hepáticos, sino también para tumores en otras localizaciones (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

La ablación por radiofrecuencia percutánea es un tipo de tratamiento local antitumoral muy usado en medicina humana. El daño celular comienza por encima de los 42°C; el tejido debe ser expuesto a esa temperatura durante largos períodos de tiempo, (de 3 a 50 horas dependiendo del tejido). Curiosamente, las células neoplásicas son más resistentes al frío que las normales, sin embargo, presentan mayor sensibilidad al daño térmico por calor. Para conseguir este daño térmico se introduce una aguja o electrodo en forma de aguja en la zona

elegida y se conecta a un generador de radiofrecuencia. Este produce una corriente alterna de alta frecuencia y como los tejidos conducen relativamente mal la corriente ejercen resistencia al paso de la misma. Los iones y las moléculas de agua se mueven y agitan intentando adaptarse al sentido de la corriente eléctrica, generando fricción y calor. Esta agitación iónica y el aumento de temperatura son proporcionales a la intensidad de la corriente. La electricidad sigue su camino hasta unos dispersores colocados en la superficie del paciente. Estos, al tener gran superficie, disipan la energía sin generarse un aumento de temperatura significativo (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

En la bibliografía de medicina humana hay multitud de referencias de este procedimiento para gran variedad de tumores. Desde carcinomas hepatocelulares, masas pulmonares, adrenales, renales, intestinales, sarcomas, tumores productores de osteoide, etc. Los objetivos que se persiguen con esta técnica son diferentes en función de la localización y tamaño de la neoplasia (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1. Principios y técnicas de la ablación por radiofrecuencia

La ablación percutánea por radiofrecuencia ha recibido mucha atención como estrategia mínimamente invasiva guiada por imagen para el tratamiento de lesiones focales.

Los objetivos que se persiguen con esta técnica son diferentes en función de la localización y tamaño de la neoplasia. Los candidatos ideales son tumores menores de 3,5 cm que no estén cerca de grandes vasos. En éstos se puede conseguir una ablación completa con márgenes. Si el tumor excede estas dimensiones es complicado conseguir una ablación completa, considerándose una técnica paliativa para reducir el tamaño y hacerlo más abordable quirúrgicamente, disminuir el efecto compresivo que esté generando o conseguir un control de la actividad biológica del tumor. En el caso de que la neoplasia esté cerca de vasos sanguíneos éstos actuarán como disipadores del calor, haciendo que las células cercanas al vaso estén refrigeradas y no mueran (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Este apartado trata el concepto de ablación térmica y los principios de aplicación de la radiofrecuencia. Se destacan, también, los avances recientes en la ARF y las orientaciones actuales de investigación, como la posibilidad de combinación con otras técnicas y las terapias adyuvantes, entre otros.

6.1.1. Bases físicas de la radiofrecuencia

Es necesario hablar de radiación electromagnética para entender qué es la radiofrecuencia. La radiación electromagnética es una combinación de campos eléctricos y magnéticos oscilantes que se propagan a través del espacio y transportan energía de un lugar a otro. Se caracteriza por que estos campos oscilan perpendicularmente entre sí, con longitudes de onda diferentes que permiten su clasificación y les proporcionan propiedades particulares, aplicables en diferentes campos del conocimiento humano. El espectro electromagnético se define como el conjunto formado por los diferentes tipos de ondas caracterizados cada una por una diferente longitud valle-valle que la tipifica. Se incluyen, entre otras, la radiofrecuencia y la franja de ondas captadas por el ojo humano, que dan lugar a los diferentes tipos de colores. A su vez, las ondas de radiofrecuencia abarcan otro gran espectro de longitudes que les permite tener diferentes frecuencias (desde 3 kHz hasta 300 GHz), y por sus propiedades son empleadas en el campo de las comunicaciones (Acevedo González y Gómez, 2014).

La energía de RF forma ondas de longitud relativamente larga cuando se aceleran las partículas eléctricas. Por otro lado, los tejidos corporales están impregnados con una solución salina y tienen una capacidad de conducción relativamente pobre. Por lo tanto, cuando la corriente de RF fluye a través del cuerpo, se produce una fricción en forma de energía en movimiento. Los iones y las moléculas de agua producen “agitación iónica” que se manifiesta como un calentamiento de los tejidos directamente proporcional a la densidad de la corriente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004) (Figura 1). La electricidad sigue su camino hasta unos dispersores colocados en la superficie del paciente. Estos, al tener gran superficie, disipan la energía sin generarse un aumento de temperatura significativo (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El calor generado se propaga al tejido circundante por conducción hasta alcanzar un estado estacionario, descrito como equilibrio térmico. Cabe mencionar que para la ablación de mayores volúmenes de tejido, se requieren mayores cantidades de energía, sin embargo, las altas densidades de corriente que se aplican demasiado rápido desecan el tejido cercano al electrodo, lo que da lugar a volúmenes de ablación pequeños e irregulares, ya que el tejido celular desecado funciona como aislante eléctrico, lo que reduce la superficie del electrodo y aumenta aún más la densidad de corriente. En ocasiones, la carbonización, la adherencia tisular y la formación de trombos dan lugar a una ruptura dieléctrica si no se interrumpe la alimentación. No obstante, se pueden alcanzar grandes volúmenes de ablación regulando cuidadosamente la deposición de energía, consiguiendo así la máxima densidad de corriente sin sobrecalentamiento (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

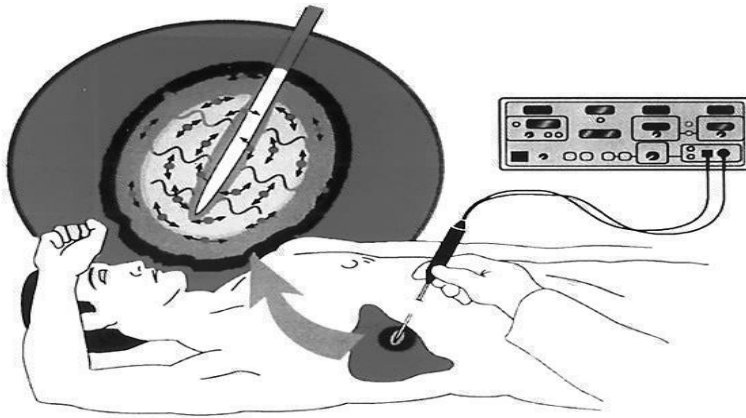


Figura 1. Ilustración esquemática de la ablación percutánea por radiofrecuencia en el hígado. Esta figura muestra la inserción de un electrodo de RF en un tumor del hígado. El electrodo está conectado al generador de RF. El calentamiento resistivo se produce como resultado de la agitación iónica que rodea al electrodo a medida que la energía de RF oscila durante los intentos de alcanzar su conexión a tierra (en este caso, no se visualiza la almohadilla de conexión a tierra en la espalda del paciente) (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.2. Inducción de la necrosis por coagulación

El uso del calor para la coagulación de tejidos vivos se menciona por primera vez en papiros egipcios cerca del año 3000 AC. La aplicación de la radiofrecuencia para calentar el tejido la realizó por primera vez d'Arsonval en 1891 comprobando como una corriente alterna de alta frecuencia no causaba contracciones musculares o dolor pero si elevaba la temperatura a su paso por los tejidos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Se ha demostrado que los mecanismos homeostáticos celulares pueden soportar ligeros aumentos de temperatura (hasta 40°C) (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El daño celular comienza por encima de los 42°C; el tejido debe ser expuesto a esa temperatura durante largos períodos de tiempo, (de 3 a 50 horas dependiendo del tejido). Conforme se aumenta la temperatura hay una bajada exponencial del tiempo que se necesita para una respuesta citodestructiva. Por ejemplo, temperaturas superiores a 51°C destruyen células con sólo 2 minutos de exposición y subiendo por encima de 60°C empiezan a desnaturalizarse proteínas intracelulares, las bicapas lipídicas se funden y la muerte celular es inevitable. Curiosamente, las células neoplásicas son más resistentes al frío que las normales, sin embargo, presentan mayor sensibilidad al daño térmico por calor (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Se ha demostrado que el calentamiento producido mediante técnicas de ARF conduce a una muerte por necrosis por coagulación térmica. Por lo tanto, la temperatura generada y su patrón de distribución sobre los tejidos determinan la cantidad de destrucción tumoral. La base del daño celular se centra en la coagulación proteica de las enzimas citosólicas y mitocondriales y de los complejos ácido nucleico-proteína histónica. El daño activa la muerte

celular con el paso de los días. El término “necrosis por coagulación” describe este daño térmico, aunque las manifestaciones finales de la muerte celular pueden no cumplir los criterios histopatológicos estrictos de este tipo de necrosis. Esto tiene importantes implicaciones en la práctica clínica, ya que la biopsia percutánea y la interpretación histopatológica pueden no ser una medida fiable de una ablación adecuada. La temperatura óptima deseada para la ablación se encuentra entre los 50°C y los 100°C. No se desean temperaturas superiores a los 100°C aproximadamente, debido a que temperaturas por encima de la citada provocan la vaporización del agua de los tejidos, lo que a su vez impide el flujo de corriente y restringe la aplicación total de energía (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.3. Ecuación de Pennes (*Bioheat equation*)

El éxito de las estrategias de ablación térmica, tanto si la fuente es radiofrecuencia, microondas, láser o ultrasonidos focalizados de alta intensidad, es contingente de un suministro de calor adecuado. Es bien sabido que los ultrasonidos provocan efectos térmicos y mecánicos en los tejidos. A medida que se absorben las ondas de ultrasonido, su energía se convierte en calor (Cortela, Pereira y Negreira, 2018). La capacidad de calentar grandes volúmenes de tejido en distintos entornos depende de varios factores que abarcan tanto el suministro de RF, como las características fisiológicas del tejido local. Pennes describió por primera vez la relación entre este conjunto de parámetros como *Bioheat Equation*, también

$$\rho_t c_t \partial T(r,t) / \partial t = \nabla(k_t \nabla T) - c_b \rho_b m \rho_t (T - T_b) + Q_p(r,t) + Q_m(r,t)$$

where ρ_t, ρ_b = density of tissue, blood (kg/m^3)
 c_t, c_b = specific heat of tissue, blood ($\text{W s}/\text{kg C}$)
 k_t = thermal conductivity of tissue
 m = perfusion (blood flow rate/unit mass tissue)
 $(\text{m}^3/\text{kg s})$
 Q_p = power absorbed/unit volume of tissue
 Q_m = metabolic heating/unit volume of tissue

conocida por el nombre de Ecuación de Pennes (Ellis, Curley y Tanabe, 2004) (Figura 2).

Figura 2. Bioheat Equation (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Esta compleja ecuación fue simplificada a una primera aproximación por Goldberg *et al* para describir la relación básica que guía la necrosis por coagulación inducida por calor como:

“Necrosis por coagulación = energía depositada x interacciones del tejido local – pérdida de calor”

Basándose en esta ecuación, multitud de estrategias han sido perseguidas para incrementar el grado de necrosis por coagulación mejorando las interacciones tejido-energía durante la ablación térmica. Dichas estrategias se han centrado en alterar alguno de los tres parámetros

que comprende la ecuación simplificada por Goldberg *et al*, ya sea incrementando la energía de RF depositada, modulando las interacciones tisulares o regulando el flujo sanguíneo (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.4. Aplicación inicial de la energía de radiofrecuencia

En la RF, la energía se deposita en la zona deseada mediante unos electrodos que van conectados a un generador que, a su vez, van conectados a la corriente. Actualmente, estos electrodos varían en tamaño y diseño. A continuación, se describen los electrodos que se han utilizado desde que se describió la técnica:

6.1.4.1. Electrodos monopoles convencionales

Inicialmente, la aplicación de la tecnología de RF para la ablación térmica se produjo dentro del ámbito de la neuro y cardiocirugía. Los primeros estudios documentaron su uso en el tratamiento de focos de hiperactividad neurológica y vías conductoras intracardiacas aberrantes. Las técnicas de RF eran especialmente adecuadas para estas indicaciones debido a su capacidad para inducir de forma reproducible pequeñas, pero bien definidas, zonas de destrucción tisular. Estos primeros estudios de RF aplicada de forma percutánea utilizaron los electrodos



Figura 3. Electrodo monopolar.

monopoles convencionales (Figura 3) para generar hasta 1,6cm de coagulación. Goldberg *et al* procedieron a estudiar los efectos de modificar el tamaño del electrodo, la duración del tratamiento y la temperatura de la punta en la cantidad de necrosis por coagulación. Usando un generador sinusoidal de 500 kHz, se hicieron

experimentos que demostraban que con una duración de tratamiento 6 minutos, un diámetro de calibre 12-24 y una longitud de 3cm se podía incrementar la necrosis a 1,8cm. El aumento de la longitud de la punta del electrodo de 0.5 a 8cm se asoció con un incremento lineal en la longitud de coagulación.

A su vez, se caracterizó la temperatura de la superficie de los electrodos durante la RF. Se observaron temperaturas más elevadas al final del electrodo utilizado, de hecho, se apreció heterogeneidad en las temperaturas entre el comienzo y el final del electrodo, cuya variabilidad se intensificaba a medida que la longitud del electrodo aumentaba. La necrosis inducida dependía de la media de temperatura

local durante la aplicación. No se identificó coagulación cuando la temperatura era inferior a 50°C, en cambio, por encima de 50°C la lesión aumento progresivamente con el aumento de temperatura hasta 110°C. Más allá de este umbral se produjo la vaporización del tejido, aumentando así la impedancia y resultando en una menor necrosis del tejido (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5. Mejoras del potencial de salida de la radiofrecuencia

La completa y adecuada destrucción mediante la ARF requiere que un tumor entero sea expuesto a temperaturas citotóxicas. Los estudios realizados por Goldberg *et al* descritos en la sección anterior demostraron que el uso de la RF para la ablación térmica de tumores de más de 1,8cm era inadecuado. La configuración del dispositivo mediante el cual se administra la radiofrecuencia es imprescindible, junto con la vigilancia de las diferentes variables necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos (Acevedo González y Gómez, 2014). Dada la zona de ablación limitada con electrodos solitarios como el *Bovie Knife*, se identificó una clara necesidad de aumentar la zona de necrosis elongando las áreas activas en cualquier sistema dado (Hong y Georgiades, 2016). De las estrategias para mejorar los resultados de la ARF, la mejora del diseño de los electrodos ha desempeñado un papel esencial para conseguir una coagulación aceptable del tejido tumoral (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.1. Equipos con múltiples electrodos

Aunque el alargamiento de la punta del electrodo incrementó el volumen de la necrosis que se logra, la lesión generada tenía forma cilíndrica, lo cual hacía que la ablación no fuera adecuada a la mayoría de los tumores, debido a que la mayor parte de los tumores suelen ser esféricos. En un intento de paliar esta deficiencia, muchos grupos, y en repetidas ocasiones, intentaron insertar en el tejido múltiples electrodos de RF a la vez para lograr el calentamiento de un mayor volumen de tejido y de una manera más homogénea. Sin embargo, la ablación completa requiere de múltiples tratamientos superpuestos. Debido a esto, el tiempo y el esfuerzo necesarios hacían que su uso en un entorno clínico fuese poco práctico.

Los trabajos posteriores se centraron en la utilización simultánea de varios electrodos para determinar el efecto de espaciar los electrodos entre sí y de configurar y aplicar el protocolo de RF en función del tamaño y forma de la necrosis que se quería inducir. Se vio que el espaciado entre sí de los electrodos de

no más de 1,5cm producía una necrosis uniforme y reproducible, consiguiendo una mayor necrosis al aplicar la energía simultáneamente que secuencialmente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.2. Electrodo multidireccional



Figura 4. Electrodo de LeVeen, vista oblicua (cedida por Vetcorner).

La apariencia de la necrosis dependía, además del espaciado y del número de electrodos, de la forma de los mismos. Esta mejora de la técnica de aplicación de la RF, resultó en un incremento significativo del volumen de necrosis tisular inducible, aumentando el volumen de coagulación hasta un 800%, respecto a la aplicación de la RF mediante un sólo electrodo monopolar convencional con una longitud de punta similar. Trabajando para superar los desafíos técnicos proporcionados por la evolución del método de aplicación de la RF, se desarrollaron los electrodos en forma de paraguas. Estos sistemas implican el despliegue de diversos dientes en forma de paraguas (Figura 4), es decir, finos y curvados, desde una cánula central. Esto supera las dificultades anteriores permitiendo colocar múltiples electrodos fácilmente, con el objetivo de conseguir grandes e imitables volúmenes de necrosis (Ellis,

Curley y Tanabe, 2004). Actualmente, este tipo de sistema está representado



Figura 6. Electrodo de LeVeen, vista lateral (cedida por Vetcorner).

comercialmente por el dispositivo LeVeen (Boston Scientific, Natick, MA) (Hong y Georgiades, 2016) (Figuras 4, 5 y 6). Mediante los electrodos de LeVeen,



Figura 5. Electrodo de LeVeen, vista cenital (cedida por Vetcorner).

comercialmente por el dispositivo LeVeen (Boston Scientific, Natick, MA) (Hong y Georgiades, 2016) (Figuras 4, 5 y 6). Mediante los electrodos de LeVeen,

compuestos de 12 electrodos en forma de gancho, se consiguieron áreas de necrosis de hasta 3,5cm de diámetro en un hígado de cerdo *in vivo*, administrando cantidades crecientes de energía desde un generador de 50W (vatios) durante 10 minutos. Más recientemente, se desarrollaron sistemas de alta potencia (hasta 250W) adaptados para alojar complejos electrodos multidireccionales, mediante los cuales se consiguieron, igualmente, diámetros de coagulación de hasta 3,5cm (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.3. Electrodos bipolares

Un avance reciente ha sido el desarrollo de sistemas bipolares (Figura 7), en los que se colocan dos (o más) electrodos bipolares en el tumor y la corriente aplicada va de un electrodo a otro sin necesidad de almohadillas de conexión a tierra. De este modo se



Figura 7. Electrodo bipolar.

garantiza que todos los electrodos estén activos, con una pérdida de energía mínima, lo que permite volúmenes de ablación mayores de forma más rápida y eficaz. Los sistemas bipolares, al no requerir de almohadillas de conexión a tierra, eliminan el riesgo de quemaduras en la piel (Hong y Georgiades, 2016). De este modo, el calor se genera entre los dos electrodos y tiene forma elíptica, de manera que se consigue mayor necrosis en el eje largo del electrodo que en el eje corto. McGahan *et al* usaron este método en un hígado *ex vivo* consiguiendo una necrosis de 4cm de diámetro respecto al eje largo, pero solamente 1,4cm de diámetro respecto al eje corto del electrodo. Por lo tanto, aunque en general se consigue un mayor volumen de coagulación, la forma de la necrosis es inapropiada para tumores reales, lo que hace que las ganancias en el volumen de coagulación sean clínicamente menos significativas (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.4. Electrodos con refrigeración interna

Una de las limitaciones para una mayor aplicación de energía de RF ha sido el sobrecalentamiento del área que rodea al electrodo activo, que provoca la carbonización del tejido, el aumento de la impedancia y la interrupción del circuito de RF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Goldberg *et al* describieron en 1996 un enfoque innovador por el que se bombea suero salino frío a través del eje (de la cámara) de la aguja, con la consiguiente reducción de la carbonización y la impedancia, y un mayor volumen de ablación tumoral (Hong y Georgiades, 2016). Goldberg *et al* estudiaron



Figura 8. Electrodo refrigerados.

este método utilizando un electrodo con refrigeración interna (Figura 8) (de 15°C, perfundiendo suero salino a 0°C) y la energía depositada en el tejido y la necrosis por coagulación resultante fueron significativamente mayores que las conseguidas con un electrodo sin refrigeración (Figura 9). Por consiguiente, con este grado de refrigeración, se podía aplicar una corriente

significativamente mayor sin observarse carbonización del tejido. El diámetro máximo de coagulación fue de 2,5, 3,0, 4,5 y 4,4cm con los electrodos de 1, 2, 3 y 4cm de punta, respectivamente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El uso de electrodos de punta fría fue un complemento seguro y viable para la terapia de ablación tumoral por RF que produjo mayores volúmenes de necrosis de coagulación con menos inserciones de electrodos que las producidas con otras técnicas de ablación por RF (Solbiati *et al.*, 1997). Con temperaturas de la punta del electrodo entre 25 y 35°C (menor refrigeración), la carbonización ocurrió con una corriente de RF menor, reduciendo la necrosis de 4,5 a 3cm de diámetro. Resultados similares fueron reportados por Lorentzen *et al.*, esta vez en un hígado de ternero *ex vivo* y con una refrigeración de 20°C (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Se realizaron estudios *in vivo* en tejido hepático y muscular porcino. En el tejido muscular, el diámetro de la lesión aumentó de 1,8 a 5,4 cm durante 12 minutos de RF. Sin embargo, en el hígado sólo se observaron 2,3 cm de coagulación independientemente de la corriente aplicada o la duración del tratamiento (hasta 30 minutos).

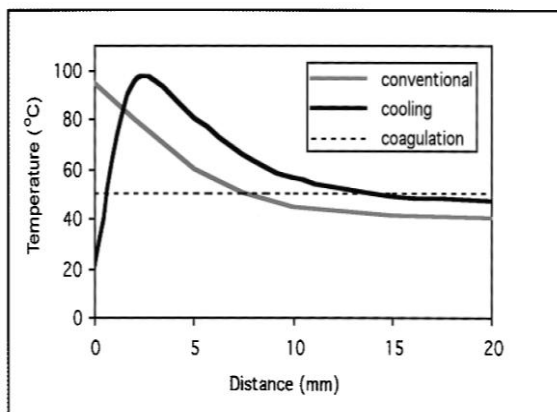


Figura 9. Perfil térmico de los tejidos que rodean electrodos convencionales y electrodos refrigerados internamente. La figura muestra las temperaturas máximas alcanzadas al aplicar suficiente energía de RF para generar temperaturas de 100 °C en el tejido. El enfriamiento interno (o pulsación de RF) permite una mayor aplicación de energía y, por tanto, un mayor calentamiento del tejido (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Así pues, la necrosis fue significativamente menor que la observada en el hígado *ex*

vivo utilizando parámetros de RF idénticos. En estudios clínicos, Solbiati *et al* demostraron $2,8 \pm 0,4$ cm de coagulación para las metástasis hepáticas (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.5. Cluster RF (Radiofrecuencia en racimo)

Basados en el éxito al inducir mayores volúmenes de necrosis mediante el uso de electrodos expandibles y refrigeración, se plantearon experimentos para estudiar el uso de electrodos en racimo con refrigeración interna. En estos primeros experimentos, se colocaron tres electrodos refrigerados de dos centímetros de punta a una distancia entre sí variable en un hígado *ex vivo* para la aplicación simultánea de radiofrecuencia. A una distancia entre sí de 0,5 a 1cm, se logró un área de necrosis circular y uniforme de 4,1cm de diámetro. Sin embargo, con el espaciado entre sí de los electrodos de 1,5 a 2cm se lograron lesiones en forma de trébol con áreas de tejido viable en la zona de tratamiento (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Manteniendo una distancia de 0,5cm entre electrodos, Goldberg *et al* procedieron a estudiar el efecto de las variaciones en longitud de punta y tiempo de tratamiento en el volumen de coagulación. Se utilizaron electrodos con longitud de punta de 1,5 a 3cm en hígado *ex vivo*, hígado *in vivo* y en músculo *in vivo* para la aplicación de RF con diferente corriente (de 1400 a 2150 mA) y tiempo de tratamiento (de 5 a 60 minutos). En cuanto a los estudios en hígado *ex vivo*, la aplicación simultánea de RF a varios grupos de electrodos con refrigeración interna durante 15, 30 y 45 minutos produjo coagulaciones de 4,5, 6,2 y 7cm de diámetro, respectivamente. Por el contrario, la aplicación de RF durante 45 minutos a un único electrodo refrigerado dio como resultado una necrosis de, solamente, 2,7cm de diámetro (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

La aplicación de RF durante 12 minutos a electrodos en racimo produjo coagulaciones de 3,1cm de diámetro en hígado *in vivo* y 7,3 cm de diámetro en músculo *in vivo*. Estas lesiones son significativamente mayores que las de 1,8 y 4,3cm conseguidas en hígado *in vivo* y músculo *in vivo*, respectivamente, con un sólo electrodo refrigerado y una técnica similar. Cuando se aplicó la corriente de RF durante 30 minutos en músculo *in vivo*, se consiguió una necrosis de 9,5cm, incluyendo la extensión hacia el retroperitoneo y los tejidos superpuestos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

En los primeros usos clínicos de este sistema, 10 pacientes con grandes metástasis hepáticas (de 4,2 a 7cm de diámetro) de cáncer colorrectal fueron tratados con una sola aplicación de RF y una duración de 12 a 15 minutos. Posteriormente, un TC con contraste mostró una coagulación de $5,3 \pm 0,6$ cm de diámetro respecto al eje largo del electrodo y una necrosis mínima de 4,2cm de diámetro respecto al eje corto del mismo. Por lo tanto, la forma general de la necrosis no fue esférica en múltiples ocasiones, pero, generalmente, se ajustó a la forma del tumor. En dos de los casos, grandes vasos sanguíneos limitaron el tamaño de la necrosis inducida (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

De esta manera, la aplicación simultánea de RF en racimo de tres electrodos refrigerados internamente espaciados estrechamente permitió un mayor volumen de coagulación en el hígado *ex vivo*, los tejidos *in vivo* y las metástasis hepáticas colorrectales [...] (Goldberg *et al.*, 1998) (Figura 7). Claramente, las distancias inferiores a 1cm entre electrodos individuales producen zonas de necrosis más esféricas sin tejido viable intermedio en comparación con distancias mayores. Aunque estos resultados parecen contraintuitivos, postular que estos electrodos funcionan como un único electrodo de gran tamaño puede explicar este fenómeno de mayor necrosis de coagulación con electrodos relativamente poco espaciados (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.5.6. RF pulsada

Los pulsos de energía son otra estrategia que ha sido utilizada junto a la radiofrecuencia y otras fuentes de energía, como el láser, con el objetivo de incrementar la intensidad de la energía depositada. Mediante esta técnica, se alterna rápidamente la aplicación de periodos de alta energía con periodos de baja energía, dicho de otra manera, se emiten pulsos de radiofrecuencia con una periodicidad establecida (frecuencia de pulsos), por un periodo determinado (Acevedo González y Gómez, 2014). Si se alcanza un equilibrio adecuado entre la aplicación de energía de alta intensidad y la aplicación de energía de baja intensidad, se produce un enfriamiento del tejido adyacente al electrodo en el periodo de energía de baja intensidad sin disminuir significativamente el calentamiento del mismo en profundidad. Así, se puede depositar una energía aún mayor durante los periodos de energía de alta intensidad, lo que permite una mayor penetración del calor y una mayor coagulación tisular (Ellis, Curley y

Tanabe, 2004). De hecho, la RF pulsada produce estallidos de calor con temperaturas en el rango asociado a las lesiones térmicas destructivas (Cosman y Cosman, 2005). La combinación de radiofrecuencia pulsada y refrigeración han dado lugar a una mayor necrosis y destrucción tumoral que cualquiera de las dos técnicas por separado.

Más recientemente, se incorporó en el generador un algoritmo para radiofrecuencia pulsada basado en los trabajos de Goldberg *et al.* La coagulación máxima conseguida con este algoritmo fue de 4.5cm de diámetro con corrientes

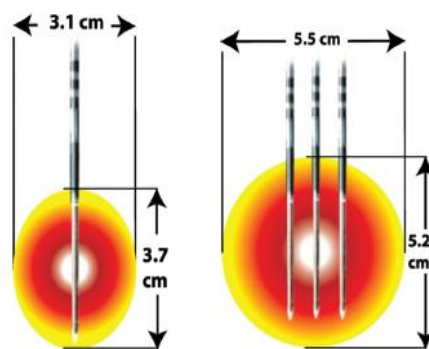


Figura 10. Electrodo con refrigeración interna (Hong y Georgiades, 2016).

iniciales de 1500 mA y una duración mínima de 10 segundos, seguidos de una reducción de 15 segundos con corrientes de 100 mA, consiguiendo así un aumento de la impedancia. Se demostró que se alcanzaban temperaturas más altas en el tejido más rápidamente cuando se utilizaban

técnicas de radiofrecuencia pulsada. Por

lo tanto, la incorporación de un

algoritmo optimizado para radiofrecuencia pulsada puede incrementar la coagulación respecto a otras estrategias de ARF convencionales (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6. Protocolos para la aplicación clínica de la RF

Aunque las modificaciones en el diseño de los electrodos han dado lugar a importantes aumentos del volumen de coagulación en comparación con sistemas convencionales monopoles, también se ha trabajado en la optimización de protocolos clínicos de aplicación de radiofrecuencia para aumentar aún más la destrucción del tumor. Es importante recordar que el calentamiento del tumor a una distancia de la superficie del electrodo requiere la aplicación de energía durante el tiempo suficiente para que el calor sea irradiado a una mayor profundidad en los tejidos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El aumento de temperatura será localmente proporcional a la energía aplicada por segundo y aumenta de forma inversamente proporcional a la capacidad calorífica del medio local. Además, cuando se producen diferencias de temperatura entre zonas adyacentes debido a diferencias en la densidad de corriente local o en la capacidad calorífica local, el calor se conducirá de las zonas "más calientes" a las "más frías", haciendo que disminuya la temperatura de las primeras y aumente la de las segundas (Eick y Bierbaum, 2002).

Estas propiedades de conducción del calor son propias del tejido y no pueden mejorarse con una mayor deposición de energía. Si acaso, el incremento de la energía depositada conduce a una rápida vaporización del agua del tejido y, consecuentemente, una disminución de la coagulación. Como resultado, tiempos de ablación más largos son requeridos para aumentar el volumen de coagulación al usar electrodos de RF modificados. Por ejemplo, para alcanzar el equilibrio térmico con un electrodo monopolar convencional se requieren entre 4 y 6 minutos, mientras que si se utiliza un electrodo refrigerado, se necesitan al menos 12 minutos. Cada modificación del electrodo requiere una optimización individual de su paradigma de suministro de energía para calentar adecuadamente el volumen de tejido en función de las características específicas del diseño de dicho electrodo. Por lo tanto, se han desarrollado diferentes algoritmos. Actualmente, los tres mayores fabricantes de electrodos utilizan tres estrategias diferentes para la aplicación de la energía. Para los electrodos con refrigeración interna de “Radionics”, se utiliza un algoritmo de pulsación, igual al que fue descrito con anterioridad, durante 12-15 minutos. Para los electrodos expandibles de “Radiotherapeutics”, la energía suministrada es incrementada lentamente en diferentes pasos con el fin de que no ocurra la carbonización del tejido. A medida que la energía se incrementa, la vaporización del tejido ocurre en alguno de los filamentos de electrodo, pero no en todos. Sin embargo, esto hace que una mayor energía sea depositada y una mayor temperatura sea alcanzada en otros filamentos del mismo, lo cual se detecta por un aumento paulatino de la impedancia tisular. El procedimiento concluye con el marcado aumento de impedancia, que indica la vaporización del tejido alrededor de todo el electrodo (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Por otro lado, el algoritmo para la configuración de los electrodos de “RITA” se basa en el calentamiento inicial de 3cm de tejido mediante la mínima expansión de los filamentos del electrodo. Posteriormente, se lleva a cabo un calentamiento de 4 y 5cm de tejido expandiendo completamente los filamentos del electrodo. Un control estricto de la temperatura evita la ebullición del tejido. El calentamiento se produce especialmente en la proximidad del electrodo activo debido a su área de superficie relativamente pequeña que causa una densidad de corriente localmente alta (Eick y Bierbaum, 2002). El principio de esta estrategia es crear un núcleo caliente de tejido ablacionado que establezca un gradiente térmico hacia el tejido más periférico. Esto permite obtener coagulaciones de entre 3 y 5cm de diámetro. Con la mayor comprensión de los principios de la RF, las estrategias utilizadas actualmente por todos los fabricantes cambian continuamente. Por ende, se están estudiando muchos dispositivos de ARF basados en los principios expuestos anteriormente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.1. Factores que limitan el volumen de coagulación *in vivo*

A pesar de que las modificaciones en el diseño de los electrodos y los protocolos de aplicación han producido aumentos significativos en el volumen de coagulación en comparación con los sistemas de RF monopolares convencionales, mediante las modificación de los equipos de RF no se han producido aumentos equivalentes en el entorno clínico. Esto se debe en gran medida a múltiples, y a menudo específicas, limitaciones de los tejidos que impiden el calentamiento de todo el volumen tumoral. Y lo que es más importante, existe una heterogeneidad en la deposición de energía dentro de una misma lesión a tratar. Recientemente, la atención se ha centrado en alterar la fisiología tumoral subyacente como medio para avanzar en la ARF. Basándose en la ecuación *Bioheat* descrita anteriormente, estos esfuerzos se han dividido en dos grandes áreas. Una de ellas, examina la alteración de las interacciones tisulares locales para permitir un mayor aporte de energía de RF aumentando la conducción local del calor o alterando la conductividad térmica y eléctrica del tejido, mientras que en la otra se estudia la reducción de la pérdida de calor modulando el flujo de sangre dentro de las zonas de tratamiento. Como se verá a continuación, ciertas modificaciones pueden tener varios efectos simultáneos. Por ejemplo, la solución salina y los compuestos de hierro han sido útiles para mejorar la deposición de energía, mientras que la inyección continua de solución salina durante la ablación facilitó la propagación del calor desde el electrodo a las zonas más profundas de los tejidos. Por otra parte, la modulación del flujo sanguíneo durante la aplicación de la RF puede mejorar la ablación limitando el enfriamiento tisular mediado por la perfusión (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.2. Interacciones tisulares locales

El efecto de las características tisulares locales se define por los efectos térmicos y la conductividad eléctrica del tejido circundante. Por tanto, la alteración de ambos por separado o simultáneamente pueden alterar el patrón de distribución térmica con el tejido tratado (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.2.1. Mejora de la conducción tisular del calor

Se propuso la inyección de solución salina y otros compuestos para la mejora de la conducción del calor en los tejidos. El líquido caliente difunde la energía térmica más lejos y más rápidamente que el propio tejido sólido en

condiciones normales. Un beneficio potencial adicional de la inyección de solución salina es el aumento de la ionicidad tisular, lo que permite un mayor flujo de corriente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La inyección de solución salina saturada en el área de vaporización alrededor del electrodo de RF, seguida de ARF adicional, causó la expansión concéntrica del área de ablación final, facilitando una ablación tumoral más eficiente (Shimizu *et al.*, 2009). Del mismo modo, la amplificación de los cambios de corriente mediante el uso de compuestos de hierro, inyectados o depositados en los tejidos previamente a la ablación, es una técnica que ha sido utilizada en RF y microondas. Por ejemplo, estos autores han demostrado que el aumento de iones férricos, en forma de altas dosis de óxido de hierro supraparamagnético como contraste para resonancias magnéticas (RM), puede elevar la temperatura de la poliacrilamida durante la ARF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.2.2. Alteración de la conductividad térmica y eléctrica de los tejidos

Para una corriente de RF dada, la aplicación de potencia en cada punto del espacio depende en gran medida de la conductividad eléctrica local. Varios investigadores han demostrado la capacidad de aumentar el volumen de coagulación alterando la conductividad eléctrica de los tejidos mediante la inyección de solución salina antes o durante la ARF. Curley y Hamilton infundieron hasta 10ml/min de solución salina a un hígado *ex vivo* durante la aplicación de 4 minutos de RF y lograron una coagulación de 2,6cm de diámetro. De forma similar, Livraghi *et al* han descrito coagulaciones de hasta 4,1cm de diámetro utilizando una infusión continua de 1ml/min en modelos de experimentación animal y tumores hepáticos humanos. Por su parte, Miao *et al* utilizaron una novedosa técnica, llamada “enfriamiento-humedecimiento”, para aumentar significativamente la coagulación inducida en tejidos, tanto *ex vivo* como *in vivo*, por medio de la infusión continua de solución salina combinada con el uso de un electrodo expandible (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Se realizó un análisis para comparar las ventajas de utilizar perfusión de solución salina en ablación por radiofrecuencia. Los resultados mostraron que la adición de un fluido que actúe como refrigerante e hidratante en el tejido durante el proceso de ablación, propicia que la conducción de corriente eléctrica en el tejido sea continua por un tiempo mayor al que se tiene con el modelo del electrodo internamente refrigerado,

con esto se busca lograr un mayor tiempo de aplicación de corrientes de RF antes de que el tejido presente el aislamiento eléctrico por aumento de impedancia (Castro López *et al.*, 2013).

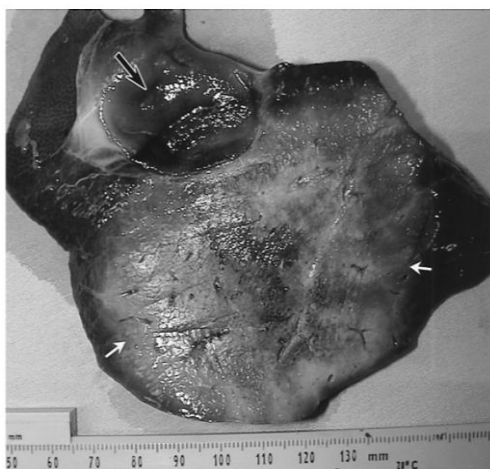


Figura 11. Coagulación de gran volumen con alteración de la conductividad eléctrica tisular: se obtuvieron 6,5 cm de necrosis en un hígado de cerdo normal *in vivo* aplicando RF durante 12 minutos con un electrodo de 3 cm de punta refrigerado internamente (flechas blancas). La conductividad eléctrica se alteró mediante pretratamiento con 12 cc de NaCl al 38,5%.

Sin embargo, la coagulación se extiende hasta abarcar todo el espesor de la pared de la vesícula biliar (flecha negra), una lesión que potencialmente podría provocar una perforación o una colecistitis (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Sin embargo, la solución salina puede tener múltiples efectos y, en estos estudios, los mecanismos responsables del aumento de la coagulación no estaban bien caracterizados. Esta estrategia parecía confirmar una hipótesis inicial de que la elevada concentración local de iones procedente de la inyección de NaCl podría aumentar la extensión de la necrosis al incrementar la superficie activa del electrodo. Entre las posibles explicaciones del aumento de la coagulación, figura la reducción de los efectos de la vaporización del tejido o la mejora de la conducción térmica causada por la difusión de la solución hirviendo hacia los tejidos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Estudios más recientes se han centrado en analizar el efecto del volumen y la concentración de NaCl en la cantidad de necrosis por RF. En hígado porcino y en modelos de agar, Golberg *et al* han demostrado que tanto el volumen como la concentración de NaCl influyen en la coagulación por RF.

Estos experimentos demostraron que una mayor concentración de NaCl aumenta la conductividad eléctrica, que es inversamente proporcional a la impedancia, y permite un mayor depósito de energía en los tejidos sin inducir altas temperaturas perjudiciales en la superficie del electrodo. No obstante, ésta, no es una relación lineal, obteniendo una disminución del calentamiento del tejido cuando se trabaja con un marcado incremento en la conductividad

eléctrica (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La terapia combinada de inyección salina caliente seguida de ARF puede aumentar el volumen de coagulación inducido en el hígado con una sola aplicación, y por lo tanto puede mejorar los resultados de ARF para el tratamiento de tumores más grandes (Kim *et al.*, 2003). Bajo el rango normal de conductividad tisular, un incremento en la misma puede ser beneficioso a la hora de realizar una ARF, ya que permite depositar una mayor cantidad de energía que incrementa el calentamiento de los tejidos. En pocas palabras, dada la menor resistencia eléctrica intrínseca, el aumento de la conductividad de los tejidos, incrementa, también, la energía necesaria para calentar un determinado tejido y cuando esta cantidad no puede suministrarse, por ejemplo cuando está por encima de la energía máxima que el generador puede entregar, la pendiente es negativa y se produce un menor calentamiento del tejido y, en consecuencia, una menor coagulación. Así pues, para lograr un beneficio clínico, es decir, un aumento del volumen de coagulación inducida, deben determinarse los parámetros óptimos para la inyección de NaCl para cada tipo de aparato de RF y para los diferentes tipos de tumores y tejidos a tratar (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). En un intento de optimizar los efectos en la alteración de la conductividad utilizando terapias inyectables, Goldberg *et al* investigaron el efecto de inyectar diferentes volúmenes de NaCl en altas concentraciones en el nivel de necrosis inducido. Utilizando una estrategia de optimización simple iterativa no lineal, se estudiaron parámetros para la inyección de NaCl en concentraciones (0,9-38%) y volumen de inyección (0-25ml) en hígado porcino *in vivo* utilizando electrodos con refrigeración interna y siguiendo algoritmos de RF pulsada durante 12 minutos (Figura 11). Se observó un aumento de la energía de salida del generador, calentamiento del tejido y volumen de coagulación cuando se inyectó NaCl, produciéndose el máximo calentamiento y volumen de necrosis con 6ml de solución salina al 36%. Posteriormente, el análisis de regresión demostró que tanto el volumen como la concentración del NaCl inyectado influyeron significativamente en el calentamiento y coagulación de los tejidos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

En un estudio posterior, Lobo *et al* evaluaron la relación entre el volumen y la concentración de NaCl en un ensayo estático reproducible en modelos de agar. Utilizando un gel de proteínas con concentraciones de NaCl de 0 a 35% en

pocillos de diferente tamaño alrededor del electrodo para simular la inyección en el tejido, varios parámetros de la aplicación de RF (potencia, corriente, impedancia, temperatura) fueron registrados. Mediante modelos matemáticos, se derivaron dos ecuaciones, una que describe la relación multivariada hasta un punto pico que representa la potencia máxima del generador, y la otra que describe la disminución de la temperatura cuando se supera la potencia máxima del generador (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La modulación de la conductividad eléctrica tiene diferentes efectos sobre la respuesta a la ablación por RF que dependen de las capacidades del generador y del volumen y concentración del pretratamiento con NaCl (Lobo *et al.*, 2004). Debido a este hallazgo, los investigadores reexaminaron los anteriores experimentos en hígado porcino para correlacionar los resultados con estas ecuaciones. Aunque las constantes cambiaron, las ecuaciones pudieron explicar el 86% de la varianza observada en esos datos. Evidentemente, teniendo en cuenta lo anterior, esta caracterización matemática supone un paso importante hacia la predicción fiable de los efectos del NaCl cuando se combina con la ARF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.3. Reducción del flujo sanguíneo

Deben tenerse en cuenta los aspectos biofísicos de la interacción entre tumor y calor a la hora de realizar tratamientos de ablación térmica. Basándose en la forma simplificada de la Ecuación *Bioheat*, el tercer componente que define la necrosis por coagulación inducida por calor es la pérdida de dicho calor. Los resultados de ARF en modelos *in vivo* han sido menos satisfactorios y más variables que los resultados de modelos *ex vivo* llevándose a cabo protocolos de RF idénticos. La necrosis inducida por RF *in vivo* también suele estar conformada por la presencia de vascularización próxima a la ablación. Esto redujo la necrosis *in vivo*, probablemente, resultado del enfriamiento del tejido debido a la perfusión del calor por el flujo vascular, que actúa como disipador del calor. Al extraer calor de la zona de tratamiento, se reduce el volumen de tejido que recibe la dosis térmica mínima necesaria para la coagulación. Múltiples estudios que analizan la perfusión tisular alterada con objeto de aumentar la zona ablativa mediante la oclusión mecánica o agentes farmacológicos, apoyan firmemente la afirmación de que el enfriamiento tisular mediado por perfusión es responsable de la reducción observada en la coagulación (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El flujo

sanguíneo es un fuerte predictor de todas las dimensiones de la lesión de ARF en el hígado porcino *in vivo*, mientras que un cambio en el tiempo de tratamiento de 5 a 20 minutos es predictivo sólo de la profundidad de la lesión, pero no del diámetro o del volumen (Patterson *et al.*, 1998).

6.1.6.3.1. Oclusión mecánica

Utilizando electrodos con refrigeración interna, Goldberg *et al* aplicaron RF en hígado porcino *in vivo* sin y con oclusión por balón de la vena porta, el tronco celiaco o la arteria hepática. Se observó un aumento de la coagulación con la ARF combinada con oclusión venosa portal en comparación con la ARF sin oclusión. Las diferencias vistas en la coagulación se correlacionaron con una reducción del flujo sanguíneo hepático (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). El enfriamiento tisular mediado por perfusión reduce la necrosis de coagulación alcanzable con la ablación por RF. La reducción del flujo sanguíneo durante la aplicación de RF aumenta la coagulación tanto en un modelo animal como en metástasis hepáticas humanas (Goldberg *et al.*, 1998). En uno de los estudios llevaos a cabo, se concluyó que los nódulos de carcinoma hepatocelular de 3,5-8,5 cm de diámetro pueden ablacionarse en una o dos sesiones de radiofrecuencia tras la oclusión de la irrigación arterial tumoral (Rossi, *et al.*, 2000). Diversos estudios clínicos aportan datos adicionales que apoyan el papel de la reducción mecánica del flujo sanguíneo en la mejora de la eficacia de la ARF. Goldberg *et al* realizaron una oclusión mecánica del flujo sanguíneo en tres pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal sometidos a ARF intraoperatoria. Dos metástasis hepáticas de tamaño similar (2,2-4,2cm) fueron tratadas con un protocolo de RF idéntico en cada paciente. La primera lesión se trató con flujo sanguíneo normal y la segunda se trató con oclusión del flujo portal (maniobra de Pringle), mediante el pinzamiento de la arteria hepática y la vena porta para eliminar todo el flujo sanguíneo intrahepático. La necrosis aumentó con la oclusión del flujo de entrada (4cm frente a 2,5cm). Se llevó a cabo la oclusión del flujo de entrada hepático en otros pacientes sometidos a ARF intrahepática y, en estos casos, la termometría a distancia demostró un aumento de la temperatura de la sonda dentro de un margen de 5 minutos de oclusión de la vena porta durante la aplicación de dicha RF. Este aumento de la temperatura tiene especial importancia en el umbral de inducción de necrosis por coagulación (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

En un segundo estudio, Patterson *et al* confirmaron la fuerte naturaleza predictiva del flujo sanguíneo hepático sobre el alcance de la coagulación inducida por RF en hígado porcino *in vivo*. El foco de coagulación creado por RF durante la maniobra de Pringle fue significativamente mayor en las tres dimensiones que la lesión creada con el flujo sanguíneo inalterado. Ciertamente, el diámetro de las necrosis aumento notablemente de 1,2 a 3cm y de 3,1 a 4,5cm, respectivamente, cuando la maniobra de Pringle fue llevada a cabo. El volumen de coagulación se incremento de 6,5 a 35cm³ mediante la oclusión del flujo de entrada. Además, el número de vasos sanguíneos en un radio de 1cm del electrodo condicionaron el volumen y el tamaño mínimo de la lesión necrosada (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.6.3.2. Modulación farmacológica

Goldberg *et al* modularon el flujo sanguíneo hepático administrando vasopresina intraarterial y dosis altas de halotano en combinación con ARF en hígado porcino *in vivo*. Se identificó un aumento del flujo sanguíneo del 33% y una reducción del 66% del mismo tras la administración de vasopresina y halotano, respectivamente, mediante el uso de técnicas láser Doppler. Se encontró una correlación excelente entre el flujo sanguíneo y el diámetro de coagulación producido (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La necrosis por coagulación alcanzada para una aplicación de RF estandarizada se correlaciona con la perfusión tisular relativa. La reducción farmacológica del flujo sanguíneo durante la ablación percutánea mediada térmicamente puede inducir una mayor necrosis de coagulación (Goldberg *et al.*, 1998).

A partir de entonces, se han propuesto múltiples estrategias para reducir el flujo sanguíneo durante la ablación. En casos de laparotomía abierta, se ha llevado a cabo la maniobra de Pringle, es decir, la oclusión total del flujo de entrada portal (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.7. ARF en combinación con otras terapias

El objetivo final de la RF es la erradicación de todas las células malignas, si bien no siempre es posible cumplirlo y pasa a ser un tratamiento paliativo que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para lograr dicho objetivo se debe tener en cuenta la posibilidad de combinar la ARF con otras terapias como la quimioterapia o la quimioembolización. De hecho, un abordaje

multidisciplinar similar al recién planteado, que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, es utilizado en el tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.7.1. ARF con quimioterapia adyuvante

Teóricamente, se podrían utilizar la hipoxia celular o el efecto de la quimioterapia y radioterapia para incrementar la sensibilidad tumoral al calor. Alternativamente, las células tumorales sometidas a terapias térmicas demuestran tener mayor susceptibilidad a la quimioterapia secundaria. Por lo tanto, ya se ha establecido la sinergia entre la quimioterapia y las temperaturas hipertérmicas (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

En uno de sus estudios, Golberg *et al* trataron ratas con adenocarcinomas mamarios de 1,2 a 1,5cm con RF y/o inyección intratumoral de doxorubicina. Los tumores que se trataron con RF (electrodo monopolar y 70°C de temperatura durante 5 minutos), con inyección intratumoral de doxorubicina (250µl; 0,5mg en total), inyección intratumoral de doxorubicina seguida de ARF. La ARF por sí sola, la ARF combinada con agua destilada y la inyección intratumoral de doxorubicina por sí sola produjeron 6,7mm, 6,9mm, y 2mm de coagulación, respectivamente. Se produjo un aumento significativo de la coagulación mediante la aplicación de ARF junto con doxorubicina intratumoral (11,4mm) (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La inyección intratumoral adyuvante de doxorubicina aumenta la necrosis en tumores sólidos en comparación con la ablación por radiofrecuencia sola. También se observa un aumento de la destrucción tumoral cuando se administra doxorubicina tras la ablación por RF, lo que sugiere que la ablación por RF puede sensibilizar los tumores a la quimioterapia. Por tanto, estas terapias combinadas pueden ofrecer métodos mejorados para la ablación de tumores sólidos (Goldberg *et al.*, 2001). Experimentos adicionales para evaluar el efecto de la administración de doxorubicina y el momento óptimo de dicha administración demostraron que el mayor efecto se conseguía administrando el fármaco quimioterápico 30 minutos después de realizar la ARF. En particular, el aumento de la necrosis observado cuando la doxorubicina era inyectada después de la ARF apuntaba a un posible efecto de dos golpes, con una lesión celular reversible inicial en la zona de ablación más periférica infligida por dosis subletales de calor, seguida de una lesión

irreversible por doxorubicina en las células, ya susceptibles, de esta zona (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Posteriormente, varios investigadores estudiaron el uso intravenoso de la doxorubicina para lograr una mayor entrega de ésta en la zona circundante a la coagulación. También, se ha estudiado el uso de un estéricamente estabilizado preparado liposomal comercial de doxorubicina. (Doxil, Alza Pharmaceuticals). Los liposomas funcionan como vehículos de administración para una variedad de agentes quimioterápicos mediante un mayor tiempo de circulación y mayor especificidad tumoral, con la ventaja añadida de una menor toxicidad farmacológica (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La administración intravenosa de doxorubicina liposomal puede mejorar la ablación por radiofrecuencia, ya que aumenta el diámetro de necrosis en tumores sólidos en comparación con la ablación por radiofrecuencia sola o la combinación de ablación por radiofrecuencia con administración de liposomas vacíos (Goldberg *et al.*, 2002). Goldberg *et al* combinaron la ARF con Doxil intravenoso (0,5ml, 1mg en total) en un modelo de adenocarcinoma mamario en una rata. Con este enfoque en particular se observó un incremento significativo de la coagulación (13,1mm) en comparación tanto con el enfoque de ARF como único tratamiento (6,7mm) como el de ARF combinado con inyección intratumoral de doxorubicina (11,4mm) (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Más adelante, Goldberg *et al* realizaron un estudio piloto combinando ARF con tratamiento adyuvante con doxorubicina en 10 pacientes con diversas neoplasias hepáticas. Los pacientes con, al menos, una lesión hepática de tamaño entre 1,8 y 4cm fueron separados aleatoriamente en dos grupos para realizar el tratamiento de dichas lesiones mediante RF (n=5) y RF con pretratamiento de Doxil intravenoso 20mg/kg en dosis única (24h previa a la RF). Se trataron diferentes tipos de tumores, incluyendo carcinomas hepatocelulares primarios (n=4), metástasis de cáncer colorrectal (n=3), tumores neuroendocrinos (n=2) y metástasis de cáncer de mama (n=1). Los pacientes que recibieron la terapia con Doxil antes de la ARF presentaron un 25% más de volumen de coagulación entre la segunda y la cuarta semana tras el tratamiento térmico. En dos tumores tratados mediante ARF y Doxil, en la periferia de la lesión, lo que al inicio daban la impresión de ser zonas de tratamiento térmico incompleto, posteriormente se convirtieron en zonas ablacionadas correctamente a las cuatro semanas postablación. Ablación incompleta similar observada en los tumores tratados solamente con RF no

mostraron tal conversión. Además, en los tumores tratados incompletamente mediante ARF y Doxil, los grandes vasos sanguíneos que atravesaban la zona de ablación estaban ausentes en las imágenes de seguimiento. Estos resultados preliminares muestran el potencial de combinar ARF con agentes quimioterápicos liposomales adyuvantes para un tratamiento más completo. Es probable que varios mecanismos distintos subyazcan a esta considerable sinergia entre ARF y Doxil. Las razones postuladas para este efecto adyuvante pueden ser divididas en dos categorías distintas. La primera implica una mayor entrega de Doxil en el tejido tumoral periférico en comparación a la zona central de la ablación. Monsky *et al* analizaron la distribución intratumoral de preparaciones liposomales radiomarcadas (a las preparaciones se les unió una partícula radiactiva) de doxorrubicina idénticas al Doxil. Fueron capaces de visualizar la distribución de los liposomas en el tumor postablación, concentrándose en un grueso borde tumoral alrededor de la zona central de la RF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La ablación por radiofrecuencia aumenta la administración de agentes antineoplásicos sistémicos como la doxorrubicina liposomal (Monsky *et al.*, 2002). La cuantificación del contenido en doxorrubicina de la zona tratada con RF en comparación con los tumores no tratados reveló un aumento de cinco veces en la captación de Doxil. Las posibles explicaciones de este aumento del suministro de doxorrubicina incluyen inflamación inespecífica en el tejido circundante inducida por RF, lo que provoca una vasodilatación hipertérmica y un aumento de la permeabilidad vascular y de la captación y retención celular de doxorrubicina, debido a la alteración de los mecanismos de defensa celulares. Por su parte, Kruskal *et al* utilizaron videomicroscopía intravital dinámica para estudiar las alteraciones microvasculares y celulares en el hígado de ratones *nude* vivos tratados con ARF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). La videomicroscopía intravital permite la visualización *in vivo* de los vasos que componen la microcirculación de determinadas zonas gracias a la transmiluminación, pero para su aplicación la zona debe ser preparada y sometida a tinción [...] (Cortés R., D. 2018). Aunque la coagulación se produce a temperaturas de la punta superiores a 50°C, el calentamiento por RF indujo una estasis microvascular reversible a temperaturas inferiores a 50°C. A temperaturas cercanas a la coagulación se produce un aumento de la permeabilidad endotelial sinusoidal. Por tanto, la administración endovascular de micropartículas a través de este endotelio permeable puede ser

un complemento adicional a la terapia de ablación por radiofrecuencia (Kruskal *et al.*, 2001).

La segunda categoría, que incluye las razones para la sinergia entre la ARF y el Doxil, se refiere al efecto tumoricida tanto del liposoma como de la doxorubicina que contiene el Doxil. Curiosamente, los tumores tratados con RF en combinación con preparados de liposomas vacíos (con idéntica formulación que el Doxil, pero sin doxorubicina) también demostró una necrosis significativamente mayor que la ARF por sí sola (10,9mm). Estudios en los que se ha investigado la sinergia entre preparados lipídicos y la hipertermia de bajo nivel han identificado a los radicales libres como causa de la lesión celular. Otras investigaciones se han centrado en optimizar la estructura de los liposomas para fomentar este efecto para conseguir una mayor coagulación por RF (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.8. Principios para mejorar la seguridad de las técnicas de RF

Es necesario un conocimiento fundamental de los principios de RF para garantizar la máxima seguridad al realizar este procedimiento en la práctica clínica. Además de las conocidas complicaciones de los procedimientos percutáneos con agujas, como: hemorragias, infecciones... etcétera, se destacan dos importantes categorías de complicaciones que son específicas a este método de terapia con ablación térmica: quemaduras de las almohadillas de toma de tierra y daño térmico en los órganos adyacentes (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.8.1. Importancia de una correcta conexión a tierra del sistema

El uso de la técnica de RF de alta frecuencia ha aumentado el riesgo de una potencial complicación importante: las quemaduras en las almohadillas utilizadas como toma de tierra. Se ha identificado calentamiento perjudicial en la toma de tierra en varios casos en los que se ha utilizado esta técnica. Esto puede atribuirse al hecho (mejor ilustrado por RF bipolar) de que se deposita la misma cantidad de corriente en la conexión a tierra como en la superficie del electrodo. Es importante recordar que la energía depositada en el tejido es causada por ondas de RF que viajan a través de un circuito eléctrico completo (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). En la RF monopolar, las almohadillas de conexión a tierra sirven para completar este circuito. Dado que estas almohadillas presentan la misma impedancia y reciben las

mismas cargas de energía, producen una cantidad equivalente de calor. Por lo tanto, estas almohadillas han sido, tradicionalmente, más grandes que el electrodo fuente para repartir el calor sobre una mayor superficie y han sido categorizadas como unos electrodos dispersivos. Mientras que antes las almohadillas de conexión a tierra construidas para la técnica de electrocauterio eran suficientes para disipar cortas ráfagas de calor no deseado, los algoritmos de alta energía para ablación tumoral (alta corriente durante muchos minutos) hacen que una pequeña toma de tierra sea insuficiente (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

Goldberg *et al* identificaron los factores que promueven un depósito térmico inadecuado sobre la almohadilla de toma de tierra durante la ARF. Se observó que la temperatura no era uniforme bajo toda la superficie de la almohadilla, habiendo un mayor calentamiento en los bordes de la misma. Tanto es así, que se han observado quemaduras de tercer grado al utilizar almohadillas de toma de tierra inadecuadas (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Las temperaturas en la almohadilla de toma a tierra dependían de todas las variables estudiadas, incluida la superficie de la almohadilla de conexión a tierra, la cantidad de corriente depositada en el hígado, la orientación de la almohadilla y la distancia de la almohadilla al electrodo (Goldberg *et al.*, 2000). Todas las anteriores variables tuvieron efecto sobre la temperatura, obteniendo el mayor daño térmico con corrientes de RF altas (2000 mA) depositadas en presencia de una superficie total mínima de almohadilla de conexión a tierra (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). De hecho, se observaron quemaduras de segundo grado con temperaturas superiores a 47°C y quemaduras de tercer grado cuando se observó una temperatura $\geq 52^{\circ}\text{C}$ (Goldberg *et al.*, 2000). Sin embargo, utilizando cuatro almohadillas y una corriente de RF continua de 2000 mA durante 10 minutos produjo un mínimo enrojecimiento de la piel, siendo 42 °C la temperatura máxima de la piel (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Cabe destacar que la temperatura nunca superó los 34 °C cuando se utilizó RF pulsada con una corriente de 2000 mA durante 30 minutos, lo que sugiere que el enfriamiento también se produce en la almohadilla de toma de tierra durante los periodos de 15 segundos en los que la corriente de salida del generador es menor (Ellis, Curley y Tanabe, 2004). Como conclusión de este estudio, la ablación por RF de alta corriente puede inducir quemaduras graves en la zona de la almohadilla de conexión a tierra si no se toman las precauciones adecuadas. Para minimizar el riesgo de quemaduras, deben colocarse varias almohadillas de lámina de gran

superficie sobre la piel bien preparada y orientadas con el borde superficial más largo hacia el electrodo de RF (Goldberg *et al.*, 2000).

6.1.8.2. Otros aspectos de seguridad

Es importante recordar que el mismo calor que destruye el tejido tumoral también coagula irreversiblemente las estructuras adyacentes. Han sido observados múltiples casos de daños térmicos adversos a estructuras vitales adyacentes a la lesión diana. La vesícula biliar, los conductos biliares y el intestino son especialmente sensibles a estas agresiones térmicas. Tanto es así, que se han reportado casos de estenosis de conductos biliares, colecistitis y peritonitis debida a perforación intestinal. Por esto, es esencial una planificación cuidadosa del abordaje para evitar estas estructuras antes de iniciar la técnica de ARF. Además, los grandes volúmenes de coagulación que eclipsan significativamente una lesión determinada pueden no ser beneficiosos siempre. Ese sobrecalentamiento también será perjudicial no sólo si las estructuras circundantes se dañan (por ejemplo la vesícula biliar), sino también si se conserva poco tejido normal como para permitir una función, en este caso hepática, adecuada. De ahí que sea deseable el perfeccionamiento de la ARF para predecir y reproducir la coagulación del tejido con el objetivo de ajustarse adecuadamente al tamaño y localización de la masa tumoral (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

6.1.9. Aplicaciones en medicina humana y veterinaria

En medicina humana los criterios para el uso de terapias ablativas cada vez están más definidos recurriendo a metaanálisis de eficacia basada en la evidencia. Dentro de las diferentes modalidades, la ARF es la más utilizada (Gillams, 2005), encontrando descripciones para diferentes tipos de cáncer en glándula suprarrenal, mama, hueso, riñón, hígado, pulmón, páncreas y tiroides (Ellis, Curley y Tanabe, 2004).

El tipo de tumor más estudiado en medicina humana es el carcinoma hepatocelular (Deng *et al.*, 2022), aunque se ha introducido de manera rutinaria también en el cáncer de pulmón y renal sin opciones quirúrgicas (Gillams, 2005).

También la ARF parece ser una alternativa eficaz y segura a la cirugía en pacientes quirúrgicos de alto riesgo con cáncer de tiroides y para NTB (Nódulos Tiroideos Benignos) seleccionados (Haris, Prasanna y Jonathon, 2021).

Aunque la ARF se asocia con una mayor tasa de recurrencia, frente a la cirugía se ha descrito su uso para el tratamiento del OO (Osteoma Osteoide) espinal (Pipola *et al.*, 2021).

En las metástasis de cáncer colorrectal, la ARF y la ablación por microondas, son métodos de tratamiento. Aunque la ablación por microondas tiene una tasa de complicaciones significativamente mayor que la ARF, puede realizarse en mucho menos tiempo y conlleva una estancia hospitalaria más corta (Tan *et al.*, 2022).

También se menciona en la bibliografía que la ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía (EUS-RFA) es un tratamiento mínimamente invasivo en tiempo real, preciso, seguro y eficaz, con pocas complicaciones, y tiene un alto valor clínico para los tumores retroperitoneales (Peng *et al.*, 2022).

Hasta hace poco, sólo había unos pocos informes de casos de ARF para el tratamiento del síndrome de Cushing; todos ellos se trataron mediante el método percutáneo guiado por TC. El presente caso es el primero en el que se utilizó la EUS-RFA para tratar el síndrome de Cushing causado por un adenoma suprarrenal. Este informe de caso apoya la EUS-RFA como un método alternativo seguro y factible que debería considerarse en pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico (Lee *et al.*, 2017).

La ARF tiene el potencial para ampliar las opciones de tratamiento del cáncer de mama para las mujeres, especialmente cuando las terapias quirúrgicas no son viables, seguras o aceptables (Brem, 2018).

La EUS-RFA, sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento, puede formar parte del arsenal terapéutico para los cánceres ginecológicos localmente recurrentes que responden mal a los enfoques estándar (Saltari *et al.*, 2022).

Así como en medicina humana existen más de 10.000 referencias bibliográficas sobre esta terapia, en veterinaria existen unas pocas y ningún estudio ciego randomizado comparándola con otras terapias o la cirugía.

Cabe destacar la descripción de 5 tumores de base cardíaca, quimiodectomas, en los que se obtuvo muy buen control de la enfermedad en pacientes con obstrucciones de arteria pulmonar y/o venas cavas (Gómez Ochoa *et al.*, 2021).

Además, también se ha descrito su utilidad en carcinomas hepatocelulares mediante ablación por microondas (Locatelli *et al.*, 2022, Oramas *et al.*, 2019), así como en masas retroperitoneales (Culp *et al.*, 2021).

En otro tipo de tumores, las descripciones son anecdóticas en congresos, para el uso en insulinomas (Alfárez Reyes *et al.*, 2020) y en masas adrenales de diferentes orígenes (Alfárez Reyes *et al.*, 2019)

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones extraídas del presente trabajo sobre la ablación por radiofrecuencia como tratamiento antitumoral son las siguientes:

Primera. Los estudios clínicos preliminares alientan el optimismo sobre el futuro de las técnicas de ARF percutánea mínimamente invasiva guiada por imagen.

Segunda. Dado que la erradicación adecuada y total del tumor requiere la ablación de todo el tumor y un margen periférico de 0,5 a 1cm de tejido macroscópicamente normal, la ablación completa requiere la inducción de grandes volúmenes de necrosis por coagulación.

Tercera. La modificación del suministro de energía de RF y la modulación de la biología del tumor u órganos puede aumentar significativamente el volumen de destrucción tumoral inducida, permitiendo alcanzar el objetivo de realizar un adecuado y predecible tratamiento de tumores clínicamente relevantes. Sin embargo, una comprensión fundamental de los principios básicos que rigen la RF y el calentamiento de los tejidos es esencial para optimizar este proceso.

Cuarta. Recientes innovaciones técnicas, incluida la aplicación de RF mediante múltiples electrodos y/o electrodos refrigerados internamente, permiten aumentar la energía depositada en los tejidos con el consiguiente aumento de volumen de necrosis por coagulación.

Quinta. El desarrollo de estrategias para reducir el flujo sanguíneo durante la ARF también permite mejorar el efecto del tratamiento, ya que la refrigeración mediada por la perfusión tisular limita tanto la producción de calor como la necrosis creada.

Sexta. Terapias combinadas sinérgicas que incluyen la ARF y otros agentes adyuvantes como el etanol o la doxorrubicina recibirán, probablemente, atención en un futuro próximo.

CONCLUSIONS

First. Preliminary clinical studies encourage optimism about the future of percutaneous minimally invasive, image-guided RF thermal ablation techniques.

Second. Since adequate and total tumor eradication requires ablating the entire tumor and a 0.5- to 1.0-cm peripheral margin of grossly normal tissue, complete ablation necessitates the induction of large volumes of coagulation necrosis.

Third. Modification of RF energy delivery and/or modulation of tumor or organ biology can significantly increase the volume of induced tumor destruction, thereby enabling the attainment of the goal of adequate and predictable treatment of clinically relevant tumors. However, a fundamental understanding of the basic principles governing RF and tissue heating is essential for optimizing this process.

Fourth. Recent technical innovations, including RF application to multiple and/or internally cooled electrodes, enable increased energy deposition into tissues with a resultant increase in the volume of induced coagulation necrosis.

Fifth. Development of strategies to reduce blood flow during RF tumor ablation may also allow for improved treatment effect, as perfusion-mediated tissue cooling limits both tissue heat deposition and the extent of induced coagulation necrosis.

Sixth. Synergistic combination therapies including RF and other adjuvant agents such as ethanol and doxorubicin chemotherapy will also likely receive significant attention in the near future.

8. VALORACIÓN PERSONAL

A título personal, el tema escogido para la realización de este trabajo es de vital importancia. Las personas que estamos relacionadas con el ambiente de clínica u hospital veterinario somos conscientes de que, por desgracia, el cáncer está presente en la vida de muchos animales y, consecuentemente, en la vida de innumerables familias, desde niños hasta ancianos. Debido a esto, la elección de la ablación por radiofrecuencia como terapia antitumoral como tema del trabajo de fin de grado fue la única opción que me planteé desde el primer momento.

Es increíble como esta terapia puede brindar tantos alicientes a un propietario que acaba de recibir una de las peores noticias, en mi opinión, que se pueden recibir. Por esto, decidí trabajar a fondo este tema y poder exponer la existencia de la ARF como terapia antitumoral

en veterinaria a todo aquel que lea este trabajo. De corazón espero que la ARF adquiera la importancia que merece.

De cara al futuro de la ARF, creo que esta terapia de tratamiento oncológico entrará en auge en un futuro próximo, dado el rápido ritmo de desarrollo tecnológico en este campo, y que veremos innovaciones muy pronto con posibles mejoras de las técnicas de ARF. Sin embargo, es necesario seguir estudiando para determinar nuevos métodos que permitan mejorar los resultados obtenidos, si bien es cierto que son realmente alentadores.

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han acompañado durante estos 5 años, apoyándome y dándome ganas de seguir, las que están y las que no. Gracias a todos.

Por último, y no menos importante, cuento con la gran dicha de que tanto mi tutora Lola Alférez Reyes como el Dr. Pablo Gómez Ochoa me han brindado la oportunidad de adentrarme en mundo de las terapias antitumorales y de dejarme conocer a fondo la ARF. Gracias a ellos he podido realizar una revisión bibliográfica de lo más interesante, concienzuda y difícil a la vez. También me han dado la posibilidad estar con ellos en VetCorner, centro de referencia de diagnóstico veterinario y primer centro de tratamiento oncológico por radiofrecuencia veterinaria del mundo, viendo ecografía veterinaria y procedimientos de ARF. Me gustaría reconocer su infinita profesionalidad, trato y dedicación por y para las personas y la profesión veterinaria. Ha sido un gran placer formar parte de su equipo. Por tenderme la mano desde el primer momento, os estoy muy agradecido tanto a vosotros como a las espectaculares auxiliares veterinarias Ana, Karina y Sheila. Gracias.

9. BIBLIOGRAFÍA

Acevedo González, J. C. y Gómez, É. A., (2014). Principios básicos del funcionamiento de la radiofrecuencia en el tratamiento del dolor crónico. *Redalyc.org*. [en línea]. [Consultado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231033731008>

Alfárez Reyes, L; Gómez Ochoa, P; Barbero Hernández, A; Del Castillo, N; Meléndez Lazo, A; Ferriz Oliva, S; Salada Soler, M; Corda, A. Ablación por radiofrecuencia ecoguiada en 5 perros con hiperadrenocorticismismo adrenal. Comunicación Congreso GTA, Zaragoza. 2019.

Alfárez Reyes, L; Gómez Ochoa, P; Barbero Hernández, A; Del Castillo, N; Meléndez Lazo, A; Ferriz Oliva, S; Salada Soler, M; Corda, A. Ablación por radiofrecuencia ecoguiada en un insulinoma canino. Comunicación Congreso AMVAC, Madrid. 2020.

Brem, R. F., (2018). Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Step Forward. *Radiology* [en línea]. **289**(2), 325–326. DOI: 10.1148/radiol.2018181784

Castro-López, D. L., Berjano, E. y Romero-Mendez, R., (2021). Radiofrequency ablation combined with conductive fluid-based dopants (saline normal and colloidal gold): computer modeling and *ex vivo* experiments. *BioMedical Engineering OnLine* [en línea]. 20(1). DOI: 10.1186/s12938-020-00842-8

Castro, D.L., Romero-Méndez, R., Pérez Gutiérrez, F.G., de Lange, D.F., Oviedo Tolentino, F. y Berjano, E.J. (2013). *Efecto de la inyección de infusión salina en ablación por radiofrecuencia*. Pachuca, Hidalgo, México, 25-27 septiembre de 2013. SOMIM, p. 7.

Cortela, G. A., Pereira, W. C. A. y Negreira, C. A., (2018). *Ex vivo* determined experimental correction factor for the ultrasonic source term in the bioheat equation. *Ultrasonics* [en línea]. 82, 72–78. DOI: 10.1016/j.ultras.2017.07.008

Cortés, R., (2018). *Utilidad de la microscopía de campo oscuro lateral en la evaluación de la microcirculación en el niño en estado crítico*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid.

Cosman, E. R. y Cosman, E. R., (2005). Electric and Thermal Field Effects in Tissue Around Radiofrequency Electrodes. *Pain Medicine* [en línea]. **6**(6), 405–424. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2005.00076.x

Culp WTN, Johnson EG, Palm CA, Burton JH, Rebhun RB, Rodriguez CO, Kent MS, Glaiberman CB. Use of percutaneous microwave ablation in the treatment of retroperitoneal neoplasia in three dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Nov 15;259(10):1171-1177. DOI: 10.2460/javma.20.09.0505. PMID: 34727078.

Deng, Q., He, M., Fu, C., Feng, K., Ma, K. y Zhang, L., (2022). Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia* [en línea]. **39**(1), 1052–1063. DOI: 10.1080/02656736.2022.2059581

Eick, O. J. y Bierbaum, D., (2003). Tissue Temperature-Controlled Radiofrequency Ablation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* [en línea]. **26**(3), 725–730. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00123.x

Ellis, L. M., Curley, S. A. y Tanabe, K. K., (2004). *Radiofrequency Ablation for Cancer. Current indications, techniques, and outcomes.* Springer New York.

Gillams, A. R., (2005). Image guided tumour ablation. *Cancer Imaging* [en línea]. 5(1), 103–109. DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0015.

Goldberg, S., Gazelle, G., Dawson, S., Rittman, W., Mueller, P. y Rosenthal, D., (1995). Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Academic radiology.*, 8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9419623/>

Goldberg, S., Gazelle, G., Halpern, E., Rittman, W., Mueller, P. y Rosenthal, D., (1996). Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size - *PubMed* [en línea]. [Consultado el 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8796667/>

Goldberg, S. N., Girnan, G. D., Lukyanov, A. N., Ahmed, M., Monsky, W. L., Gazelle, G. S., Huertas, J. C., Stuart, K. E., Jacobs, T., Torchillin, V. P., Halpern, E. F. y Kruskal, J. B., (2002). Percutaneous Tumor Ablation: Increased Necrosis with Combined Radio-frequency Ablation and Intravenous Liposomal Doxorubicin in a Rat Breast Tumor Model. *Radiology* [en línea]. **222**(3), 797–804. DOI: 10.1148/radiol.2223010861

Goldberg, S. N., Hahn, P. F., Halpern, E. F., Fogle, R. M. y Gazelle, G. S., (1998). Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology* [en línea]. **209**(3), 761–767. DOI: 10.1148/radiology.209.3.9844671

Goldberg, S. N., Hahn, P. F., Tanabe, K. K., Mueller, P. R., Schima, W., Athanasoulis, C. A., Compton, C. C., Solbiati, L. y Gazelle, G. S., (1998). Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Does Perfusion-mediated Tissue Cooling Limit Coagulation Necrosis? *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [en línea]. **9**(1), 101–111. DOI: 10.1016/s1051-0443(98)70491-9

Goldberg, S. N., Saldinger, P. F., Gazelle, G. S., Huertas, J. C., Stuart, K. E., Jacobs, T. y Kruskal, J. B., (2001). Percutaneous Tumor Ablation: Increased Necrosis with Combined Radiofrequency Ablation and Intratumoral Doxorubicin Injection in a Rat Breast Tumor Model. *Radiology* [en línea]. **220**(2), 420–427. DOI: 10.1148/radiology.220.2.r01au44420

Goldberg, S. N., Solbiati, L., Hahn, P. F., Cosman, E., Conrad, J. E., Fogle, R. y Gazelle, G. S., (1998). Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* [en línea]. **209**(2), 371–379. DOI: 10.1148/radiology.209.2.9807561

Goldberg, S. N., Solbiati, L., Halpern, E. F. y Gazelle, G. S., (2000). Variables Affecting Proper System Grounding for Radiofrequency Ablation in an Animal Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [en línea]. **11**(8), 1069–1075. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61341-4

Gómez Ochoa P, Alférez MD, de Blas I, Fernandes T, Sánchez Salguero X, Balañá B, Meléndez Lazo A, Barbero Fernandez A, Caivano D, Corda F, Corda A. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of Chemodectomas in Five Dogs. *Animals (Basel)*. 2021 Sep 24;**11**(10):2790. DOI: 10.3390/ani11102790. PMID: 34679812; PMCID: PMC8532905.

Hong, K. y Georgiades, C., (2016). Radiofrequency Ablation: Mechanism of Action and Devices. *Oncohemakey* [en línea]. [Consultado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://oncohemakey.com/radiofrequency-ablation-mechanism-of-action-and-devices/>

Kim, Y. K., Lee, J. M., Kim, S. W. y Kim, C. S., (2003). Combined Radiofrequency Ablation and Hot Saline Injection in Rabbit Liver. *Investigative Radiology* [en línea]. **38**(11), 725–732. DOI: 10.1097/01.rli.0000084360.10254.41

Kruskal, J. B., Oliver, B., Huertas, J.-C. y Goldberg, S. N., (2001). Dynamic Intrahepatic Flow and Cellular Alterations during Radiofrequency Ablation of Liver Tissue in Mice. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [en línea]. **12**(10), 1193–1201. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61679-0

Lee, S.-H., Seo, D., Oh, D., Song, T., Park, D., Lee, S. y Kim, M.-H., (2017). Cushing's syndrome managed by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of adrenal gland adenoma. *Endoscopy* [en línea]. **49**(S 01), E1—E2. DOI: 10.1055/s-0042-118165

Locatelli A, Treggiari E, Innocenti M, Romanelli G. Percutaneous ultrasound-guided microwave ablation for treatment of hepatocellular carcinomas in dogs: four cases (2019-2020). *J Small Anim Pract.* 2022 Dec;63(12):897-903. DOI: 10.1111/jsap.13546. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36000486.

Lobo, S. M., Afzal, K. S., Ahmed, M., Kruskal, J. B., Lenkinski, R. E. y Goldberg, S. N., (2004). Radiofrequency Ablation: Modeling the Enhanced Temperature Response to Adjuvant NaCl Pretreatment. *Radiology* [en línea]. **230**(1), 175–182. DOI: 10.1148/radiol.2301021512

Monsky, W. L., Kruskal, J. B., Lukyanov, A. N., Girnun, G. D., Ahmed, M., Gazelle, G. S., Huertas, J. C., Stuart, K. E., Torchilin, V. P. y Goldberg, S. N., (2002). Radio-frequency Ablation Increases Intratumoral Liposomal Doxorubicin Accumulation in a Rat Breast Tumor Model. *Radiology* [en línea]. **224**(3), 823–829. DOI: 10.1148/radiol.2243011421

Oramas A, Case JB, Toskich BB, Fox-Alvarez WA, Boston SE, Giglio RF, Dark MJ. Laparoscopic access to the liver and application of laparoscopic microwave ablation in 2 dogs with liver neoplasia. *Vet Surg.* 2019 Jun;48(S1):O91-O98. DOI: 10.1111/vsu.13153. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666685.

Patterson, E. J., Scudamore, C. H., Owen, D. A., Nagy, A. G. y Buczkowski, A. K., (1998). Radiofrequency Ablation of Porcine Liver *In Vivo*. *Annals of Surgery* [en línea]. **227**(4), 559–565. DOI: 10.1097/00000658-199804000-00018

Peng, M., Li, Y., Qi, Q., Dong, G., Zhang, S. y Zhang, Y., (2022). Clinical value of ultrasound-guided radiofrequency ablation in the treatment of retroperitoneal tumors. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 44(5), 442–445. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20201115-00990

Pipola, V., Tedesco, G., Spinnato, P., Facchini, G., Gala, R. B., Bandiera, S., Bròdano, G. B., Terzi, S., Ghermandi, R., Evangelisti, G., Ricci, A., Griffoni, C., Pezzi, A. y Gasbarrini, A., (2021).

Surgery Versus Radiofrequency Ablation in the Management of Spinal Osteoid Osteomas: A Spine Oncology Referral Center Comparison Analysis of 138 Cases. *World Neurosurgery* [en línea]. **145**, número de artículo: e298-e304. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.10.050

Rossi, S., Garbagnati, F., Lencioni, R., Allgaier, H.-P., Marchianò, A., Fornari, F., Quaretti, P., Tolla, G. D., Ambrosi, C., Mazzaferro, V., Blum, H. E. y Bartolozzi, C., (2000). Percutaneous Radio-frequency Thermal Ablation of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma after Occlusion of Tumor Blood Supply. *Radiology* [en línea]. **217**(1), 119–126. DOI: 10.1148/radiology.217.1.r00se02119

Salutari, V., Gagliardi, M., Rizzatti, G., Ciccarone, F., D'Angeli, E., Scambia, G. y Larghi, A., (2022). Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of recurrent cervical cancer in the pelvis untreatable by radiation therapy. *Endoscopy* [en línea]. DOI: 10.1055/a-1730-4346

Shimizu, A., Ishizaka, H., Awata, S., Shiraishi, A., Hirasawa, S., Tatezawa, T., Kano, M., Shimodaira, K., Taketomi-Takahashi, A., Tsushima, Y. y Endo, K., (2009). Expansion of radiofrequency ablation volume by saturated NaCl saline injection in the area of vaporization. *Acta Radiologica* [en línea]. **50**(1), 61–64. DOI: 10.1080/02841850802562071

Solbiati, L., Goldberg, S. N., Ierace, T., Livraghi, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Sironi, S. y Gazelle, G. S., (1997). Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* [en línea]. **205**(2), 367–373. DOI: 10.1148/radiology.205.2.9356616

Tan, C., Fisher, O. M., Huang, L., Alzahrani, N., Liauw, W., Glenn, D. y Morris, D. L., (2022). Comparison of Microwave and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Pulmonary Metastasis of Colorectal Cancer. *Anticancer Research* [en línea]. **42**(9), 4563–4571. DOI: 10.21873/anticancer.15959