



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA MECÁNICA – TERMOFLUIDOS

ANÁLISIS TEÓRICO DEL COMPORTAMIENTO TERMO-MECÁNICO EN
TEJIDOS BIOLÓGICOS.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:
M. en C. SALVADOR ENRIQUE SÁNCHEZ MINERO

TUTOR (ES) PRINCIPAL(ES)
Dr. OSCAR ELADIO BAUTISTA GODÍNEZ,
SEPI-ESIME UA IPN
COMITÉ TUTOR
Dr. JAIME GONZALO CERVANTES DE GORTARI,
FACULTAD DE INGENIERIA UNAM
Dr. FEDERICO MÉNDEZ LAVIELLE,
FACULTAD DE INGENIERIA UNAM

MÉXICO, D. F. ENERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: **Dr. Jaime Gonzalo Cervantes de Gortari**

Secretario: **Dr. Federico Méndez Lavielle**

1^{er.} Vocal: **Dr. Oscar Eladio Bautista Godínez**

2^{do.} Vocal: **Dr. Francisco Javier Solorio Ordaz**

3^{er.} Vocal: **Dr. Lorenzo Alberto Martínez Suástegui**

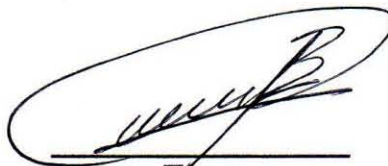
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

Programa de maestría y doctorado en ingeniería mecánica

TUTOR DE TESIS:

Dr. Oscar Eladio Bautista Godínez.

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature is stylized and appears to be the name of the tutor mentioned in the text above.

Firma

Agradecimientos

A mis Padres Salvador J. Sánchez Marmolejo
y Maria Minero Rodriguez, por su apoyo, cariño
y paciencia que me han tenido durante mi
formación académica.

A mi hermano Felipe mi compañero
de retos durante toda la vida.

A mi Familia, por enseñarme que los problemas
de la vida se resuelven con esfuerzo
y dedicación.

Al Dr. Oscar E. Bautista Godínez,
por sus enseñanzas académicas y científicas.

Al Dr. Federico Méndez Lavielle,
por sus amables comentarios que me han servido
en la elaboración de mi trabajo.

Al Dr. Jaime Cervantes de Gortari,
por sus amables comentarios que me han servido
en la elaboración de mi trabajo.

A todos mis Profesores, por legarme una parte
invaluable de sus conocimientos
y experiencias.

Al CONACYT, por todo el apoyo otorgado
para realizar mis estudios de Doctorado.

A la Univesidad Nacional Autónoma de México,
por todo el apoyo que me brindó para realizar mis
estudios de Doctorado.

A la Facultad de Ingeniería de la
Univesidad Nacional Autónoma de México,
por darme las facilidades para llevar a cabo
mi investigación.

A la SEPI de la Escuela Superior de Ingeniería
Mecánica y Eléctrica Unidad Azcapotzalco,
y al DIQP de la Escuela Superior de Ingeniería
Química y de Industrias Extractivas del
Instituto Politécnico Nacional,
por darme las facilidades para llevar a cabo
mi investigación.

Índice general

Resumen	VII
Abstract	IX
Nomenclatura	X
Objetivo	XII
Estructura del trabajo	XIII
1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Antecedentes	1
1.2.1. <i>Terapias térmicas por hipertermia</i>	4
1.2.2. <i>Modelos matemáticos empleados en el estudio de la transferencia de energía en tejidos biológicos</i>	14
1.2.3. <i>Modelo de daño térmico</i>	21
1.2.4. <i>Estado del arte</i>	22
2. Formulación matemática del problema	25
2.1. Ecuaciones de gobierno	26
2.2. Ecuaciones adimensionales	28
2.3. Análisis asintótico	30
2.3.1. <i>Análisis asintótico en el límite de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$</i>	30
2.3.2. <i>Análisis en el límite de $\bar{E}_a \geq 1$ y $Da \ll 1$</i>	31
2.4. Frente de desnaturalización en el tejido	34
3. Metodologías numéricas de solución	38
3.1. Esquema numérico 3D	38

ÍNDICE GENERAL

II

3.1.1. <i>Ecuaciones de gobierno discretas</i>	40
3.2. Esquema numérico unidimensional (modelo reducido)	43
3.2.1. <i>Ecuaciones de gobierno discretas</i>	43
3.3. Esquema numérico para determinar el frente de desnaturalización	45
3.3.1. <i>Ecuaciones de gobierno discretas</i>	45
3.4. Estudio de independencia de malla	48
4. Resultados	50
4.1. Solución asintótica	51
4.2. Resultados numéricos de los modelos 3D y unidimensional	55
4.3. Longitud del frente de desnaturalización	66
4.4. Estudio paramétrico adimensional	68
Conclusiones	73
Referencias	75

Índice de figuras

1.1.	Detección de tumores cancerígenos por medio de la evaluación de la temperatura [8]. . .	2
1.2.	Destrucción de tumores cancerígenos por medio de terapias de hipertermia e hipotermia [19].	4
1.3.	Foto-ablación laser [41].	5
1.4.	Termo-ablación por calentamiento con radio-frecuencia [17].	7
1.5.	Termo-ablación por calentamiento con ultrasonido de alta intensidad (HIFU)[22,45]. . .	9
1.6.	Termo-ablación por calentamiento con fluidos y partículas magnéticas [33].	11
1.7.	Termo-ablación por una fuente de calentamiento superficial [28].	13
1.8.	Representación esquemática de la perfusión arterial vs perfusión capilar [85].	15
1.9.	Representación esquemática de la transferencia de calor en un tejido (matriz porosa) [69].	18
1.10.	Esquema de un modelo acoplado vena-tumor-tejido, para el estudio de la transferencia de calor en tejidos biológicos [76].	20
2.1.	(a) Esquema simplificado de una sección del tejido sujeto a una terapia térmica superficial; (b) esquema de un elemento diferencial del tejido.	26
2.2.	Representación esquemática de las regiones desnaturalizada y de tejido viable, donde la frontera entre ambas zonas es el frente de desnaturalización por determinar.	35
3.1.	Representación esquemática de la malla utilizada en la solución numérica del modelo matemático tridimensional.	39
3.2.	Representación esquemática del algoritmo ADI-Thomas 3D.	42
3.3.	Representación esquemática del algoritmo Crank-Nicholson-Thomas para resolver el modelo reducido.	44
3.4.	Representación esquemática del algoritmo mediante el cual se determina el frente de desnaturalización en el tejido (problema de valor característico).	47
3.5.	Estudio de independencia de malla para la disponibilidad de nodos en el espacio. . . .	48
3.6.	Estudio de independencia para el incremento de tiempo adimensional entre iteraciones sucesivas.	49

4.1. Perfil de temperatura adimensional, θ , como una función de la coordenada adimensional, χ , evaluado en diferentes valores del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos representan la solución numérica unidimensional; los símbolos huecos con cruces corresponden a la solución numérica 3D en el límite $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$; los símbolos huecos representan la solución asintótica; la línea representa la solución analítica en estado estacionario, sin considerar la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre. 52

4.2. Energía acumulada adimensional de la perfusión de la sangre, \bar{q}_{perf} , como una función del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos representan la solución numérica unidimensional, los símbolos huecos con cruces corresponden a la solución numérica 3D en el límite $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$. Los símbolos huecos definen la solución asintótica; la línea horizontal corresponde a la solución analítica en estado estacionario, sin considerar la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre. 53

4.3. Rapidez de desnaturalización acumulada del tejido, \bar{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos representan la solución numérica unidimensional; los símbolos huecos con cruces corresponden a la solución numérica 3D en el límite $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$; los símbolos huecos definen la solución asintótica; la línea indica la solución analítica en estado estacionario, sin considerar la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre. 55

4.4. a) y c) muestran la distribución de la temperatura adimensional, θ , para $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. b) y d) ilustran la rapidez de desnaturalización correspondiente, Deg , para los tiempos adimensionales $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. Los valores de los parámetros adimensionales usados para obtener estas gráficas son: $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$, $Pe_b = 5.0$, $\varepsilon_k = 0.2$, $\bar{E}_a = 100$, $Da = 4$, $\Gamma_w = 5$, $\Gamma_w = 10$, $\Gamma_\Omega = 1.2$ and $\theta_w = 0.05$ 56

4.5. a) y c) muestran la distribución de la temperatura adimensional, θ , para $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. b) y d) ilustran la rapidez de desnaturalización correspondiente, Deg , para los tiempos adimensionales $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. Los valores de los parámetros adimensionales usados para obtener estas gráficas son: $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, $Pe_b = 5.0$, $\varepsilon_k = 0.2$, $\bar{E}_a = 100$, $Da = 4$, $\Gamma_w = 5$, $\Gamma_w = 10$, $\Gamma_\Omega = 1.2$ and $\theta_w = 0.05$ 57

4.6. a) y b) muestran las regiones de desnaturalización, donde las respuestas biológicas han colapsado completamente, para $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$ y $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, respectivamente. c) ilustra la rapidez de desnaturalización, Deg , como una función de la coordenada adimensional χ , para diferentes valores de tiempo adimensional, τ , y diferentes valores de β_1 y β_2 . Los símbolos sólidos y las líneas continuas son los resultados obtenidos considerando simultáneamente la dependencia de las propiedades con la temperatura y la respuesta dinámica de la perfusión de la sangre. Por otro lado, los símbolos huecos y las líneas punteadas corresponden a los resultados del modelo desacoplado es decir, cuando las propiedades son constantes y sin cambios dinámicos. 59

4.7. Temperatura adimensional del tejido, θ , como una función de la coordenada adimensional χ , evaluada para tiempos adimensionales cortos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 60

4.8. Temperatura adimensional del tejido, θ , como una función de la coordenada adimensional χ , evaluada para tiempos adimensionales largos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 61

4.9. Energía adimensional de la perfusión de la sangre, q_{perf} , como una función de la coordenada adimensional, χ , evaluada en diferentes tiempos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 62

4.10. Energía acumulada adimensional de la perfusión de la sangre, \bar{q}_{perf} , como una función del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 63

4.11. Rapidez de desnaturalización del tejido, Deg , como una función de la coordenada adimensional χ , donde los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 64

4.12. Rapidez de desnaturalización acumulada del tejido, $\bar{D}eg$, como una función del tiempo adimensional τ , donde los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente. 65

4.13. Correlación adimensional del valor crítico del número de Damköhler asociado a la longitud del frente de desnaturalización L_{Deg} , con el número de Damköhler definido en términos del espesor del tejido h , para diferentes periodos del tiempo adimensional τ 66

4.14. Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ 67

4.15. Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del número de Péclet. 68

4.16. Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del parámetro adimensional asociado con la resistencia biológica del tejido al ataque térmico \bar{E}_a 69

4.17. Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del parámetro adimensional asociado con la potencia de la fuente de energía, ε_k 70

4.18. Relación entre el tiempo característico evaluado para diferentes valores del parámetro ε_k , y el tiempo característico evaluado a un valor estandar $\varepsilon_k = 0.25$, para diferentes valores del parámetro adimensional \bar{E}_a 71

Índice de cuadros

4.1. Valores típicos de las propiedades biológicas y de transporte de tejidos biológicos, así como parámetros geométricos requeridos para estimar los parámetros adimensionales del presente análisis [5,13,28,37,64,80,82,83,86].	51
--	----

Resumen

En este trabajo se presenta un estudio teórico de los procesos térmicos y de desnaturalización en un tejido biológico sujeto a un calentamiento superficial, tomando en consideración los efectos acoplados de los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre y de las propiedades físicas dependientes de la temperatura. Para analizar este fenómeno, las ecuaciones de gobierno se adimensionalizaron apropiadamente, en las que aparece un número adimensional de Damköhler, el cual mide la competencia entre el tiempo de desnaturalización y el tiempo térmico difusivo característico del tejido, y representa un valor característico del modelo matemático. Para determinar el frente de desnaturalización del tejido biológico, situación que ocurre cuando el tejido se ha desnaturalizado completamente, se determina un valor crítico del número de Damköhler para cada instante de tiempo. Los resultados del modelo propuesto indican que la región desnaturalizada, y el tiempo necesario para llevar a cabo este proceso térmico, se modifican sustancialmente en comparación con el caso en el que se consideran a las propiedades físicas del tejido biológico como constantes. Adicionalmente, la magnitud de la fuente de energía térmica que se aplica, la resistencia biológica de los tejidos al ataque térmico y la perfusión sanguínea son aspectos muy importantes que se deben tomar en cuenta en aquellos tratamientos médicos que hacen uso de terapias de rehabilitación por medio de procesos térmicos.

Abstract

In this work, a theoretical study of the thermal and denaturation processes in a biological tissue subject to a surface heating is presented, when coupled effects of dynamic changes of blood perfusion and temperature-dependent physical properties are taken into account. To analyze this phenomenon, the governing equations were appropriately nondimensionalized, where a suitable Damköhler number appears, which measures the competition between the denaturation time and the characteristic thermal diffusive time of tissue. In order to determine the denaturation front, situation that occurs when tissue has been completely denatured, the existence of a critical value of this dimensionless number for each time is determined, which represents an eigenvalue in the mathematical model. Important results of the proposed model indicate that the denatured region, and the time required for carrying out this thermal process are substantially modified in comparison with the case of constant physical properties. In addition, the magnitude of the applied thermal energy source, the biological resistance of tissue to thermal attack and the blood perfusion are very important aspects that must be considered in those medical treatments that make use of rehabilitation therapies by thermal processes.

Nomenclatura

Símbolo Definición

A	factor de frecuencia cinético, s^{-1}
B_b	constante definida en la Ec.(2.2)
b_k	coeficiente de dependencia con la temperatura de la conductividad térmica, K^{-1}
b_m	coeficiente de dependencia con la temperatura del calor metabólico, K^{-1}
b_w	coeficiente de dependencia con la temperatura de la perfusión de la sangre, K^{-1}
c_b	calor específico de la sangre, $J/Kg K$
c_p	calor específico de los tejidos, $J/Kg K$
Da	número adimensional de Damköhler definido en la Ec.(2.16)
Da_{Deg}	valor crítico del número adimensional de Damköhler
Deg	desnaturalización del tejido
E_a	energía de activación, J/mol
\bar{E}_a	parámetro adimensional asociado a la resistencia del tejido al ataque térmico
E_{alm}	energía almacenada dentro del volumen diferencial del tejido, W/m^3
E_g	energía generada dentro o consumida dentro del volumen diferencial del tejido, W/m^3
k	conductividad térmica, $W/m K$
Pe_b	número de Péclet relacionado con la perfusión de la sangre
q''	flujo de calor, W/m^2
\dot{q}_m	rapidez de energía metabólica generada por unidad de volumen del tejido, W/m^3
\dot{q}_w	rapidez de la transferencia de la energía añadida por la sangre por unidad de volumen de tejido, W/m^3
R	constante universal de los gases, $J/mol K$
t	tiempo, s
t_{Des}	tiempo de desnaturalización, s
t_{th}	tiempo característico de difusión del proceso, s
T	temperatura local del tejido, K

T_a	temperatura arterial, K
u, v, w	velocidades de desplazamiento del tejido, m/s
T_f	temperatura de la fuente térmica, K
W_b	flujo de perfusión de sangre por unidad de volumen, $\text{cm}^3/\text{cm}^3\text{s}$
x, y, z	coordenadas dimensionales, m

Símbolo Definición

letras griegas

α	difusividad térmica del tejido, m^2/s
β_1, β_2	parámetros adimensionales relacionados con la geometría
θ	temperatura adimensional
θ_f	temperatura adimensional de la fuente térmica
θ_w	temperatura adimensional arterial
ρ	densidad del tejido, Kg/m^3
ρ_b	densidad de la sangre, Kg/m^3
τ	tiempo adimensional
Γ_w	parámetro adimensional, definido como $\Gamma_w = b_w/b_k$
Γ_m	parámetro adimensional, definido como $\Gamma_m = b_m/b_k$
Γ_Ω	parámetro adimensional, definido como $\Gamma_\Omega = 1/b_k T_0$
Ω	daño térmico
ΔT	diferencia de temperatura característica, K
χ, η, ξ	coordenadas adimensionales

subíndices

0	temperatura de referencia
i, j, k	número de nodo que corresponde a las coordenadas adimensionales χ, η y ξ , respectivamente
$r1$	región desnaturalizada
$r2$	región de tejido viable
x, y, z	coordenadas dimensionales

Objetivo

Objetivo General

Desarrollar un estudio teórico sobre las respuestas térmicas a los procesos de desnaturalización que se presentan en un tejido vivo, el cual se encuentra sometido a una terapia térmica por contacto superficial (hipertermia). Este estudio se conduce mediante una formulación matemática adimensional con la finalidad de analizar los aspectos fundamentales que intervienen en el fenómeno antes mencionado. Adicionalmente, se analizan diferentes aspectos puntuales que se en listan en los siguientes objetivos particulares.

Objetivos particulares

- Proponer metodologías numéricas que permitan la evaluación de la interacción de los fenómenos de transferencia de energía y de desnaturalización en tejidos biológicos.
- Proponer metodologías analíticas que permitan la validación de las soluciones numéricas que se obtengan.
- Determinar los principales parámetros que intervienen en la interacción temperatura-degradación del tejido.
- Cuantificar las afectaciones que se presentan en el desarrollo de los campos de temperatura y de los procesos de desnaturalización de los tejidos considerando las propiedades físicas dependientes de la temperatura y la respuesta dinámica de la perfusión de la sangre.
- Determinar la región desnaturalizada del tejido, punto donde las funciones biológicas colapsan en su totalidad.
- Determinar parámetros característicos que cuantifiquen la longitud de la región desnaturalizada.

Estructura del trabajo

La presente propuesta de investigación se encuentra estructurada en cuatro capítulos.

El Capítulo 1 enmarca la introducción, en la cual se describen la motivación y los antecedentes relacionados con el estudio de la transferencia de calor en tejidos biológicos, aplicaciones, técnicas o metodologías empleadas, y los modelos matemáticos desarrollados para su estudio. También se presenta el estado del arte relacionado directamente con la presente propuesta de investigación, poniendo especial atención en los aspectos que hacen de ésta un trabajo original.

En el Capítulo 2, partiendo de los límites y condiciones físicas del estudio, se plantean el modelo matemático y las condiciones iniciales y de frontera bajo las cuales se lleva a cabo el análisis. Posteriormente, se realiza la adimensionalización de las ecuaciones de la energía y de daño térmico del tejido, tomando en consideración que las propiedades físicas del tejido son funciones de la temperatura, y que el sistema de enfriamiento del tejido, debido a la perfusión sanguínea, tiene una respuesta dinámica a la desnaturalización de éste. Además, con el objetivo de validar la solución numérica, se obtiene una solución analítica aproximada del problema dentro de límites físicos apropiados. Adicionalmente, derivado del interés de determinar la zona de desnaturalización del tejido mediante un parámetro bien definido, se realiza una modificación a los modelos propuestos y se incorpora una condición de valor característico.

En el Capítulo 3, se presentan las metodologías numéricas utilizadas para resolver las ecuaciones de gobierno, tanto para los modelos matemáticos adimensionales tridimensionales (3D) y unidimensionales (1D), obtenidos de forma directa mediante la adimensionalización del modelo físico descrito en la formulación del problema, como para el modelo propuesto a través de la formulación de problema de valor característico.

En el Capítulo 4, se realiza una comparación entre la solución asintótica y los resul-

tados numéricos obtenidos en los límites donde ambas soluciones son válidas. Se analizan los resultados numéricos obtenidos en los límites donde la solución asintótica deja de ser válida, realizando una comparación entre los casos con y sin la inclusión de las interacciones dinámicas de ambos fenómenos en estudio. Adicionalmente, se realiza un estudio de sensibilidad de los parámetros para determinar los más representativos del problema, además de determinar la longitud de la zona de desnaturalización mediante el valor crítico del número de Damköhler, el cual se define en términos de la longitud del frente de desnaturalización.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

En la última década, el estudio de la transferencia de energía en tejidos biológicos ha tomado una gran relevancia. Ésto se debe al interés médico que se tiene por utilizar este conocimiento fundamental en la detección y la destrucción de tumores cancerígenos y o dañados [1-7]. En los últimos años, la cifra de pacientes con diferentes enfermedades causadas por tumores cancerígenos ha registrado un incremento exponencial, lo cual ha ocasionando graves problemas en la calidad de la atención de la salud, así como en el aspecto económico de las personas que los padecen o de los organismos de salud encargados de su atención [1]. Derivado de lo anterior, una gran cantidad de investigadores se han dado a la tarea de proponer diferentes alternativas para atender la problemática, desarrollando nuevas técnicas o metodologías aplicables en la detección y el tratamiento de tumores cancerígenos. Dichas técnicas tienen como objetivo principal ser mas económicas y eficientes, además de ser menos invasivas en su ejecución en comparación con las que se emplean actualmente.

1.2. Antecedentes

En la actualidad, los exámenes médicos más utilizados para la detección de tejidos malignos es la auscultación y evaluación clínica, los cuales se usan para determinar posibles anormalidades fisiológicas en los pacientes (dicho estudio muchas veces es incómodo y doloroso) [8]. Cuando los médicos determinan posibles condiciones de riesgo, proceden a confirmar la existencia y determinación de las dimensiones de los tumores mediante otros

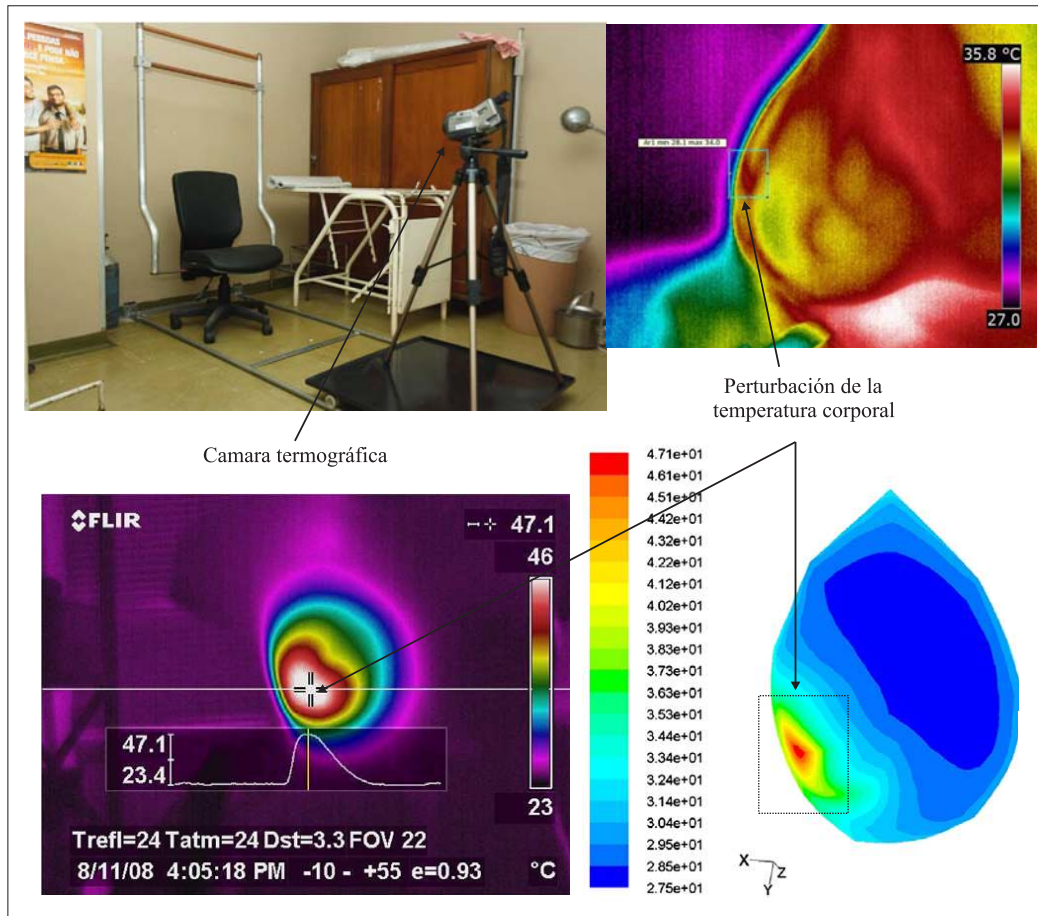


Fig. 1.1: Detección de tumores cancerígenos por medio de la evaluación de la temperatura [8].

estudios, tales como ultrasonido, tomografías computacionales, resonancia magnética, entre otros [8-10]. No obstante lo avanzado de algunas de las técnicas antes mencionadas, para determinar o confirmar las características de los tejidos en estudio, se debe recurrir a la extracción de una muestra por medio de un procedimiento invasivo (biopsia). En la mayoría de los casos esta condición no es deseable, ya que puede ocasionar una diseminación de células malignas en el organismo, desencadenando la propagación de alguna enfermedad.

Recientemente se han estudiado los aspectos fundamentales que explican las emisiones de energía en tejidos biológicos, para aplicarlos en metodologías de detección de tumores malignos por medio de variaciones de la temperatura (Fig. 1.1). Lo anterior se sustenta en que los tumores con células cancerígenas muestran una emisión importante de energía [8], lo que origina una perturbación en la temperatura corporal. El cambio inusual de

la temperatura en las zonas de análisis permite confirmar o no la existencia de células malignas, además de determinar su localización mediante un procedimiento no invasivo, llamado análisis termográfico [8].

En la literatura técnica especializada existe una gran cantidad de trabajos de investigación sobre el tema. Por citar algunos de éstos, se tienen los trabajos realizados por Koushik y colaboradores [1,2], quienes llevaron a cabo una serie de estudios numéricos para determinar la localización de tumores cancerígenos; en el primero, se realizó un análisis para la determinación del tamaño y localización de un tumor en un tejido sano, mediante el cual demostraron que las variaciones en la temperatura del tejido pueden definir el tipo, tamaño y localización del tumor. En el segundo, extendieron el análisis a la evaluación de la temperatura superficial de la piel, en presencia de un tumor con alta emisión de energía. Por su parte, Deng and Liu [11] realizaron un estudio numérico sobre la energía que se emite por la piel cuando se tiene una fuente de emisión anómala, como por ejemplo un tumor cancerígeno. A través de sus resultados, concluyeron que las perturbaciones en la temperatura corporal pueden ser una herramienta muy útil para el diagnóstico.

Por otro lado, para el caso de la destrucción de tejidos peligrosos por medio de terapias térmicas, los investigadores han desarrollado una gran cantidad de procedimientos para inferir daño a partir de cambios en la temperatura (Fig. 1.2). Lo anterior se logra reduciendo su temperatura de manera considerable (hipotermia), o incrementándola súbitamente (hipertermia). Entre las terapias de hipotermia más conocidas se encuentra la criocirugía; esta técnica se sustenta en la reducción de la temperatura del tejido, con el objetivo de inferir daño por medio de la formación de hielo intracelular (enfriamiento lento), o por la recristalización celular (enfriamiento rápido). Como ejemplo del análisis de este tipo de procedimientos se tiene el estudio numérico realizado por Zhao *et al.* [12], en el que se determinó el frente de congelación de un tejido muestra, sometido a un proceso de hipotermia, incorporando la sensibilidad de las propiedades termo-físicas con la temperatura y la inclusión de difusores de temperatura. Entre sus principales resultados determinaron que la perfusión de la sangre en el tejido y el calor metabólico generado son dos aspectos muy importantes del proceso, además de que con la incorporación de partículas de alta difusión térmica, se puede mejorar el proceso.

En el caso de las terapias por hipertermia se han reportado diferentes formas de llevarlas a cabo, entre las más conocidas se tienen: la foto-coagulación láser [13-16], el calentamiento por radio-frecuencia [17-21], el calentamiento por ultrasonido [22-27], ra-

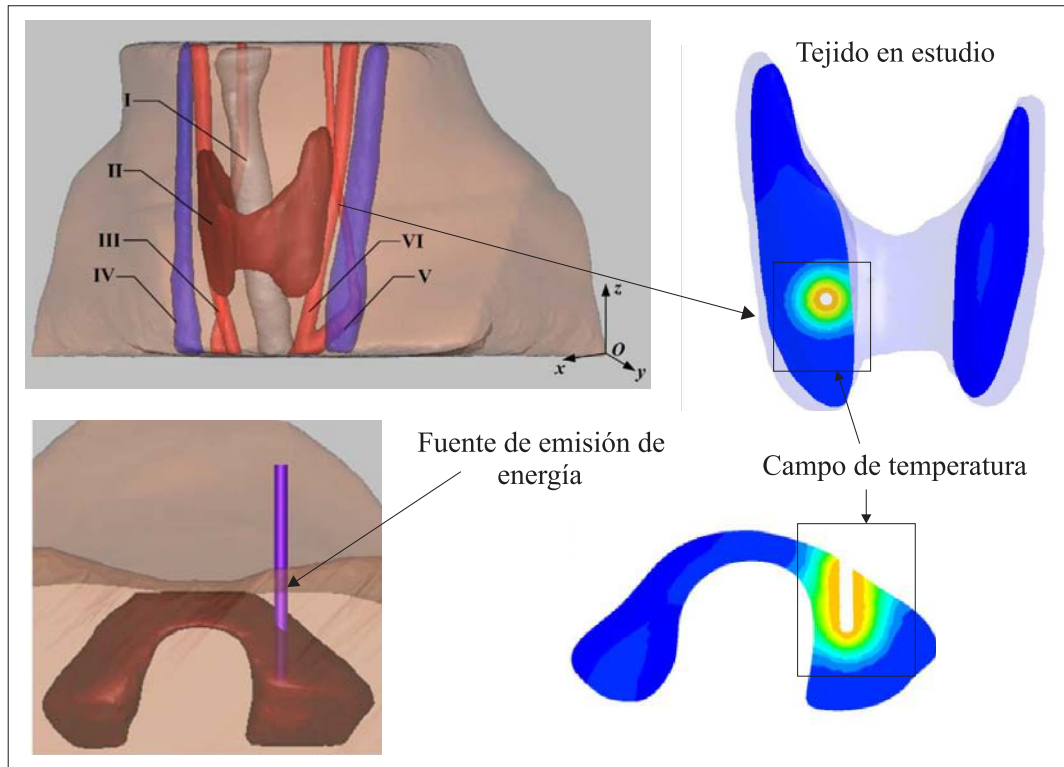


Fig. 1.2: Destrucción de tumores cancerígenos por medio de terapias de hipertermia e hipotermia [19].

diación térmica [28,29], el calentamiento con fluidos o partículas magnéticas [30-33] y el calentamiento por contacto con fuentes térmicas [34-40], por citar algunas.

1.2.1. *Terapias térmicas por hipertermia*

En la actualidad existe una gran variedad de técnicas y dispositivos experimentales para llevar a cabo los diferentes procedimientos térmicos de destrucción de tejidos. Cada terapia tiene sus ventajas y desventajas, además de que se infieren de diferente manera: superficial (calentamiento por contacto), en una región en específico (ultrasonido, fluidos y partículas magnéticas), o por el contrario, afectan a todo el tejido de forma proporcional (láser, radio-frecuencia).

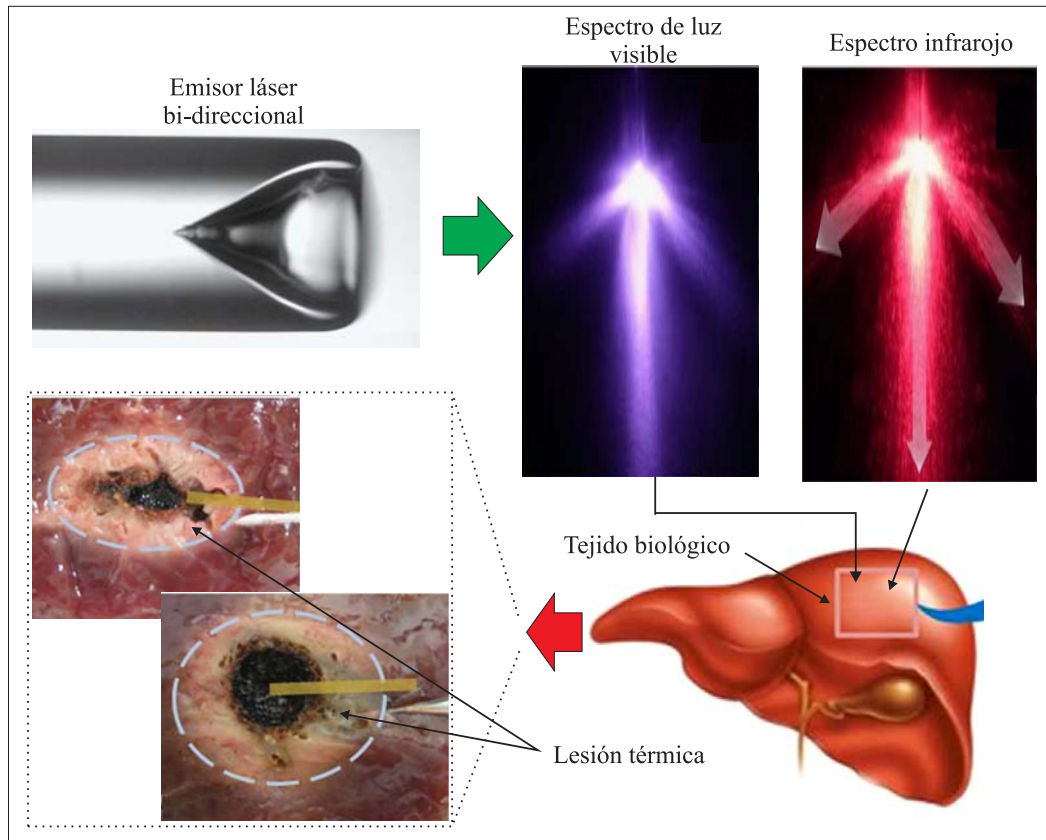


Fig. 1.3: Foto-ablación láser [41].

Ablación láser

Después del desarrollo de los sistemas láser en 1960 [13], la utilización de este instrumento para diferentes procedimientos médicos se ha vuelto muy común. Lo anterior se debe principalmente a sus características tan especiales, las cuales permiten contar, por una parte, con un control de la emisión de energía en pulsos bien definidos, y por otra, poder inferir una alta concentración de energía casi de manera instantánea a diferentes espectros [41]. Dichas características hacen que los láseres sean una excelente herramienta para erradicar tejidos dañinos.

La foto-ablación láser es un proceso de hipertermia diseñado para inferir daño a tejidos por medio de la emisión de una fuente de luz de alta energía (10^9 W), en un periodo de fracciones de segundos (10^{-3} s). Este procedimiento ha sido estudiado ampliamente en los últimos años, y la literatura sobre el tema muestra diferentes aspectos muy interesantes que se deben tomar en consideración. Dua y Chakraborty [13] llevaron a cabo un estudio

sobre la interacción entre la energía procedente de una fuente láser puntual y un tejido biológico. En su estudio desarrollaron un modelo matemático y una solución numérica que considera la evaporización del tejido, la cual es causada por el cambio de fase del fluido sanguíneo. Narasimhan y Sadasivam [15] presentaron un trabajo numérico sobre la transferencia de calor en tejidos biológicos implementando un modelo de onda térmica unidimensional, con la finalidad de representar el proceso de ablación láser de la retina, el tejido se estudió como una estructura compuesta por siete capas. En este trabajo, la fuente térmica láser se modeló como una fuente volumétrica de energía que representa la magnitud de la capacidad de absorción de las capas del tejido. Además, la distribución del daño térmico se representó mediante la integral de la ecuación de Arrhenius propuesta para estas condiciones, donde el daño térmico del tejido se relaciona con la temperatura y el tiempo de exposición de la terapia a través de una correlación cinética. Entre sus resultados más relevantes se puntualiza que para tiempos cortos del proceso, la perfusión sanguínea no es representativa en los procesos de degradación del tejido. Por otro lado, Guan *et al.* [42] estudiaron numéricamente la ablación láser de un tejido compuesto por dos secciones de diferentes características, el estudio se realizó tratando la interacción entre las dos regiones del tejido como un modelo conjugado de la piel dermis-epidermis. En dicho trabajo, se considera que los tejidos tienen diferentes capacidades de absorción de energía, además de que se presenta la transferencia de energía por conducción entre las dos superficies en contacto, lo que obedece la igualdad de temperaturas y la continuidad de la energía. Derivado de la interacción entre ambos tejidos, se obtiene como aspectos importantes a resaltar que la distribución de la energía se ve ampliamente modificada, lo que afecta considerablemente el proceso de ablación.

Ablación por calentamiento con radio-frecuencia

Por otro lado, con el objetivo de lograr resultados muy específicos durante ciertos procedimientos para erradicar determinadas regiones de los tejidos, se han estudiado ampliamente otras terapias térmicas. Como ejemplo se tiene la ablación térmica a través de calentamiento por radio-frecuencia (campos electromagnéticos). Este procedimiento destruye tejidos dañinos que se localizan en zonas muy específicas, y se basa en la inserción de una o varias agujas con terminales que generan campos electromagnéticos a su alrededor (Fig. 1.4). A partir de estos campos, se produce un calentamiento por conducción de corriente, conocido como efecto Joule el cual se encuentra limitado por la región donde se localizan las terminales y el alcance de los campos electromagnéticos.

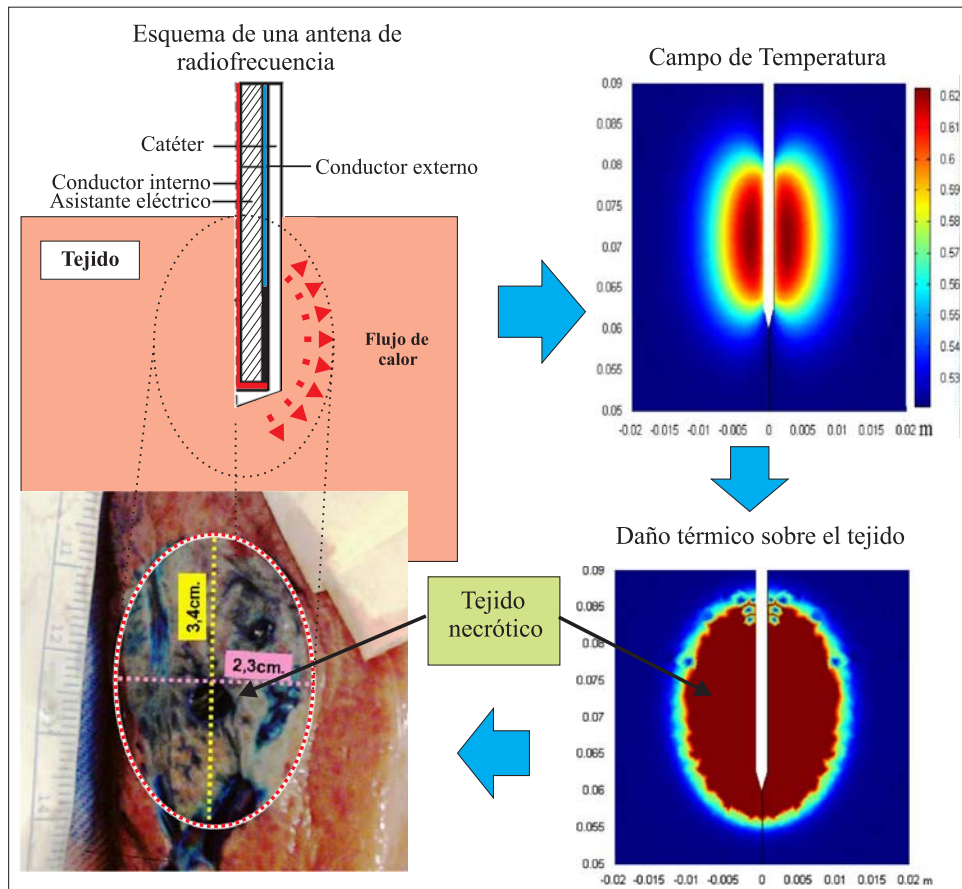


Fig. 1.4: Termo-ablación por calentamiento con radio-frecuencia [17].

Entre los trabajos más relevantes relacionados con este tipo de procedimiento térmico se pueden citar el desarrollado por Barauskas *et al.* [17], quienes llevaron a cabo un análisis numérico del proceso de ablación térmica por radio-frecuencia (RFA, por sus siglas en inglés) de un tejido biológico. En dicho estudio, los modelos matemáticos que resolvieron están integrados por las ecuaciones de conservación de corriente y de la energía, además de la ecuación que define el flujo de electrolitos, en cuyo caso fue cloruro de sodio, durante el proceso de ablación. Estas ecuaciones se encuentran acopladas por la dependencia de la conductividad eléctrica con la temperatura y degradación del tejido, además de la relación de ésta con el coeficiente de infiltración. En este trabajo, los resultados de los cálculos computacionales muestran una sensible degradación del tejido en las zonas circundantes a la inserción de las agujas, manteniéndose intactas las regiones fuera del alcance de los campos electromagnéticos. Por lo tanto, este procedimiento es muy útil para

la desnaturalización de regiones muy puntuales del tejido, lo que se puede observar en los trabajos desarrollados por Karampatzakis *et al.* [18] y Jin *et al.* [19]. En el primer trabajo se realizó un estudio numérico sobre la ablación con micro-ondas o radio-frecuencia, en el cual se implementa la utilización de varias antenas de emisión, además de varios arreglos de éstas en el tejido. Para este caso, los resultados muestran que dependiendo de la cantidad de agujas, la separación entre éstas y su acomodo, se producen diferentes geometrías en la region a dañar y diferentes niveles de degradación del tejido. Por otra parte, en el segundo trabajo se ilustra un estudio numérico tridimensional sobre la ablación de cáncer de tiroides utilizando una o dos antenas de radio-frecuencia, donde el objetivo es controlar las zonas de afectación.

Recientemente, Keangin y sus colaboradores [20,21,43] realizaron una serie de trabajos numéricos sobre la ablación de tejidos mediante procesos de calentamiento con microondas (MWA, por sus siglas en inglés). En estos trabajos los autores incorporaron a su análisis las deformaciones del tejido, el modelado matemático de éste como un medio poroso, y diferentes características en el diseño de las antenas de emisión. Adicionalmente, incluyeron la dependencia con la temperatura de todas propiedades termo-físicas que intervienen en las ecuaciones de gobierno. Dentro de sus principales resultados, incorporando modelos de deformación, no muestran diferencias apreciables en comparación a los modelos anteriormente citados en la literatura. Por otro lado, los resultados obtenidos mediante el modelado matemático del tejido como un medio poroso muestra un mejor ajuste a los experimentos realizados por Yang *et al.* [44].

Con el objetivo de generar calentamientos más intensos en regiones o puntos localizados, se han desarrollado nuevas aplicaciones para inferir terapias térmicas en tejidos. La utilización de ultrasonido de alta intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés)[45] ha demostrado ser una muy buena opción para estos casos.

Ablación por calentamiento con ultrasonido

El calentamiento mediante HIFU es un procedimiento médico-quirúrgico que se ha utilizado recientemente para inferir daño térmico en zonas muy específicas, como se muestra en la Fig. 1.5. El calentamiento se genera enfocando ondas de ultrasonido, del orden de unos pocos kW/cm^2 , sobre una región a tratar, ocasionando una lesión casi instantánea. La exposición es aproximadamente de 5 a 10 segundos y las temperaturas que se obtie-

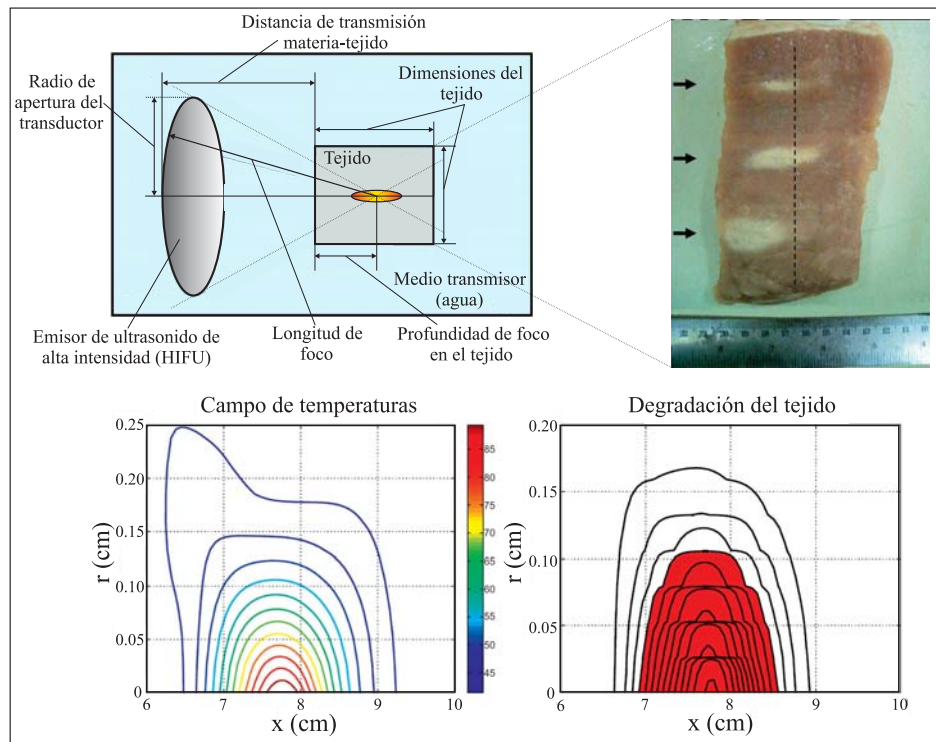


Fig. 1.5: Termo-ablación por calentamiento con ultrasonido de alta intensidad (HIFU)[22,45].

nen oscilan entre los 60 y 100 °C, generando una lesión característica de forma elíptica próxima al punto focal. Los incrementos en la temperatura son selectivos y se localizan en una pequeña región del orden de 1 a 10 mm. Para cubrir una mayor extensión de daño se crea un patrón de terapia donde se alternan periodos de calentamiento y enfriamiento, previniendo la desintegración del tejido. Cuando el procedimiento se ejecuta de forma eficiente, las ventajas de la cirugía con ultrasonido son muy apreciables; por un lado, la precisión, los tejidos circundantes a la zona a tratar no se ven dañados, y por el otro, no se requieren ninguna incisión, evitándose traumas adicionales al paciente [45].

Existen trabajos que se han desarrollado recientemente en la literatura especializada en los que se muestran algunas propuestas de la utilización del HIFU en el tratamiento de tejidos vivos. Guntur y Choi [22], estudiaron numéricamente la influencia de la dependencia con la temperatura de los parámetros que intervienen en el calentamiento de un tejido expuesto a terapias con HIFU. Como resultado de sus estudios, determinaron que los modelos matemáticos empleados anteriormente donde se toma en consideración los parámetros como constantes, sobrestiman significativamente el incremento de la tempera-

tura en el punto focal, y en la mismo sentido, se sobrestima el daño que se produce en el tejido. Por lo tanto, ellos recomiendan que para no subestimar la energía necesaria para realizar el procedimiento, la dependencia de los parámetros con la temperatura se debe incorporar en los cálculos. Por otro lado, Ji *et al.* [23] estudiaron de forma numérica y experimental la inclusión de periodos cortos de enfriamiento durante el calentamiento de un tejido por medio de ultrasonido de alta intensidad. La propuesta de los autores reduce considerablemente el tiempo del tratamiento en comparación con las metodologías convencionales. Además, los resultados indican una mejor distribución y control en el daño que se induce en el tejido.

Con el objetivo de incrementar la eficiencia en el proceso de calentamiento, Liu *et al.* [27] demostraron que la inclusión de un segundo emisor de ultrasonido de baja frecuencia para inducir cavitación en el tejido mejora sensiblemente el procedimiento. En sus experimentos, utilizaron un emisor esférico de ultrasonido de alta frecuencia, 566 ó 1155 kHz, para generar la lesión térmica (ver Fig. 1.5), y un emisor plano de baja frecuencia, 40 ó 28 kHz, para provocar la cavitación dentro del tejido, buscando intensificar el daño. Sus principales resultados demuestran un incremento significativo en la lesión cuando se utilizan ambas emisiones de ultrasonido, para las condiciones en las que se llevaron a cabo los experimentos, la lesión se incrementa hasta en un 200 % en la dirección de la emisión de alta frecuencia.

Por otro lado, aunque los procesos térmicos de destrucción de tejidos por medio de HIFU presentan buenos resultados, existen otros procedimientos que generan resultados similares sin sus limitaciones. Como ejemplo de éstos, se encuentra la desnaturalización de tejidos por medio de la inclusión de partículas magnéticas o ferrofluidos. Este tipo de terapia térmica no se encuentra limitada por las dimensiones de la zona a desnaturalizar, ni por la profundidad a la cual se puede inferir la terapia, denominada distancia focal.

Ablación por calentamiento con fluidos y partículas magnéticas

Las terapias térmicas de destrucción de tejidos mediante calentamiento con partículas o fluidos magnéticos, se sustentan en la inyección de compuestos, conocidos como ferrofluidos, que reaccionan a campos electromagnéticos en las zonas del tejido a tratar. Estos compuestos se calientan de forma intensa debido a los campos electromagnéticos que se infieren durante la terapia. Posteriormente, la energía que adquieren las partículas

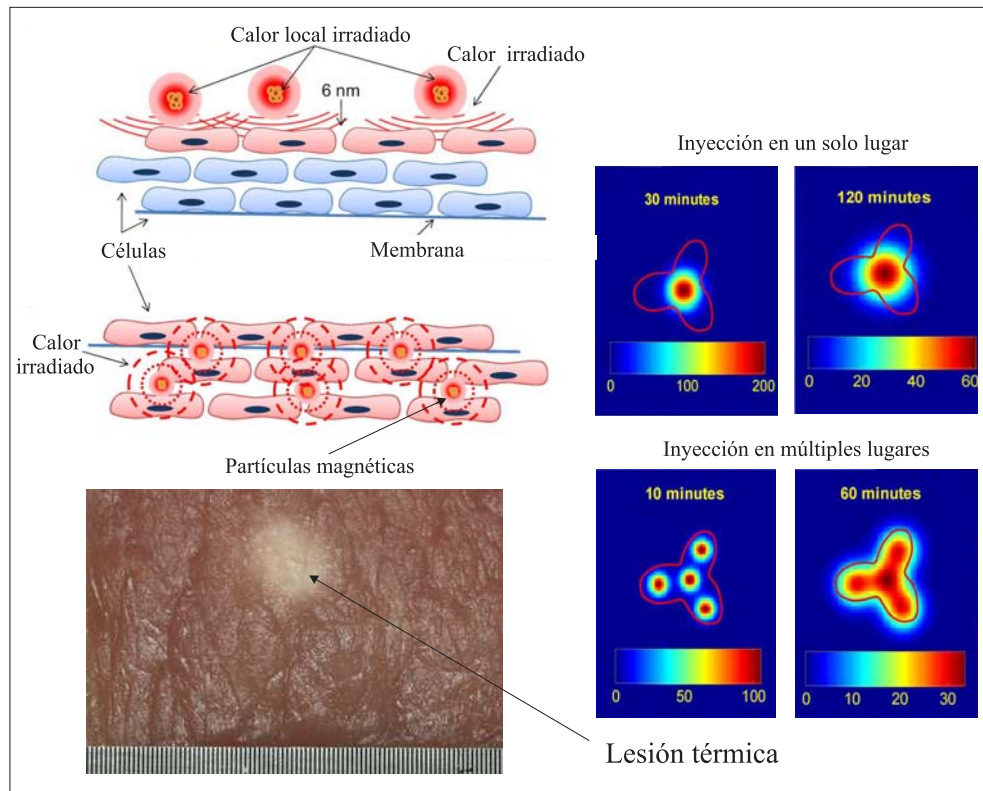


Fig. 1.6: Termo-ablación por calentamiento con fluidos y partículas magnéticas [33].

magnéticas inmersas en los compuestos se difunde a través del tejido causando la desnaturalización de las regiones donde fueron inyectados los compuestos, además de las zonas aledañas a éstas como se aprecia en la Fig. 1.6 [33].

En la literatura especializada existen algunos trabajos referentes a este tipo de procedimiento. Lin y Liu [30] desarrollaron un modelo teórico que predice el incremento de la temperatura de un tejido compuesto por dos capas esféricas concéntricas, expuesto a una terapia de hipertermia con nano-partículas magnéticas (MNH, por sus siglas en inglés). En este trabajo, los autores propusieron un esquema numérico que muestra un buen ajuste con la solución analítica obtenida y los resultados citados anteriormente en la literatura. Por su parte, Liu y Chen [31] extendieron el análisis incorporando los efectos de los tiempos de relajación en el modelo de transferencia de calor, mediante la incorporación de los términos, hiperbólico de onda térmica y de no-homogeneidades del tejido (modelo DPL, por sus siglas en inglés). Dentro del estudio, se investigó la influencia de los tiempos de relajación, el calor metabólico generado, la perfusión de la sangre y otros parámetros

adicionales, dando como resultado que el calor metabólico es despreciable en comparación con la energía suministrada por el procedimiento. Además, para tiempos largos del proceso térmico-electromagnético, los efectos de los tiempos de relajación en el tejido se pueden despreciar. En este sentido, Liangruksa *et al.* [32] investigaron analíticamente la transferencia de calor en un tumor sometido a terapia térmica por calentamiento con fluidos magnéticos (MFH, por sus siglas en inglés). En este trabajo, se llevó a cabo un estudio paramétrico con el objetivo de determinar los principales aspectos que intervienen en el proceso, así como la determinación de las condiciones óptimas de terapia para no afectar los tejidos sanos circundantes al tumor. En dicho trabajo, los parámetros importantes que intervienen en el proceso son: los números de Péclet, de Fourier y de Joule, mismos que se encuentran asociados a la perfusión de la sangre dentro del tumor, y a una correlación de la fuente de calentamiento por campos magnéticos. Los principales resultados indican que para valores elevados del número de Péclet o de manera equivalente, una alta perfusión sanguínea, se requiere de una mayor intensidad de la fuente de calentamiento para inferir daño.

Las características de los tejidos biológicos tienen gran relevancia para el estudio de este tipo de procedimiento terapéutico. Adicionalmente, la afectación del tejido y la zona donde ésta se produce también se ven considerablemente modificadas por las características de los fluidos o partículas magnéticas que se introducen en él. Rivas *et al.* [33] y Chalkidou *et al.* [46] estudiaron diferentes compuestos ferrosos para su aplicación en terapias térmicas. En estos trabajos, se evaluaron las eficiencias que tienen los distintos compuestos ferrosos para incrementar su temperatura en presencia de campos magnéticos. Golneshan y Lahonian [47] realizaron un estudio numérico para determinar la difusión de nano-partículas inyectadas en múltiples lugares durante un proceso de hipertermia con fluidos magnéticos. Los resultados obtenidos por los autores mediante sus evaluaciones numéricas muestran que la concentración de los compuestos dentro del tejido dependen directamente de la distribución y separación entre puntos de inyección, por lo cual, la distribución de los campos temperatura y del daño térmico se ven afectados sensiblemente por el protocolo de inyección de los compuestos.

No obstante que en los años recientes se han desarrollado múltiples procedimientos para inferir terapias térmicas en zonas internas de los tejidos, las terapias por medio del calentamiento superficial por contacto con una fuente térmica a alta temperatura, o un flujo de energía directo sobre la superficie (Fig. 1.7), son los procedimientos más utilizados cuando se tiene acceso directo a la zona a tratar, por ejemplo la piel.

Ablación por contacto con una fuente de calentamiento

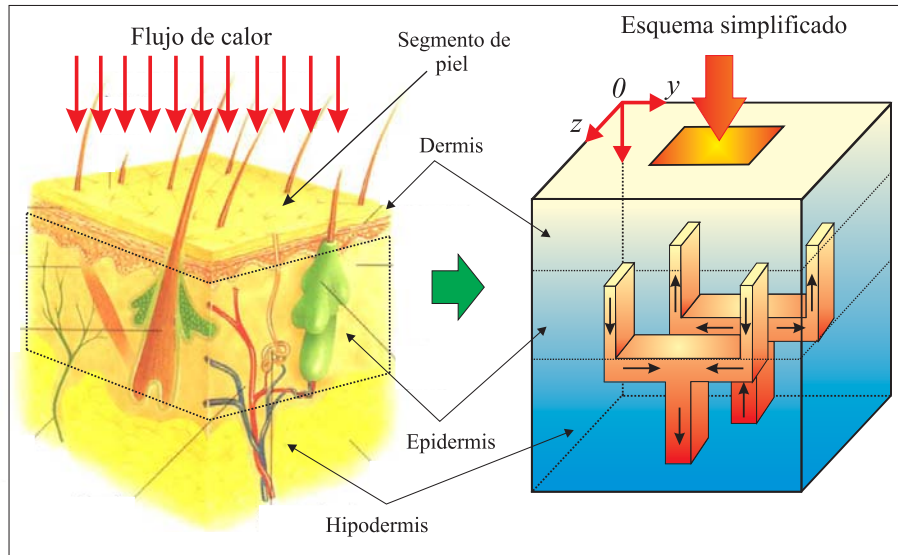


Fig. 1.7: Termo-ablación por una fuente de calentamiento superficial [28].

La ablación de tejidos biológicos por contacto directo con una fuente de energía térmica es la más común y la más estudiada. Este procedimiento consiste en poner en contacto al tejido con un dispositivo, cuya temperatura se encuentra lo suficientemente elevada para generar las condiciones de desnaturalización del tejido, o por otro lado, el suministro de un flujo de energía sobre la superficie del tejido a tratar (ver Fig. 1.7), con el objetivo de lograr las condiciones requeridas por los procesos de deterioro de los tejidos.

En la literatura especializada hay una gran cantidad de trabajos referentes a este procedimiento, analizados desde el punto de vista analítico, numérico y experimental. Monds y McDonald [34] llevaron a cabo un estudio analítico y experimental de la transferencia de calor en una sección de piel de longitud finita (espesor), calentada superficialmente por un flujo de energía que simula la exposición al fuego. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que para tiempos largos del estudio, el modelo propuesto presenta un mejor ajuste con los datos obtenidos en los experimentos, en comparación con los resultados calculados mediante un modelo de longitud infinita. Okajima *et al.* [35] estudiaron analíticamente la transferencia de calor en tejidos de diferentes geometrías sometidos a calentamiento superficial. Por medio de este trabajo, los autores obtuvieron una solución

de la distribución de la temperatura adimensional en los tejidos, la cual puede proveer la información requerida para diferentes condiciones de terapia térmica. Además, los resultados obtenidos mediante el modelo teórico, se ajustan adecuadamente con los datos experimentales obtenidos por Maruyama *et al.* [48]. En este trabajo, se evaluaron los campos de temperatura que se obtienen en una sección de tejido cerebral, cuando éste se somete a procesos térmicos para evaluar su viabilidad.

Por otro lado, Liu [36], Lee *et al.* [37] y Yuan *et al.* [38], estudiaron teóricamente los aspectos fundamentales de la transferencia de calor en un segmento de piel, sometida a procesos de calentamiento superficial, mediante el uso de diversas ecuaciones de bio-transferencia de calor, en el que se consideran efectos de onda térmica, como el de Maxwell-Cattaneo. Al comparar los resultados de los trabajos citados [36-38], se puede concluir que el modelo de Pennes sobrestima la temperatura que alcanza el tejido en tiempos cortos del fenómeno. Cotta *et al.* [39] y Abraham y sus colaboradores [40,49,50] incorporaron al análisis la dependencia de las propiedades del tejido con la temperatura, y la relación que guardan los procesos de desnaturalización del tejido con la temperatura, respectivamente. Los principales resultados de los estudios antes mencionados indican que los cambios abruptos en las propiedades termo-físicas, la temperatura de la fuente que se utiliza para provocar la lesión en el tejido de la piel, y el tiempo de exposición de la terapia, modifican considerablemente los campos de temperatura y de deterioro del tejido.

Aunado a los diferentes aspectos que intervienen en las terapias térmicas que se infieren a los tejidos biológicos, el modelado matemático de los fenómenos de transferencia de energía y de los procesos de desnaturalización dentro de éste son de gran importancia para su estudio. Los modelos que se han propuesto responden a las diferentes características que distinguen a los tejidos biológicos en estudio, tanto de homogeneidad y de estructura, como de funciones o actividad biológica existente tales como el calor metabólico, el flujo sanguíneo, etc.

1.2.2. Modelos matemáticos empleados en el estudio de la transferencia de energía en tejidos biológicos

Modelos continuos

Analizando los trabajos reportados en la literatura relacionados a la transferencia de calor en tejidos biológicos, existen diferentes teorías propuestas por los investigadores para

la interpretación y el modelado matemático de dicho fenómeno físico. El primer modelo matemático utilizado para tal fin es la ecuación de bio-transferencia de calor o ecuación de Pennes [51] dada por

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + W_b \rho_b c_b (T_a - T) + \dot{q}_m + \dot{q}_{ext}. \quad (1.1)$$

La ecuación de Pennes se desarrolló con base en la ley de Fourier ($q'' = -k \nabla T$), incorporando en la formulación las contribuciones de la perfusión de la sangre, representada por el segundo término del lado derecho de la Ec. (1.1), y la del calor generado por la actividad metabólica del tejido, \dot{q}_m . En la Ec. (1.1), T , T_a , W_b , \dot{q}_{ext} , t y ∇ representan la temperatura del tejido, la temperatura arterial, el flujo de perfusión de la sangre, la energía de una fuente externa, el tiempo y el operador gradiente, respectivamente. k , ρ y c_p son la conductividad térmica, la densidad y el calor específico del tejido; ρ_b y c_b representan la densidad y calor específico de la sangre, respectivamente. Este modelo matemático se basa en la concepción de que existe un equilibrio térmico entre la perfusión de la sangre a nivel capilar y el tejido, aunque la temperatura arterial, T_a , tiene la capacidad de transportar la energía de la perfusión capilar, manteniéndose constante en todo momento, actuando como un sumidero térmico [52], como se muestra esquemáticamente en la Fig. 1.8.

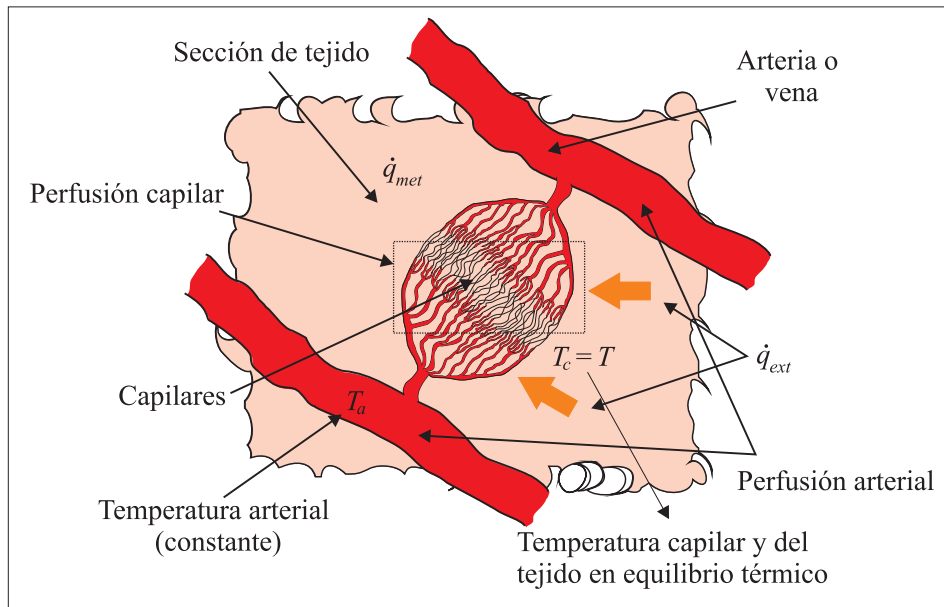


Fig. 1.8: Representación esquemática de la perfusión arterial vs perfusión capilar [85].

El modelo de Pennes ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de los campos de temperatura en diferentes propuestas de estudio. Por ejemplo, para evaluar el nivel de afectación de tejidos con diferentes características biológicas [53], para determinar el intercambio de energía existente entre tumores cancerígenos y tejidos sanos [1], y para la determinación de diferentes aspectos asociados con las fuentes de emisión de energía. Por citar uno de éstos, se tiene el trabajo desarrollado por Shih *et al.* [52], quienes obtuvieron una solución analítica del modelo de Pennes, tomando en consideración una fuente externa de calentamiento y enfriamiento superficial que cambia de forma periódica. En este caso, los resultados muestran que la variaciones de la temperatura en la superficie son inestables para el período inicial, lo cual se debe al calentamiento sinusoidal. Además, para valores decrecientes de la frecuencia de flujo de calor sinusoidal en la superficie del tejido, se induce una mayor respuesta del flujo de perfusión de la sangre con respecto a la energía que emite la fuente de calentamiento.

Por otro lado, recientemente se han realizado trabajos experimentales que demuestran que la transferencia de calor en tejidos biológicos no se comporta de acuerdo a la ley de Fourier [54]. Por tal razón, se han propuesto otros modelos matemáticos con la finalidad de obtener un mejor ajuste e interpretación de la transferencia de energía en medios biológicos. Como ejemplo de éstos, se encuentra el modelo de onda térmica (TW, por sus siglas en inglés) propuesto por Cattaneo [55] y Vernotte [56], y el modelo de DPL propuesto por Tzou [57-59], ampliamente estudiado en años recientes [60-62]. Tales modelos se encuentran sustentados en hipótesis similares a las utilizadas en la ecuación de Pennes. Sin embargo, en estos últimos modelos mencionados se incluyen tiempos de relajación que representan diferentes características del tejido; en el modelo TW se incorpora un tiempo de relajación asociado al modelo de onda térmica, τ_q , que representa la respuesta interna del tejido al transporte de energía dentro de él; el modelo matemático TW está dado por [62]:

$$q'' + \tau_q \frac{\partial q''}{\partial t} = -k\nabla T. \quad (1.2)$$

La ecuación anterior fue desarrollada basada en la ley de flujo térmico de Maxwell-Cattaneo [28], en la cual se tiene que la velocidad de propagación de la temperatura es finita. Introduciendo el término hiperbólico asociado al flujo de energía, Eq. (1.2), dentro del balance de energía en el tejido, Ec. (1.1), y acomodando los términos, se obtiene la siguiente ecuación que representa la transferencia de calor en un tejido bajo el modelo

TW.

$$\rho c_p \left[\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] = \nabla \cdot (k \nabla T) + W_b \rho_b c_b (T_a - T) + \dot{q}_m + \dot{q}_{ext} + \quad (1.3)$$

$$\tau_q \left\{ \frac{\partial}{\partial t} [W_b \rho_b c_b (T_a - T)] + \frac{\partial}{\partial t} [\dot{q}_m + \dot{q}_{ext}] \right\}.$$

La literatura técnica muestra algunas aportaciones en el tema considerando la Ec. (1.3). Ahmadikia *et al.* [63] obtuvieron una solución analítica del modelo hiperbólico determinando el campo de temperatura de un tejido de longitud finita e infinita, y realizaron una comparación con los resultados que se obtienen mediante el modelo de Pennes. Entre sus resultados más relevantes indican que el modelo de onda térmica se ajusta mejor que el modelo de Pennes, ésto para tiempos cortos de terapia con una fuente de energía considerablemente elevada.

En el otro caso, el modelo de DPL incorpora un segundo tiempo de relajación, τ_T , el cual está relacionado con la anisotropía del tejido. Por lo tanto, cuando se considera que el tejido tiene heterogeneidades apreciables, el modelo matemático que representa la transferencia de energía dentro del tejidos está dado por

$$\rho c_p \left[\frac{\partial T}{\partial t} + \tau_q \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} \right] = \nabla \cdot (k \nabla T) + \tau_T \frac{\partial}{\partial t} [\nabla \cdot (k \nabla T)] + W_b \rho_b c_b (T_a - T) + \quad (1.4)$$

$$\dot{q}_m + \dot{q}_{ext} + \tau_q \left\{ \frac{\partial}{\partial t} [W_b \rho_b c_b (T_a - T)] + \frac{\partial}{\partial t} [\dot{q}_m + \dot{q}_{ext}] \right\}.$$

En los últimos años, este modelo ha sido utilizado ampliamente para determinar la distribución de la temperatura en tejidos biológicos. En este contexto, Zhou *et al.* [64] usaron el modelo DPL para analizar numéricamente la transferencia de calor en un tejido con una estructura interna heterogénea. El estudio se llevó a cabo mediante dos esquemas de calentamiento: superficial y localizado. Sus resultados muestran que para valores altos del tiempo de relajación de la estructura del tejido, τ_T , el desarrollo del campo de temperatura en el tiempo muestra diferencias considerables entre este modelo y los modelos de Pennes y de onda térmica, respectivamente.

Medio Poroso

En otro contexto, la transferencia de energía en tejidos biológicos se ha modelado matemáticamente como un fenómeno en medios porosos [65], como se representa esquemáticamente en la Fig. 1.9. Esta concepción se aplica cuando existe un desequilibrio térmico

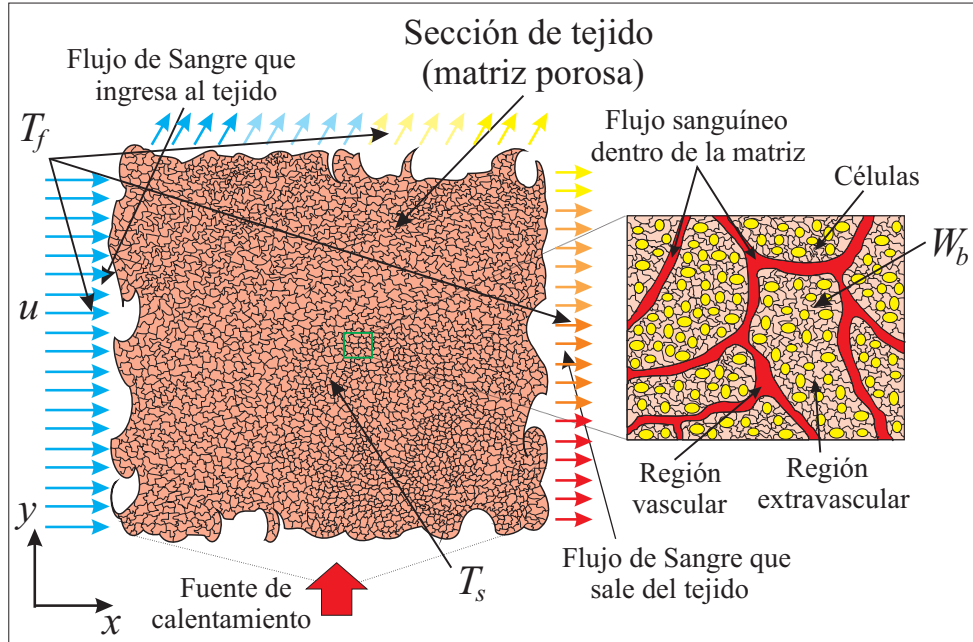


Fig. 1.9: Representación esquemática de la transferencia de calor en un tejido (matriz porosa) [69].

entre el fluido (sangre) y la matriz porosa (tejido), además de que las dimensiones del sistema circulatorio son de un orden muy inferior en comparación con el tamaño del tejido [20,66-68]. En este sentido, Nakayama y Kuwahara [69] presentaron un modelo general de la transferencia de energía en tejidos biológicos, asumiendo que éste tiene las características de un medio poroso. Mediante esta formulación, obtuvieron dos ecuaciones macroscópicas de energía individuales, una para el flujo sanguíneo y la otra para el tejido por donde circula éste, considerando que entre ambas fases no existe equilibrio térmico, ver Ecs. (1.5) y (1.6). El término de perfusión de la sangre se identificó y modeló considerando el flujo transvascular en la región extravascular, mientras que los términos de transferencia de calor interfacial se modelaron según aspectos convencionales de los conceptos de medios porosos.

La transferencia de energía en un medio poroso se realiza, respectivamente, con base en las siguientes ecuaciones para la fase líquida y sólida:

$$\epsilon \rho_f c_{p,f} \frac{\partial \langle T_f \rangle}{\partial t} + \rho_f c_{p,f} \vec{v} \cdot \frac{\partial \langle T_f \rangle}{\partial \vec{r}} = \frac{\partial}{\partial \vec{r}} \left[\epsilon k_f \frac{\partial \langle T_f \rangle}{\partial \vec{r}} \right] - a_{fs} h_{fs} (\langle T_f \rangle - \langle T_s \rangle) - W_b \rho_b c_b (\langle T_f \rangle - \langle T_s \rangle), \quad (1.5)$$

$$(1 - \epsilon) \rho_s c_{p,s} \frac{\partial \langle T_s \rangle}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \vec{r}} \left[(1 - \epsilon) k_s \frac{\partial \langle T_s \rangle}{\partial \vec{r}} \right] + a_{fs} h_{fs} (\langle T_f \rangle - \langle T_s \rangle) + W_b \rho_b c_b (\langle T_f \rangle - \langle T_s \rangle) + (1 - \epsilon) \dot{q}_m. \quad (1.6)$$

En las ecuaciones anteriores, los subíndices f y s definen las temperaturas, densidades y calores específicos de la fase líquida (sangre) y la fase sólida (tejido), respectivamente. \vec{r} y \vec{v} representan los vectores de posición (x, y, z) y de velocidad del flujo de la sangre (u, v, w) , a_{fs} y h_{fs} son la área de transferencia de calor y el coeficiente convectivo entre la sangre y el tejido, además, ϵ representa la porosidad del tejido.

Tomando en consideración este tipo de modelos, la inclusión del desequilibrio térmico entre la sangre y el tejido conlleva varios aspectos por analizar; por un lado, los cambios en los campos de temperatura dentro del tejido, los cuales modifican los procesos de desnaturalización o destrucción de éstos, y por otro, la capacidad de auto-enfriamiento o calentamiento del tejido derivado de la dirección del flujo sanguíneo. En la literatura especializada, se tienen varias aportaciones referentes a este tipo de modelado matemático. En este sentido, Yuan [68] estudió numéricamente la distribución de la temperatura en una sección de tejido, el cual se encuentra compuesto por vasos sanguíneos con flujo en una sola dirección. En este trabajo, se evaluaron diferentes tamaños de vasos sanguíneos, caracterizados por la porosidad del tejido, y velocidades de flujo de la sangre, dando como resultado, que el uso de estos modelos matemáticos es muy representativo cuando se tienen valores grandes de porosidad y de flujo sanguíneo.

Aunque, el modelado del tejido como un medio poroso considera muchos aspectos importantes presentes en la transferencia de calor en los tejidos biológicos, cuando se tiene el caso donde las heterogeneidades representadas por las venas, arterias y tumores son del mismo orden en dimensión que los tejidos, la suposición del tejido como un medio acoplado entre todos sus componentes es lo más adecuado.

Modelos acoplados

Recientemente se han desarrollado variantes de los modelos matemáticos que se presentaron previamente, con el objetivo de explicar el transporte de fluidos y energía entre dos o más tejidos con diferentes propiedades, lo que da origen al estudio de fenómenos conjugados de las capas de la piel [29,70], tumor-tejido [71-73], vena-tejido [25,26], vena-tumor-tejido [74-76], etc. Por otro lado, cuando se requiere estudiar detalladamente todas

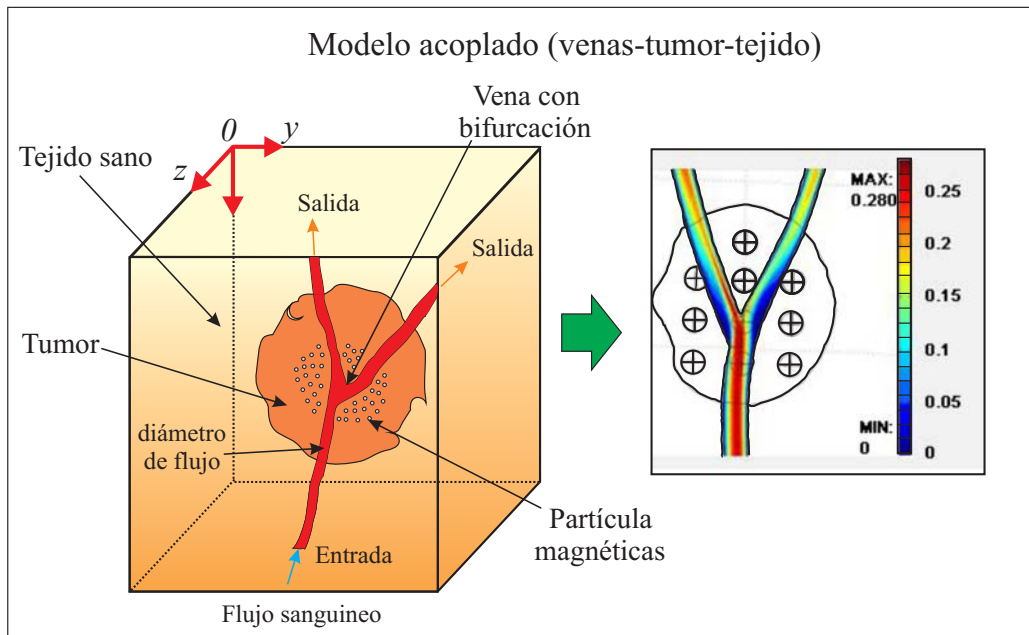


Fig. 1.10: Esquema de un modelo acoplado vena-tumor-tejido, para el estudio de la transferencia de calor en tejidos biológicos [76].

las interacciones entre los elementos de los que están compuestos los tejidos, se requiere la utilización de modelos de conservación de masa, momentum y energía [53]. En esta dirección, Yue *et al.* [77] investigaron los mecanismos de transferencia de masa y energía en un proceso de hipertermia, inducido por medio de MFH. Para dicho estudio, se desarrolló un modelo 3D de un tejido biológico donde se incorporan venas con bifurcaciones de flujo sanguíneo, zonas tumorales y tejido sano. Mediante dicho modelo, las velocidades de la sangre, las concentraciones de fluidos magnéticos y la temperaturas dentro del tejido se pudieron determinar durante todo el procedimiento. Aunado a lo anterior, los resultados indican que la estructura, el tamaño y posición de las bifurcaciones sanguíneas, afectan en gran medida la selección de los parámetros y protocolos de inyección para el tratamiento por medio de MFH (ver Fig. 1.10).

Como se ha podido constatar con todo lo anteriormente citado, el estudio de la transferencia de calor en tejidos biológicos se ha abordado ampliamente con diferentes propuestas de modelado matemático, así como con los aspectos que intervienen en dicho fenómeno. Por el contrario, el estudio de los procesos de desnaturalización de los tejidos biológicos se encuentra muy limitado, siendo aun más reducido en los casos donde se incorporan al análisis aspectos tales como la dependencia de las propiedades y funciones biológicas

con la temperatura, y los cambios que sufren los campos de temperatura derivado de las afectaciones o deterioro del tejido, lo cual implica una interacción dinámica entre ambos fenómenos: la transferencia de energía y los procesos de desnaturalización del tejido.

1.2.3. Modelo de daño térmico

En la literatura técnica especializada, los procesos de desnaturalización térmica de tejidos biológicos han sido abordados y estudiados mediante la ecuación de Arrhenius, Eq. (1.7).

$$\frac{d\Omega}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right). \quad (1.7)$$

Dicha expresión fue propuesta por Moritz y Hernández [78], para evaluar el daño térmico sobre los tejidos biológicos de forma similar al estudio de las correlaciones de cinética química [15]. Por el contrario, en los tejidos biológicos, el daño térmico Ω , y la temperatura absoluta del tejido T , se encuentran relacionados por medio de la constante de los gases ideales R , y de dos parámetros que se obtienen de forma experimental para cada caso de estudio. Siguiendo con la misma conceptualización química del proceso, dichos parámetros A y E_a representan el factor de frecuencia de la ecuación y la energía de activación que se requiere para que se lleven a cabo los procesos de degradación biológica, respectivamente.

Principalmente, los estudios que se han llevado a cabo con el objetivo de evaluar los procesos de desnaturalización térmica en tejidos biológicos, han sido conducidos mediante la utilización de los modelos de Pennes, TW y DPL, de forma secuencialmente acoplada. Bajo esta condición, el campo de temperatura que se induce por la terapia térmica genera la desnaturalización del tejido, pero ésta no afecta la distribución de la temperatura, lo que significa que no hay respuesta dinámica. En este contexto, Dai *et al.* [28] realizaron un estudio de la transferencia de calor en una sección de piel expuesta a radiación térmica, introduciendo un modelo matemático con un tiempo de relajación asociado a la ley de Maxwell-Cattaneo. Para este estudio, la piel se modeló como una estructura de tres capas con múltiples sistemas de flujo sanguíneo de diferentes tamaños, en el que las propiedades del tejido se supusieron constantes, y no existió respuesta biológica del tejido. Tomando en cuenta lo señalado, los autores procedieron en un principio a determinar la distribución transitoria de la temperatura, y posteriormente, calcularon el nivel de desnaturalización del tejido para cualquier tiempo del proceso. Zhou *et al.* [14] investigaron el daño térmico

en un proceso de irradiación láser en tejidos biológicos, donde emplearon un modelo DPL y una técnica numérica basada en métodos de volumen finito (FVM, por sus siglas en inglés) para determinar la distribución de la temperatura. Los resultados que se obtuvieron muestran que para tiempos cortos del fenómeno, el campo de la temperatura y el daño térmico son diferentes cuando se comparan los valores determinados mediante los modelos de DPL y de Pennes. Recientemente, Viglianti *et al.* [40], Johnson *et al.* [49] y Abraham *et al.* [50] realizaron una serie de estudios teóricos-experimentales bajo el mismo esquema que los dos trabajos anteriormente citados [14,28], solo que mediante la ecuación de bio-transferencia de calor de Pennes. En este sentido, los autores determinaron el daño térmico que sufre la piel cuando se pone en contacto con un objeto o un fluido (agua) que adquiere temperaturas entre 40 y 90°C, durante diferentes periodos de tiempo. Los principales resultados de estos trabajos muestran que para conseguir un daño profundo, se requiere que la temperatura de la fuente de energía y el periodo de exposición se incrementen considerablemente.

1.2.4. *Estado del arte*

Por otro lado, las referencias más recientes sobre el tema indican que la omisión de la dependencia de las propiedades del tejido con la temperatura, y la suposición de la no existencia de la interacción dinámica entre la temperatura y la degradación del tejido, afectan considerablemente los resultados que se obtienen. Por lo tanto, es importante la incorporación de estos aspectos en los modelos de estudio. Por ejemplo, Kumar *et al.* [5] incorporaron en su análisis numérico la variación lineal que tiene el calor metabólico con la temperatura del tejido cuando ésta se modifica por causa de la terapia térmica. En el mismo sentido, Keangin *et al.* [43], estudiaron el tratamiento de tumores cancerígenos mediante calentamientos puntuales a través de antenas electromagnéticas de microondas, incorporando a sus modelos matemáticos propuestos, la influencia de la temperatura sobre las propiedades presentes en el estudio (conductividad térmica, perfusión sanguínea, conductividad eléctrica). Por otro lado, en el caso de la respuesta dinámica entre los dos fenómenos de estudio, los trabajos realizados por Museux *et al.* [16] y Abraham y Sparrow [79], reportan el uso de modelos similares en los que se incluye la degradación de la perfusión sanguínea en el análisis y determinaron la distribución de temperatura correspondiente. Además, evidenciaron los cambios que ésta experimenta en las zonas donde los procesos de desnaturalización se llevan a cabo. Entre sus resultados más relevantes, los autores comentan sobre la dificultad para establecer la relación dinámica temperatura-

desnaturalización, y la influencia tan notable que tiene la perfusión sanguínea en la profundidad de daño.

En relación a cubrir todos los efectos de la degradación de la perfusión sanguínea mediante un solo modelo de respuesta dinámica, Zhang y sus colaboradores [6,80,81] propusieron un modelo exponencial que relaciona el daño térmico con la respuesta de perfusión sanguínea. Los trabajos anteriormente citados se encuentran limitados a una solución numérica específica, donde el tejido se calienta por medio de emisiones con láser. Los principales puntos abordados en dichos trabajos se encuentran dirigidos a determinar la interacción entre dos diferentes tejidos cuando uno de ellos se somete a la terapia térmica, los efectos de la transferencia de calor y la acumulación de daño durante la terapia térmica intersticial láser (LITT, por sus siglas en inglés) para diferentes potencias de la fuente térmica, y los cambios dinámicos de las propiedades físicas y biológicas. En este sentido, se determinó que el flujo de perfusión sanguínea afecta considerablemente la acumulación de daño y la propagación de la temperatura. Sin embargo, en los trabajos anteriormente citados no se incluyen los siguientes aspectos:

- no hay alguna metodología analítica que verifique o valide los resultados obtenidos, en relación a la determinación de los incrementos del daño térmico asociado a la respuesta dinámica de la perfusión de la sangre con el deterioro del tejido.
- no se realiza un estudio paramétrico que indique los principales factores que intervienen en los procesos de transferencia de calor y desnaturalización del tejido.
- no se determina la región donde el tejido ha sido completamente dañado, es decir, la determinación del frente de desnaturalización.

Por todo lo anterior, en esta tesis se presenta un estudio teórico de los procesos simultáneos de transferencia de calor y de desnaturalización en un tejido biológico sometido a un calentamiento superficial, considerando sus propiedades como funciones dependientes de la temperatura y la respuesta dinámica entre ambos fenómenos. El presente estudio se aborda numérica y analíticamente con el objetivo de verificar los resultados. Además, con la finalidad de reducir el número de variables incluidas en el modelo matemático, las ecuaciones de gobierno se resuelven en forma adimensional, llevándose a cabo un estudio paramétrico de las interacciones temperatura-desnaturalización. Adicionalmente, uno de los principales objetivos de este trabajo es determinar la profundidad de daño y consecuentemente el frente de desnaturalización. Esta variable se determina mediante la obtención del valor crítico del número de Damköhler, de tal manera que éste representa un valor

característico del modelo matemático formulado.

Capítulo 2

Formulación matemática del problema

Este capítulo se encuentra integrado por el planteamiento del problema; en dicho contexto se presentan las ecuaciones gobernantes y las correspondientes condiciones iniciales y de frontera. Tomando en consideración algunos límites de estudio, se obtiene una aproximación analítica de la solución acoplada de ambos fenómenos, y se desarrolla la formulación del modelo matemático como un problema de valor característico. Mediante dicho modelo se determina el parámetro que cuantifica la longitud de la región de desnaturalización.

A continuación se plantea un análisis sobre la interacción entre la respuesta térmica y los procesos de desnaturalización que sufren los tejidos biológicos, como consecuencia de una terapia térmica debida al calentamiento superficial por contacto con una fuente de energía. La Fig. 2.1 muestra el esquema de una sección de tejido en contacto con un objeto a una temperatura T_f . En esta figura, la longitud, el ancho y el espesor del tejido se encuentran representados por L , H , and h , respectivamente. Se asume que la temperatura inicial del tejido es uniforme y se encuentra referida a la temperatura corporal, $T(t = 0) = T_0 = 37^\circ\text{C}$ [13,28,64,82]. La temperatura T_f es más elevada que la temperatura corporal, ésta tiene un valor que se encuentra entre 45 y 90°C , provocando la desnaturalización del tejido y previniendo la evaporización de los fluidos [42,64]. Por otro lado, el espesor del tejido no se encuentra definido, pero es suficientemente grande para que la temperatura en la condición de frontera interna pueda mantenerse a la temperatura de referencia $T(x = h) = T_0$ [13,37]. Además, tomando en consideración los comentarios expuestos en el capítulo anterior relacionados con los mecanismos de desnaturalización

de los tejidos. La aplicación de incrementos de temperatura durante tiempos prolongados de terapia puede ocasionar el deterioro del tejido y de sus funciones biológicas. Para este estudio, los modelos matemáticos que representan las respuestas biológicas del tejido incorporan cambios dinámicos conforme se lleva a cabo la terapia. La energía que disipa la perfusión sanguínea, $\dot{q}_w(T, \Omega)$, se ve afectada tanto por el daño térmico como por la dilatación capilar [80,81,83]. En el mismo contexto, el incremento de la temperatura afecta el proceso metabólico de las células, $\dot{q}_m(T)$ [82].

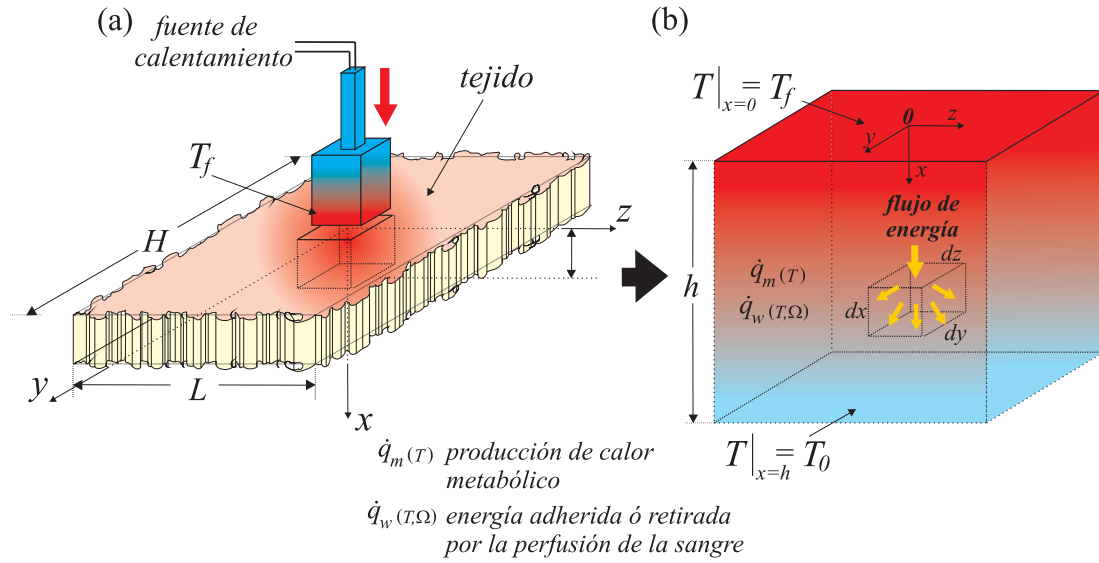


Fig. 2.1: (a) Esquema simplificado de una sección del tejido sujeta a una terapia térmica superficial; (b) esquema de un elemento diferencial del tejido.

2.1. Ecuaciones de gobierno

Las ecuaciones de gobierno que permiten el estudio de la presente propuesta de investigación se obtienen mediante las siguientes suposiciones:

- el tejido es homogéneo y en la interacción de ambos fenómenos, el tiempo de desnaturalización, t_{Deg} , es mucho mayor que el tiempo de propagación de la temperatura, t_{th} ,
- existe equilibrio térmico entre el flujo sanguíneo a nivel capilar y el tejido, por el contrario, la temperatura arterial no se ve afectada. En este caso, los modelos de

onda térmica y de DPL no son representativos bajo estas condiciones, por lo tanto, la ecuación de Pennes es válida [28].

- La conductividad térmica, calor metabólico y perfusión sanguínea son funciones que dependen de la temperatura. Además, la perfusión sanguínea tiene una respuesta dinámica al proceso de desnaturalización, lo que implica un acoplamiento entre el fenómeno térmico y de desnaturalización del tejido [43,80-83].
- El proceso de desnaturalización del tejido sigue una formulación basada en una reacción cinética química de acuerdo a la ecuación de Arrhenius [80,83,84].

Con base en las suposiciones presentadas, y llevando a cabo un balance de energía en el elemento diferencial de volumen que se muestra en la Fig. 2.1b, la ecuación de la energía correspondiente está dada por (ver detalles en [85]):

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ k(T) \frac{\partial T}{\partial x} \right\} + \frac{\partial}{\partial y} \left\{ k(T) \frac{\partial T}{\partial y} \right\} + \frac{\partial}{\partial z} \left\{ k(T) \frac{\partial T}{\partial z} \right\} + W_b(T) \exp(-\Omega) \rho_b c_b (T_a - T) + \dot{q}_m(T). \quad (2.1)$$

La ecuación que describe la desnaturalización del tejido, originada por los efectos térmicos es [78,80,83,84]

$$\frac{d\Omega}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) - B_b. \quad (2.2)$$

En las Ecs. (2.1) y (2.2), la temperatura del tejido y el daño térmico se representan por T y Ω , respectivamente. x , y y z son las coordenadas Cartesianas y t el tiempo. La conductividad térmica, el flujo de perfusión sanguínea y el calor metabólico generado son propiedades dependientes de la temperatura definidas por $k(T) = k_0 [1 + b_k (T - T_0)]$ [43], $W_b(T) = W_{b,0} [1 + b_w (T - T_0)]$ [80,81,83] y $\dot{q}_m(T) = \dot{q}_{m,0} [1 + b_m (T - T_0)]$ [5], respectivamente. En las definiciones anteriores, el subíndice 0 se refiere al valor de las propiedades evaluadas a una temperatura de referencia T_0 . b_k , b_w and b_m son parámetros de correlación de la sensibilidad de cada una de las propiedades, conductividad térmica, perfusión sanguínea y calor metabólico, al cambio con la temperatura. ρ y c_p representan la densidad y calor específico del tejido, mientras que ρ_b y c_b son la densidad y el calor específico de la sangre, respectivamente. Por otro lado, en la ecuación de desnaturalización el factor de frecuencia cinético A y la energía de activación E_a , son parámetros tomados de la literatura [28,83], mismos que se encuentran relacionados con la constante de los gases, R , y la temperatura absoluta del tejido T , a través de correlaciones experimentales. En la Ec. (2.2), la constante $B_b = A \exp(-E_a/RT_0)$ se utiliza para especificar que a la temperatura

de referencia T_0 , no existe ninguna afectación del tejido, es decir, $\Omega = 0$.

Las Ecs. (2.1) y (2.2) se resuelven con las siguientes condiciones iniciales y de frontera:

$$T(x, y, z, t = 0) = T_0, \Omega(x, y, z, t = 0) = 0, \quad (2.3)$$

$$\left. \frac{dT}{dy} \right|_{x,y=0,z,t} = \left. \frac{dT}{dy} \right|_{x,y=H,z,t} = 0, \quad (2.4)$$

$$\left. \frac{dT}{dz} \right|_{x,y,z=0,t} = \left. \frac{dT}{dz} \right|_{x,y,z=L,t} = 0, \quad (2.5)$$

$$T(x = 0, y, z, t) = T_f(y, z) \quad (2.6)$$

y

$$T(x = h, y, z, t) = T_0. \quad (2.7)$$

Las ecuaciones en (2.3) representan las condiciones iniciales del tejido, donde éste se encuentra a la temperatura de referencia. En esta condición no existe afectación del tejido. Las Ecs. (2.4) y (2.5) definen las condiciones de frontera de la temperatura en las direcciones y - y z -; dicha condición adiabática se propone debido a la hipótesis de los límites geométricos del tejido, donde $L \sim H \gg h$. Tomando en consideración lo anterior, se puede inferir que el flujo de energía se aproxima a un flujo unidireccional [86]. Las condiciones de frontera (2.6) y (2.7) representan la temperatura de la fuente térmica en contacto con el tejido y la temperatura de la superficie interna del tejido, respectivamente, la cual se explicó previamente.

2.2. Ecuaciones adimensionales

Sustituyendo las siguientes variables adimensionales

$$\chi = \frac{x}{h}, \eta = \frac{y}{H}, \xi = \frac{z}{L}, \theta = \frac{T - T_0}{\Delta T}, \tau = \frac{t}{t_{th}}, \quad (2.8)$$

en las ecuaciones de gobierno (2.1) y (2.2), se obtienen las correspondientes versiones adimensionales, como se muestran a continuación:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = & \frac{\partial}{\partial \chi} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta) \frac{\partial \theta}{\partial \chi} \right\} + \beta_1^2 \frac{\partial}{\partial \eta} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta) \frac{\partial \theta}{\partial \eta} \right\} + \beta_2^2 \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta) \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right\} \\ & + Pe_b (1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta) \exp(-\Omega) (\theta_w - \theta) + Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta), \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\frac{d\Omega}{dt} = D_a \exp \left\{ \frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta - 1)}{[\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta + 1] [\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1]} \right\} - \bar{B}_b, \quad (2.10)$$

donde sus condiciones iniciales y de frontera son las siguientes,

$$\theta(\chi, \eta, \xi, \tau = 0) = 0, \Omega(\chi, \eta, \xi, \tau = 0) = 0, \quad (2.11)$$

$$\left. \frac{d\theta}{d\eta} \right|_{\chi, \eta=0, \xi, \tau} = \left. \frac{d\theta}{d\eta} \right|_{\chi, \eta=1, \xi, \tau} = 0, \quad (2.12)$$

$$\left. \frac{d\theta}{d\xi} \right|_{\chi, \eta, \xi=0, \tau} = \left. \frac{d\theta}{d\xi} \right|_{\chi, \eta, \xi=1, \tau} = 0, \quad (2.13)$$

$$\theta(\chi = 0, \eta, \xi, \tau) = \theta_f(\eta, \xi) \quad (2.14)$$

y

$$\theta(\chi = 1, \eta, \xi, \tau) = 0. \quad (2.15)$$

En las Ecs. (2.9)-(2.15) la temperatura adimensional y el daño térmico del tejido se encuentran definidos por θ y Ω , respectivamente; χ , η y ξ representan las coordenadas adimensionales asociadas a x , y y z , respectivamente. τ es el tiempo adimensional y ΔT es el incremento característico de temperatura y se encuentra definido por la diferencia entre la temperatura de la fuente de energía y la temperatura de referencia del tejido, i.e., $\Delta T = T_f - T_0$. $t_{th} = h^2/\alpha$, es la escala de tiempo característico del estudio y corresponde al tiempo térmico difusivo, donde α es la difusión térmica del tejido; lo anterior se debe a que el tiempo térmico difusivo t_{th} , es mucho menor que el tiempo de desnaturalización del tejido, dado por $t_{Des} = 1/A \exp(-\bar{E}_a/(\Gamma_\Omega \varepsilon_k + 1))$. $\beta_1 = h/L$ y $\beta_2 = h/H$ son parámetros geométricos adimensionales, $Pe_b = W_{b,0} \rho_b c_b h^2 / k_0$ es el número de Péclet, definido por la capacidad del tejido para reducir su temperatura por medio de la perfusión de la sangre [32,85]. $Jo_m = q_{m,0} h^2 / k_0 \Delta T$ es el parámetro adimensional que representa la competencia entre el calor generado en el tejido debido a la actividad metabólica de las células, y la capacidad de disipación de energía del tejido. $\theta_w = (T_a - T_0) / \Delta T$ y θ_f son las temperaturas adimensionales de la arteria y de la fuente de calentamiento, respectivamente. Por otro lado, $\varepsilon_k = b_w \Delta T$ representa un parámetro adimensional muy importante para el análisis, ya que éste mide la potencia de la fuente de energía debido al calentamiento superficial. Los parámetros $\Gamma_w = b_w / b_k$, $\Gamma_m = b_m / b_k$ y $\Gamma_\Omega = 1 / b_k T_0$ definen la relación que tienen las sensibilidades de la perfusión de la sangre, del calor metabólico y del daño térmico, con la sensibilidad de la conductividad térmica, respectivamente. Estos parámetros adimensionales se definieron de la misma forma que en trabajos previos [87,88].

En la Ec. (2.10), los parámetros adimensionales $\bar{E}_a = E_a/RT_0$ y $Da = t_{th}/t_{Deg}$, representan la resistencia biológica del tejido al ataque térmico y la competencia entre el tiempo térmico (t_{th}) y el tiempo de desnaturalización del tejido (t_{Deg}), respectivamente. Acorde a la literatura técnica [84,89,90] y tomando en consideración los aspectos que se presentaron en la formulación del modelo matemático. El parámetro Da es un número de Damköhler modificado, dado por

$$Da = A \exp\left(\frac{-\bar{E}_a}{\Gamma_\Omega \varepsilon_k + 1}\right) \left(\frac{h^2}{\alpha}\right). \quad (2.16)$$

2.3. Análisis asintótico

En esta sección se desarrolla un análisis asintótico para obtener una solución aproximada de las Ecs. (2.9)-(2.15) que describen las interacciones dinámicas entre ambos fenómenos, la transferencia de calor y la desnaturalización en los tejidos biológicos. El análisis se lleva a cabo considerando los siguientes límites:

- el límite geométrico en que el largo y ancho del tejido son del mismo orden y ambos son mucho más grandes que el espesor, es decir, $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$. Este límite ha sido aplicado en el estudio de la transferencia de calor en la piel, donde el espesor del tejido, h , es aproximadamente de 0.006 metros, conformado por la dermis, epidermis e hipodermis, cuyos espesores se estima que son 0.1mm, 1.5mm y 4.4 mm, respectivamente. Asimismo, $L \approx H \sim 0.1m$ [86,91].
- la competencia entre tiempos característicos, donde el tiempo de desnaturalización es mucho mayor en comparación con el tiempo térmico difusivo, es decir, $\bar{E}_a \geq 1$ y $Da \ll 1$. Consecuentemente, la consideración de un fenómeno de transferencia de calor en estado quasi-estacionario es válido. Este desfase en los tiempos de los procesos térmico y de desnaturalización se presenta principalmente cuando se tiene una potencia relativamente baja de la fuente de energía, lo que significa que $\varepsilon_k \ll 1$.

2.3.1. Análisis asintótico en el límite de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$

En este límite, el segundo y tercer término del lado derecho de la Ec. (2.9) son despreciables, por lo que el sistema de ecuaciones se reescribe de la siguiente forma,

$$\frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial \chi} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta) \frac{\partial \theta}{\partial \chi} \right\} + Pe_b (1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta) \exp(-\Omega) (\theta_w - \theta) + Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta) \quad (2.17)$$

y

$$\frac{d\Omega}{dt} = Da \exp \left\{ \frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta - 1)}{[\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta + 1] [\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1]} \right\} - \bar{B}_b. \quad (2.18)$$

Las condiciones iniciales y de frontera asociadas al estudio se simplifican a las siguientes expresiones,

$$\theta(\chi, \tau = 0) = 0, \Omega(\chi, \tau = 0) = 0 \quad (2.19)$$

y

$$\theta(\chi = 0, \tau) = 1, \theta(\chi = 1, \tau) = 0. \quad (2.20)$$

En este límite, las Ecs. (2.9) y (2.10) se simplifican a una formulación unidimensional, lo que permite evaluar analíticamente las interacciones dinámicas existentes entre la transferencia de calor y los procesos de desnaturalización en los tejido biológicos.

2.3.2. Análisis en el límite de $\bar{E}_a \geq 1$ y $Da \ll 1$

Por otro lado, considerando que el tejido tiene una alta resistencia biológica al ataque térmico que se está efectuando, el fenómeno de la transferencia de calor se desarrolla en un tiempo mucho más corto que el tiempo que se requiere para llevar a cabo los procesos de desnaturalización, lo que significa que el campo de temperatura es quasi-estacionario y la Ec. (2.18) se puede integrar en el tiempo, dando como resultado

$$\Omega = \int \left[Da \exp \left\{ \frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta - 1)}{[\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta + 1] [\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1]} \right\} - \bar{B}_b \right] d\tau + C. \quad (2.21)$$

Haciendo uso de la condición inicial del daño térmico, $\Omega(\chi, \tau = 0) = 0$, se obtiene el siguiente resultado que define el daño que se genera en el tejido por el incremento de su temperatura,

$$\Omega = Da\tau \left[\exp \left(\frac{\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a (\theta - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right) - \exp \left(\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right) \right]. \quad (2.22)$$

Sustituyendo la Ec. (2.22) en la Ec. (2.17), se obtiene la siguiente ecuación de la energía en el tejido,

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\chi} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta) \frac{d\theta}{d\chi} \right\} = & -Pe_b (1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta) \exp \left\{ Da\tau \left[\exp \left(\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right) \right. \right. \\ & \left. \left. - \exp \left(\frac{\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a (\theta - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right) \right] \right\} (\theta_w - \theta) - \\ & Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta). \end{aligned} \quad (2.23)$$

La ecuación anterior define el campo de temperatura del tejido tomando en consideración, por un lado, las afectaciones debidas a la dependencia de las propiedades con la temperatura, y por el otro, las modificaciones ocasionadas por la degradación del sistema de regulación térmica del tejido (perfusión de la sangre).

Solución asintótica para $\varepsilon_k \ll 1$ y $E_a \sim 1$

No obstante que la Ec. (2.23) precede de un modelo relativamente simple, esta ecuación conserva los aspectos no lineales inherentes a la interacción de la transferencia de calor con los procesos de desnaturalización dentro del tejido. Para poder resolver la Ec. (2.23) y obtener una solución analítica aproximada, se propone una expansión regular para la temperatura θ en términos del parámetro $\varepsilon_k \ll 1$, lo que desde un punto de vista físico significa tener una baja potencia de la fuente de energía, por lo cual, la solución de temperatura adimensional es de la forma

$$\theta = \theta_0 + \varepsilon_k \theta_1 + \dots \quad (2.24)$$

Sustituyendo la expansión (2.24) en la Ec. (2.25), y después de agrupar términos del mismo orden, se obtiene el siguiente conjunto de ecuaciones para el $O(1)$:

$$\frac{d^2 \theta_0}{d\chi^2} + \bar{P}e_b (\theta_w - \theta_0) + J_{O_m} = 0, \quad (2.25)$$

para el $O(\varepsilon_k)$:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \theta_1}{d\chi^2} - P e_b \theta_1 = & -P e_b \{ \Gamma_w (\theta_w \theta_0 - \theta_0^2) - D_a \Gamma_\lambda \theta_0 (\theta_w - \theta_0) \tau \} - \\ & J_{O_m} \Gamma_m \theta_0 - \frac{d}{d\chi} \left(\theta_0 \frac{d\theta_0}{d\chi} \right). \end{aligned} \quad (2.26)$$

Las condiciones de frontera correspondientes a las ecuaciones anteriores son las siguientes,

$$\theta_0 (\chi = 0) = 1, \theta_0 (\chi = 1) = 0 \quad (2.27)$$

y

$$\theta_1 (\chi = 0) = 0, \theta_1 (\chi = 1) = 0. \quad (2.28)$$

Evidentemente, en el límite de $\varepsilon_k = 0$, la solución corresponde al caso donde no se toman en consideración las interacciones dinámicas de los procesos de desnaturalización con el campo de temperatura. Además, en tal caso, las propiedades físicas se consideran como

constantes. Mediante dicha solución asintótica se recupera la solución analítica previamente obtenida por Okajima *et al.* [35].

La primera aproximación de la solución del campo de temperatura esta dada por:

$$\theta_0 = C_1 \exp \left[(Pe_b)^{1/2} \chi \right] + C_2 \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \chi \right] + \theta_w + \frac{Jo_m}{Pe_b}, \quad (2.29)$$

y para $O(\varepsilon_k)$, se obtiene:

$$\begin{aligned} \theta_1 = & C_3 \exp \left[(Pe_b)^{1/2} \chi \right] + C_4 \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \chi \right] + \frac{C_1^2 \pi_1}{3} \exp \left[2 (Pe_b)^{1/2} \chi \right] \\ & + \frac{C_1 (Pe_b)^{1/2} \pi_2}{2} \chi \exp \left[(Pe_b)^{1/2} \chi \right] + \frac{C_2^2 \pi_1}{3} \exp \left[-2 (Pe_b)^{1/2} \chi \right] - \\ & \frac{C_2 (Pe_b)^{1/2} \pi_2}{2} \chi \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \chi \right] - \frac{\pi_3}{Pe_b}, \end{aligned} \quad (2.30)$$

donde las constantes que intervienen en las soluciones de θ_0 y θ_1 se definen como:

$$C_1 = \frac{\left[\theta_w + \frac{Jo_m}{Pe_b} - 1 \right] \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \right] - \theta_w - \frac{Jo_m}{Pe_b}}{\exp \left[(Pe_b)^{1/2} \right] - \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \right]}, \quad (2.31)$$

$$C_2 = 1 - C_1 - \theta_w - \frac{Jo_m}{Pe_b}, \quad (2.32)$$

$$\begin{aligned} C_3 = & \left[\frac{1}{\exp \left[(Pe_b)^{1/2} \right] - \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \right]} \right] \left\{ -\frac{C_1^2 \pi_1}{3} \exp \left[2 (Pe_b)^{1/2} \right] + \right. \\ & \left[\frac{(C_1^2 + C_2^2) \pi_1}{3} - \frac{\pi_3}{Pe_b} \right] \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \right] - \frac{C_2^2 \pi_1}{3} \exp \left[-2 (Pe_b)^{1/2} \right] - \\ & \frac{C_1 (Pe_b)^{1/2} \pi_2}{2} \exp \left[(Pe_b)^{1/2} \right] + \frac{C_2 (Pe_b)^{1/2} \pi_2}{2} \exp \left[- (Pe_b)^{1/2} \right] + \\ & \left. \frac{\pi_3}{Pe_b} \right\}, \end{aligned} \quad (2.33)$$

$$C_4 = - \left[\frac{(C_1^2 + C_2^2) \pi_1}{3} - \frac{\pi_3}{Pe_b} \right] - C_3, \quad (2.34)$$

$$\pi_1 = \Gamma_w - 2 - Da \Gamma_\lambda \tau, \quad (2.35)$$

$$\begin{aligned} \pi_2 = & (2\Gamma_w - 2Da\Gamma_\lambda\tau - 1) \left[\theta_w + \frac{Jo_m}{Pe_b} \right] - \Gamma_w\theta_w - \frac{\Gamma_w Jo_m}{Pe_b} + \\ & Da\Gamma_\lambda\theta_w\tau, \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$\begin{aligned} \pi_3 = & \left[2Pe_b C_1 C_2 + \left(\theta_w + \frac{Jo_m}{Pe_b} \right)^2 \right] (\Gamma_w - Da\Gamma_\lambda\tau) + \\ & Pe_b\theta_w \left(\theta_w + \frac{Jo_m}{Pe_b} \right) \left[Da\Gamma_\lambda\tau - \Gamma_w - \frac{Jo_m\Gamma_w}{Pe_b\theta_w} \right], \end{aligned} \quad (2.37)$$

donde $\Gamma_\lambda = \Gamma_\Omega \bar{E}_a$.

2.4. Frente de desnaturalización en el tejido

Uno de los principales objetivos de este trabajo es determinar la longitud de desnaturalización del tejido durante el proceso. Para llevar a cabo lo anterior, se procedió a separar el espesor del tejido en dos regiones: la primera región corresponde a la zona desnaturalizada delimitada por la longitud L_{Deg} , y la segunda corresponde al tejido viable, la cual cuenta con una extensión definida por la diferencia entre el espesor del tejido y la longitud de la zona desnaturalizada, $L_{Liv} = h - L_{Deg}$. En la primera región, se supone que la respuesta dinámica del tejido ha colapsado completamente, debido a la terapia térmica. Por el contrario, para la zona de tejido viable, la respuesta biológica asociada a la perfusión de la sangre continúa activa como se muestra esquemáticamente en la Fig. 2.2. Además, ambas regiones se encuentran separadas por una frontera donde el nivel de desnaturalización del tejido es aproximadamente del 100 %, es decir $Deg = 1 - exp(-\Omega) \approx 1$. Adicionalmente, se considera que esta frontera se desplaza a lo largo del espesor del tejido durante la terapia térmica, como ejemplo de esto, para un tiempo $t = 0$ la longitud de la zona desnaturalizada es igual a cero, $L_{Deg} = 0$, y para un tiempo muy largo del proceso, la longitud de desnaturalización es aproximadamente igual al espesor del tejido, $L_{Deg} \approx h$.

Introduciendo las siguientes coordenadas espaciales adimensionales para cada región del tejido en las Ecs. (2.17) y (2.18): $\chi_{r1} = x/L_{Deg}$ y $\chi_{r2} = x/(h - L_{Deg})$, donde χ_{r1} y χ_{r2} corresponden a las regiones desnaturalizada y de tejido viable, respectivamente, se obtiene el siguiente conjunto de ecuaciones:

para la región desnaturalizada:

$$\begin{aligned} \frac{\partial\theta_{r1}}{\partial\tau} = & \frac{\partial}{\partial\chi_{r1}} \left\{ (1 + \varepsilon_k\theta_{r1}) \frac{\partial\theta_{r1}}{\partial\chi_{r1}} \right\} + \frac{Da_{Deg}}{Da} \{ Jo_m [1 + \varepsilon_k\Gamma_m\theta_{r1}] \\ & Pe_b (1 + \varepsilon_k\Gamma_w\theta_{r1}) (\theta_w - \theta_{r1}) \exp(-\Omega_{r1}) \} \end{aligned} \quad (2.38)$$

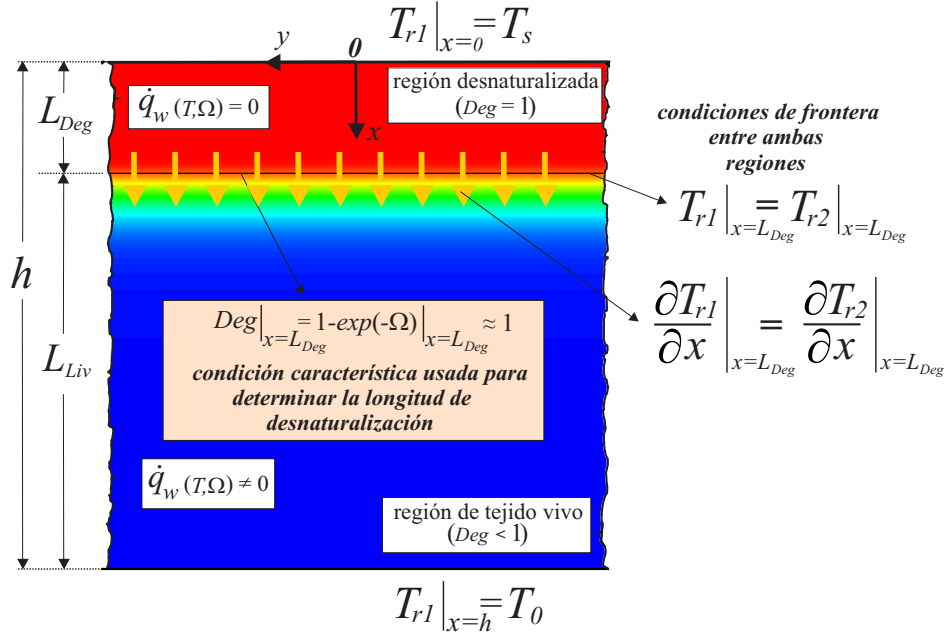


Fig. 2.2: Representación esquemática de las regiones desnaturalizada y de tejido viable, donde la frontera entre ambas zonas es el frente de desnaturalización por determinar.

y

$$\frac{d\Omega_{r1}}{dt} = Da_{Deg} \exp \left\{ \frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_{r1} - 1)}{[\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_{r1} + 1] [\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1]} \right\} - \bar{B}_b, \quad (2.39)$$

y para la región de tejido viable:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta_{r2}}{\partial \tau} = & \left[\frac{Da_{Deg}}{Da - 2(Da Da_{Deg})^{1/2} + Da_{Deg}} \right] \frac{\partial}{\partial \chi_2} \left\{ (1 + \varepsilon_k \theta_{r2}) \frac{\partial \theta_{r2}}{\partial \chi_{r2}} \right\} + \\ & Pe_b (1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{r2}) \exp(-\Omega_{r2}) (\theta_w - \theta_{r2}) + \\ & Jo_m [1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{r2}] \end{aligned} \quad (2.40)$$

y

$$\frac{d\Omega_{r2}}{dt} = Da_{Deg} \exp \left\{ \frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_{r2} - 1)}{[\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_{r2} + 1] [\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1]} \right\} - \bar{B}_b. \quad (2.41)$$

Con el objetivo de resolver las ecuaciones (2.38)-(2.41), se tienen que satisfacer las siguientes condiciones iniciales y de frontera:

$$\theta_{r1}(\tau = 0) = \theta_{r2}(\tau = 0) = 0, \quad (2.42)$$

$$\Omega_{r1}(\tau = 0) = \Omega_{r2}(\tau = 0) = 0, \quad (2.43)$$

$$\theta_{r1}(\chi_{r1} = 0) = 1, \quad \theta_{r2}(\chi_{r2} = 1) = 0, \quad (2.44)$$

$$\theta_{r1}(\chi_{r1} = 1) = \theta_{r2}(\chi_{r2} = 0), \quad (2.45)$$

y

$$\left. \frac{d\theta_{r1}}{d\chi_{r1}} \right|_{\chi_{r1}=1} = \left[\frac{(Da_{Deg})^{1/2}}{Da^{1/2} - (Da_{Deg})^{1/2}} \right] \left. \frac{d\theta_{r2}}{d\chi_{r2}} \right|_{\chi_{r2}=0}. \quad (2.46)$$

En las Ecs. (2.38)-(2.46) los subíndices $r1$ y $r2$ se refieren a las regiones desnaturalizada y de tejido viable, respectivamente. Además, $Da_{Deg} = A \exp(-\bar{E}_a/\Gamma_{\Omega}\varepsilon_k + 1)(L_{Deg}^2/\alpha)$ representa el valor crítico del número de Damköhler, mismo que es desconocido y cambia a lo largo del tiempo de acuerdo al cambio de la longitud del frente de desnaturalización, L_{Deg} . Las Ecs. (2.42) y (2.43) son las condiciones iniciales de ambas regiones, donde la temperatura en todo el tejido es la temperatura de referencia T_0 y el daño térmico es cero. La Ec. (2.44) representa las condiciones de frontera externa ($x = 0$) e interna ($x = h$) de la temperatura del tejido. Adicionalmente, las condiciones de la interfase entre las temperaturas de ambas zonas del tejido se ilustran en las Ecs. (2.45) y (2.46) (ver Fig. 2.2). Aquí se aplica la hipótesis de igualdad de temperaturas y continuidad del flujo de calor entre ambas regiones [42].

Hasta este momento el valor crítico del número de Damköhler es desconocido. Para determinarlo se dispone de la condición de valor característico asociada a la longitud del frente de desnaturalización. Esta condición se encuentra definida por la desnaturalización completa del tejido en la frontera que separa ambas regiones, es decir, $Deg(t, x = L_{Deg}) = 1 - \exp[-\Omega(t, x = L_{Deg})] \approx 1$, dicha condición se expresa en forma adimensional y se relaciona a cada región de la siguiente manera,

$$\exp[-\Omega_{r1}(\tau, \chi_{r1} = 1)] = \exp[-\Omega_{r2}(\tau, \chi_{r2} = 0)] \approx 0 \quad (2.47)$$

ó

$$Deg_{r1}(\tau, \chi_{r1} = 1) = Deg_{r2}(\tau, \chi_{r2} = 0) \approx 1. \quad (2.48)$$

Como puede observarse en el presente capítulo, se han desarrollado diferentes enfoques del modelo matemático que describe el problema acoplado entre la transferencia de calor y los procesos de desnaturalización en los tejidos biológicos: modelos tridimensionales (3D), modelos reducidos (límite de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$) y modelo de problema de valor característico.

No obstante la obtención de una aproximación asintótica de la interacción entre ambos fenómenos, es preciso validar, comparar y complementar los resultados asintóticos ya obtenidos, lo cual se realiza mediante la resolución de los modelos anteriormente citados a través de metodologías numéricas apropiadas.

Capítulo 3

Metodologías numéricas de solución

Este capítulo se encuentra integrado por una breve explicación de los esquemas numéricos seleccionados para resolver los modelos matemáticos propuestos en la presente investigación, tanto la versión del modelo tridimensional, como los modelos simplificados donde se estudian con más detalle las interacciones entre los campos de temperatura y los procesos de desnaturalización del tejido. También se determina el frente de desnaturalización del tejido mediante el cálculo del valor del número de Damköhler crítico. Además, en este capítulo se presentan los modelos matemáticos discretizados acorde a las metodologías seleccionadas para su solución. Adicionalmente, se muestra el estudio de independencia de malla, donde se verifica que los resultados obtenidos por los esquemas numéricos, no se ven afectados por los errores debido a la disponibilidad de los nodos y a los errores asociados al paso de tiempo entre iteraciones sucesivas.

3.1. Esquema numérico 3D

Para resolver las ecuaciones de gobierno (2.9)-(2.15), se implementó un esquema basado en métodos de diferencias finitas. La ecuación de la energía, Ec. (2.9), con sus correspondientes condiciones iniciales y de frontera, se resuelven por medio del método implícito de dirección alternante (ADI, por sus siglas en inglés), haciendo uso del algoritmo de Thomas ó también llamado algoritmo de matriz tridiagonal (TDMA, por sus siglas en inglés). Por otro lado, los procesos de desnaturalización del tejido se determinan utilizando el método explícito simple [92]. Bajo estos esquemas de solución, la dependencia de las propiedades con la temperatura y las afectaciones dinámicas de la respuesta biológica se introducen al análisis transitorio por medio de sus evaluaciones en cada iteración. Lo anterior se lleva

a cabo usando la información obtenida previamente de la distribución de temperatura y de desnaturalización del tejido [80], respectivamente.

Con el objetivo de optimizar los recursos computacionales, evitando generar errores apreciables en los cálculos numéricos que afecten los resultados que se obtienen, se realizó un estudio de independencia de malla, tanto para la distribución espacial de nodos como para los incrementos de tiempo entre evaluaciones numéricas; el análisis de independencia se ilustra a detalle en la Sección 3.4 del presente Capítulo. Tomando en cuenta dicho análisis se concluye que una distribución espacial de nodos de $101 \times 101 \times 101$ en χ , η y ξ , respectivamente, y un incremento de tiempo adimensional de $\Delta\tau = 1 \times 10^{-4}$, presenta resultados satisfactorios (Fig. 3.1).

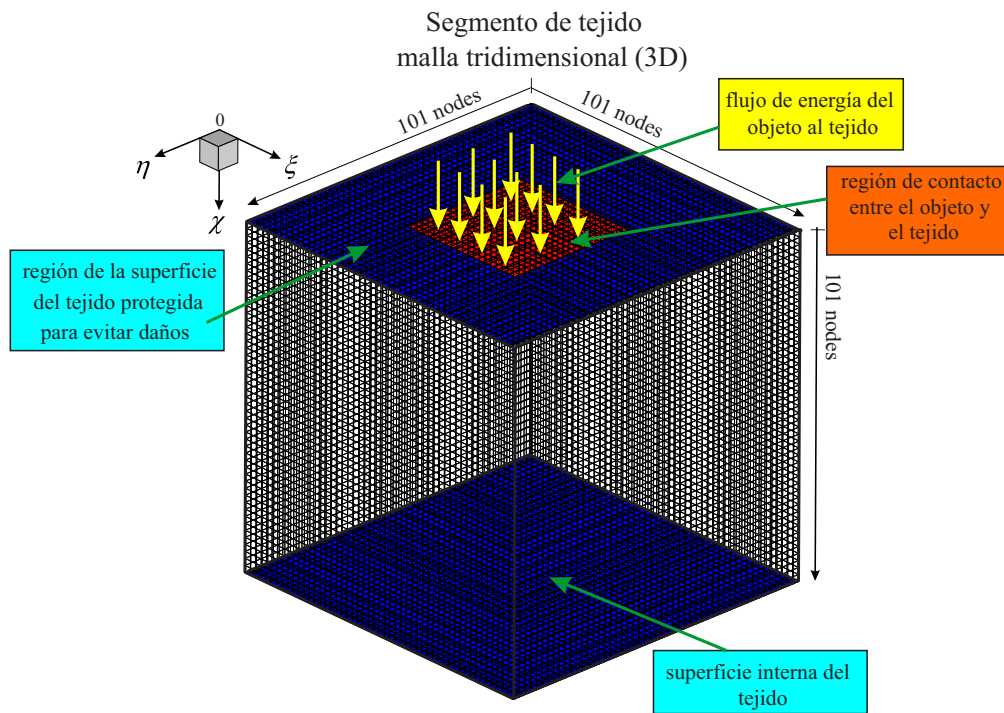


Fig. 3.1: Representación esquemática de la malla utilizada en la solución numérica del modelo matemático tridimensional.

Para implementar la metodología numérica propuesta, se requiere que las Ecs. (2.9) y (2.10) pasen a su forma discreta. El procedimiento de discretización de las ecuaciones anteriores depende del esquema de solución a utilizar, lo cual se explica en la siguiente sección.

3.1.1. Ecuaciones de gobierno discretas

La solución de la ecuación de la energía a través del método ADI, requiere que se evalúe por separado en cada una de las coordenadas adimensionales χ , η y ξ . El procedimiento de evaluación se realiza de la siguiente manera: primeramente, se divide el incremento de tiempo adimensional $\Delta\tau$, en tres partes iguales conforme al número de coordenadas por evaluar, asignando cada fracción del incremento de tiempo adimensional a cada una de las tres evaluaciones que realiza el método numérico. Posteriormente, para todas las derivadas que no correspondan a la coordenada por evaluar (η y ξ), se realiza una discretización en diferencias finitas centrada en el tiempo presente n . Por otro lado, las derivadas asociadas con la coordenada por evaluar, que en este caso es χ , se discretizan mediante la utilización de diferencias finitas centradas en los tiempos n y $n + 1/3$ (promedio entre el tiempo presente y futuro). Como puede verse, todos los términos en el tiempo n son conocidos, y los términos del tiempo $n + 1/3$ se tienen que calcular para este paso de la evaluación (tridiagonales del algoritmo TDMA). Consecuentemente, en la segunda y tercera evaluación se procede de la misma forma, solo que la coordenada por evaluar es diferente, η ó ξ , y el tiempo presente donde la información es conocida se encuentra asociado a $n + 1/3$ y $n + 2/3$, respectivamente.

Tomando en consideración todo lo anterior, la forma discreta de la Ec. (2.9), para la evaluación de la coordenada χ , es la siguiente:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{6\Delta\chi^2} \theta_{i+1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} - \left\{ 1 + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{3\Delta\chi^2} \right\} \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{6\Delta\chi^2} \theta_{i-1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \\
 &= -\frac{\Delta\tau}{3} \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{2\Delta\chi^2} \right] (\theta_{i+1,j,k}^n - 2\theta_{i,j,k}^n + \theta_{i-1,j,k}^n) + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\chi^2} [\theta_{i+1,j,k}^n - \theta_{i-1,j,k}^n]^2 \right\} + \\
 & \beta_1 \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{\Delta\eta^2} \right] (\theta_{i,j+1,k}^n - 2\theta_{i,j,k}^n + \theta_{i,j-1,k}^n) + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\eta^2} [\theta_{i,j+1,k}^n - \theta_{i,j-1,k}^n]^2 \right\} + \\
 & \beta_2 \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^n)}{\Delta\xi^2} \right] (\theta_{i,j,k+1}^n - 2\theta_{i,j,k}^n + \theta_{i,j,k-1}^n) + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\xi^2} [\theta_{i,j,k+1}^n - \theta_{i,j,k-1}^n]^2 \right\} + \\
 & Pe_b [1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{i,j,k}^n] \exp(-\Omega_{i,j,k}^n) (\theta_w - \theta_{i,j,k}^n) + Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{i,j,k}^n) \left. \right\} - \theta_{i,j,k}^n, \quad (3.1)
 \end{aligned}$$

para la evaluación de la coordenada η es:

$$\begin{aligned}
& \frac{\beta_1 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{6 \Delta \eta^2} \theta_{i,j+1,k}^{n+\frac{2}{3}} - \left\{ 1 + \frac{\beta_1 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{3 \Delta \eta^2} \right\} \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} + \frac{\beta_1 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{6 \Delta \eta^2} \theta_{i,j-1,k}^{n+\frac{2}{3}} \\
&= -\frac{\Delta \tau}{3} \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{\Delta \chi^2} \right] \left(\theta_{i+1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} + \theta_{i-1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \chi^2} \left[\theta_{i+1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} - \theta_{i-1,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \right]^2 + \right. \\
& \beta_1 \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{2 \Delta \eta^2} \right] \left(\theta_{i,j+1,k}^{n+\frac{1}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} + \theta_{i,j-1,k}^{n+\frac{1}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \eta^2} \left[\theta_{i,j+1,k}^{n+\frac{1}{3}} - \theta_{i,j-1,k}^{n+\frac{1}{3}} \right]^2 \right\} + \\
& \beta_2 \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}\right)}{\Delta \xi^2} \right] \left(\theta_{i,j,k+1}^{n+\frac{1}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} + \theta_{i,j,k-1}^{n+\frac{1}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \xi^2} \left[\theta_{i,j,k+1}^{n+\frac{1}{3}} - \theta_{i,j,k-1}^{n+\frac{1}{3}} \right]^2 \right\} + \\
& \left. Pe_b \left[1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \right] \exp \left(-\Omega_{i,j,k}^n \right) \left(\theta_w - \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \right) + Jo_m \left(1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}} \right) \right\} - \theta_{i,j,k}^{n+\frac{1}{3}}, \quad (3.2)
\end{aligned}$$

y para la evaluación de la coordenada ξ es:

$$\begin{aligned}
& \frac{\beta_2 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{6 \Delta \xi^2} \theta_{i,j,k+1}^{n+1} - \left\{ 1 + \frac{\beta_2 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{3 \Delta \xi^2} \right\} \theta_{i,j,k}^{n+1} + \frac{\beta_2 \Delta \tau \left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{6 \Delta \xi^2} \theta_{i,j,k-1}^{n+1} \\
&= -\frac{\Delta \tau}{3} \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{\Delta \chi^2} \right] \left(\theta_{i+1,j,k}^{n+\frac{2}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} + \theta_{i-1,j,k}^{n+\frac{2}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \chi^2} \left[\theta_{i+1,j,k}^{n+\frac{2}{3}} - \theta_{i-1,j,k}^{n+\frac{2}{3}} \right]^2 + \right. \\
& \beta_1 \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{\Delta \eta^2} \right] \left(\theta_{i,j+1,k}^{n+\frac{2}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} + \theta_{i,j-1,k}^{n+\frac{2}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \eta^2} \left[\theta_{i,j+1,k}^{n+\frac{2}{3}} - \theta_{i,j-1,k}^{n+\frac{2}{3}} \right]^2 \right\} + \\
& \beta_2 \left\{ \left[\frac{\left(1 + \varepsilon_k \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}\right)}{2 \Delta \xi^2} \right] \left(\theta_{i,j,k+1}^{n+\frac{2}{3}} - 2 \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} + \theta_{i,j,k-1}^{n+\frac{2}{3}} \right) + \frac{\varepsilon_k}{4 \Delta \xi^2} \left[\theta_{i,j,k+1}^{n+\frac{2}{3}} - \theta_{i,j,k-1}^{n+\frac{2}{3}} \right]^2 \right\} + \\
& \left. Pe_b \left[1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} \right] \exp \left(-\Omega_{i,j,k}^n \right) \left(\theta_w - \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} \right) + Jo_m \left(1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}} \right) \right\} - \theta_{i,j,k}^{n+\frac{2}{3}}. \quad (3.3)
\end{aligned}$$

En el caso de la ecuación de daño térmico, Ec.(2.10), el procedimiento de discretización es relativamente sencillo, solo que la discretización de la variable en el tiempo debe cubrir el periodo $\Delta \tau$ de una iteración de la evaluación de la temperatura. Por lo tanto, se obtiene la siguiente expresión,

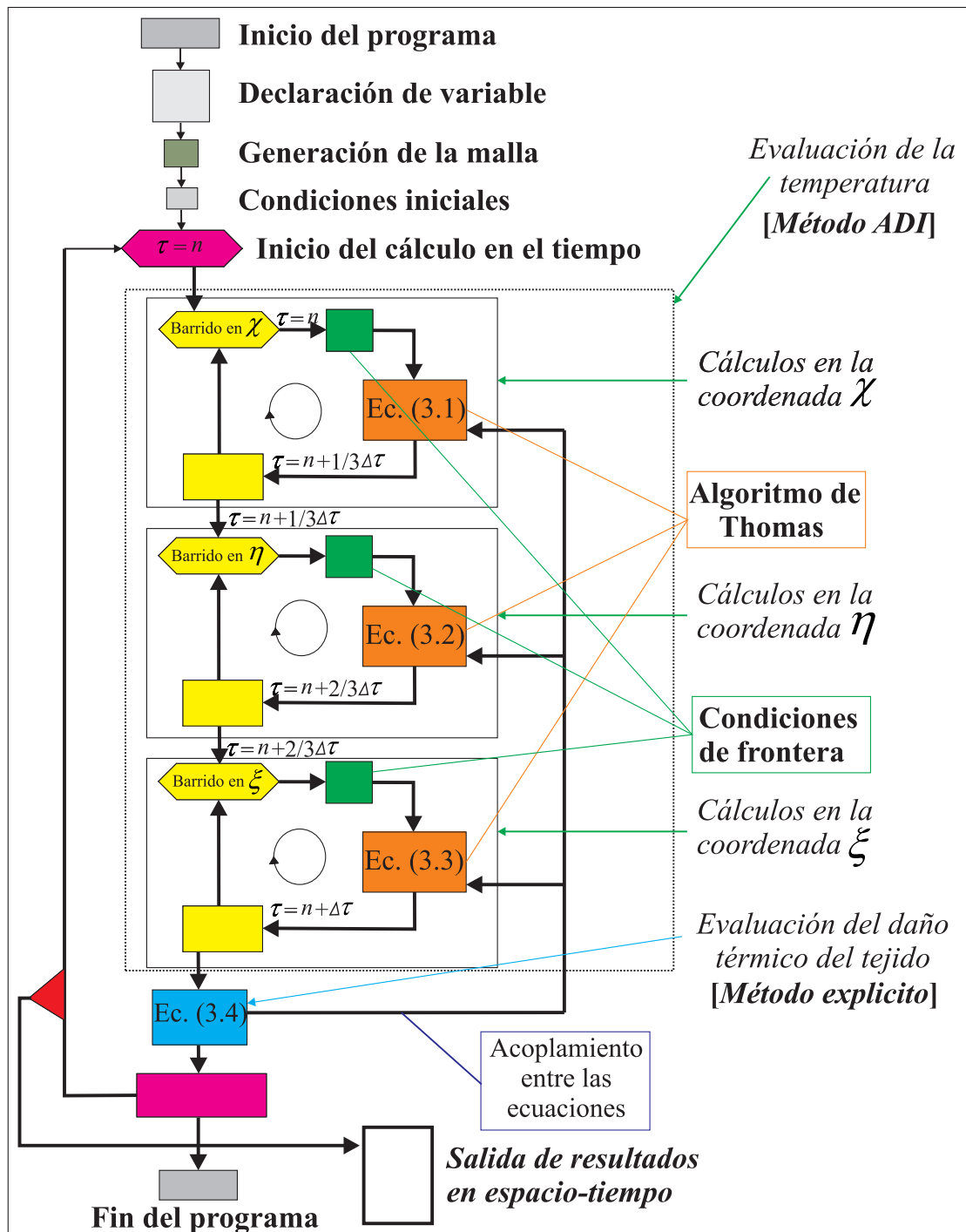


Fig. 3.2: Representación esquemática del algoritmo ADI-Thomas 3D.

$$\Omega_{i,j,k}^{n+1} = Da\Delta\tau \left\{ \exp \left[\frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_{i,j,k}^n - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_{i,j,k}^n + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right] - \exp \left[\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right] \right\} + \Omega_{i,j,k}^n. \quad (3.4)$$

En las Ecs. (3.1)-(3.4), los sub-índices i , j y k representan el nodo que se está evaluando por el algoritmo numérico, correspondientes de manera respectiva a las coordenadas χ , η y ξ .

Algoritmos numérico ADI-Thomas

La Fig. 3.2 presenta esquemáticamente el algoritmo desarrollado para la resolución de las Ecs. (3.1)-(3.4), donde se muestra un resumen de la estructura del programa, indicando la manera en que se llevan a cabo las evaluaciones de los campos de temperatura y de los procesos de desnaturalización del tejido.

3.2. Esquema numérico unidimensional (modelo reducido)

Por otro lado, para el modelo reducido en el límite de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$, el sistema de ecuaciones conformado por las Ecs. (2.17) y (2.18) se resuelve por medio del método Crank-Nicholson (C-N) [93]. Esta técnica numérica es un método implícito basado en diferencias finitas y en el algoritmo TMDA, donde las variables se calculan usando el valor promedio de las iteraciones previas y futuras en los pasos de tiempo (ver Ec. (3.5), de n a $n + 1$) [92]. Además, para este estudio, los cambios dinámicos de la respuesta biológica representados por la perfusión de la sangre y la dependencia de las propiedades con la temperatura, se incorporan en los cálculos de la misma forma que en el análisis 3D. Adicionalmente, con el objetivo de obtener una evaluación muy detallada de la distribución de la temperatura y de los procesos de desnaturalización del tejido, se dispuso de 10000 nodos a la largo de la dirección χ y de incrementos de tiempo de $\Delta\tau = 1 \times 10^{-4}$, lo cual no afecta considerablemente los recursos computacionales.

3.2.1. Ecuaciones de gobierno discretas

Después de llevar a cabo la discretización de las Ecs. (2.17) y (2.18), las siguientes expresiones matemáticas representan los modelos discretos de la ecuación de la energía y

del daño térmico unidimensional, aplicables al esquema numérico de C-N.

Ecuación de la energía en el tejido:

$$\begin{aligned} & \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_i^n)}{2\Delta\chi^2} \theta_{i+1}^{n+1} - \left\{ 1 + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_i^n)}{\Delta\chi^2} \right\} \theta_i^{n+1} + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_i^n)}{2\Delta\chi^2} \theta_{i-1}^{n+1} = \\ & -\Delta\tau \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_i^n)}{2\Delta\chi^2} \right] (\theta_{i+1}^n - 2\theta_i^n + \theta_{i-1}^n) + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\chi^2} [\theta_{i+1}^n - \theta_{i-1}^n]^2 + \right. \\ & \left. Pe_b [1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_i^n] \exp(-\Omega_i^n) (\theta_w - \theta_i^n) + Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_i^n) \right\} - \theta_i^n, \end{aligned} \quad (3.5)$$

y ecuación del daño térmico:

$$\Omega_i^{n+1} = Da\Delta\tau \left\{ \exp \left[\frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_i^n - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_i^n + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right] - \exp \left[\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right] \right\} + \Omega_i^n. \quad (3.6)$$

Para este caso, el sub-índice i representa en número de nodo el la dirección χ .

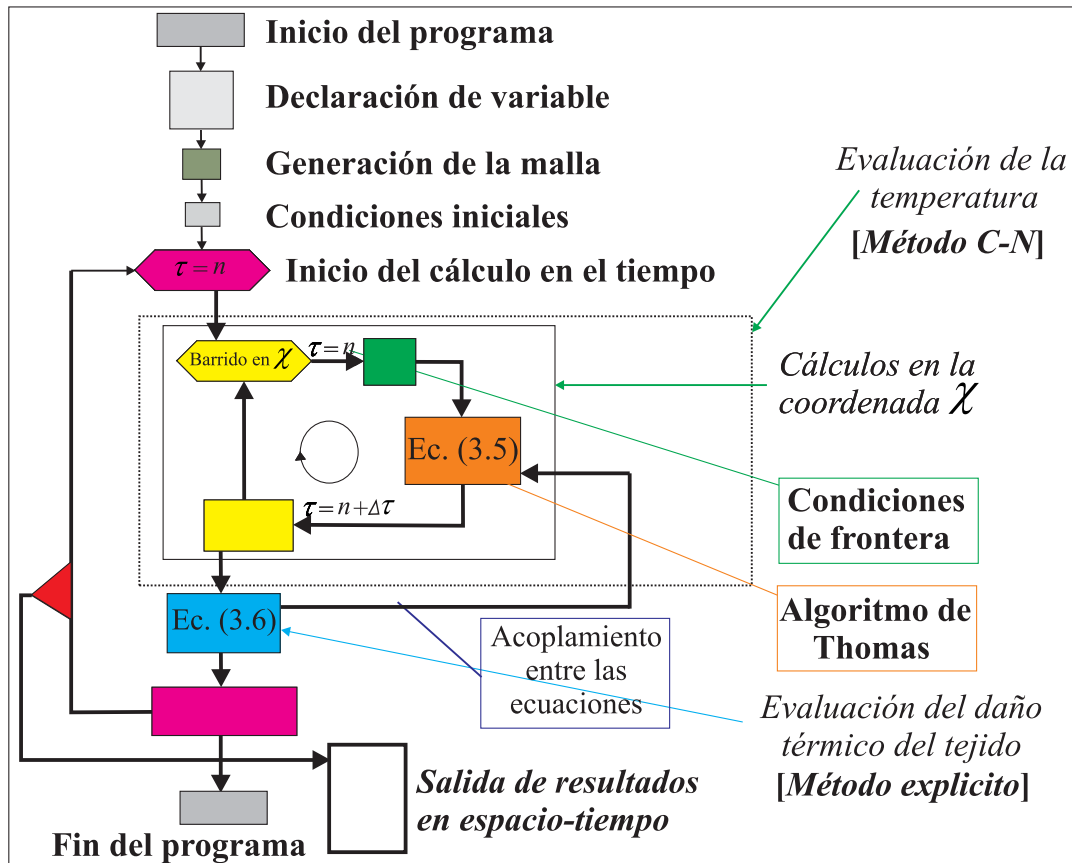


Fig. 3.3: Representación esquemática del algoritmo Crank-Nicholson-Thomas para resolver el modelo reducido.

Algoritmos numérico Crank-Nicholson-Thomas

En la misma dirección que el esquema mostrado del método ADI, la Fig. 3.3 ilustra el algoritmo propuesto para la resolución de las Ecs. (3.5) y (3.6), donde se indica cómo se evalúan los campos de temperatura y de los procesos de desnaturalización del tejido mediante la implementación del método de Crank-Nicholson-Thomas.

3.3. Esquema numérico para determinar el frente de desnaturalización

Por último, para determinar la longitud del frente de desnaturalización del tejido representado por el valor crítico del número de Damköhler, las Ecs. (2.38)-(2.41) se resuelven como un problema de valor característico [90]. En este contexto, el dominio computacional se encuentra compuesto por un sistema acoplado entre la región desnaturalizada y la región de tejido vivo. Los campos de temperatura de ambas regiones se calculan usando el método numérico de C-N, incluyendo las condiciones de frontera en la interface dadas por las Ecs. (2.45) y (2.46), junto con un esquema iterativo externo el cual controla al algoritmo de C-N, como se muestra en la Fig. 3.4. En este esquema de solución, el valor crítico del número de Damköhler, Da_{Deg} , se propone, y el tiempo adimensional τ se calcula hasta que se satisface la condición de valor característico del problema, $Deg_{r1}(\tau, \chi_{r1} = 1) = Deg_{r2}(\tau, \chi_{r2} = 0) \approx 1$.

3.3.1. Ecuaciones de gobierno discretas

Aunque los modelos propuestos para resolver el problema de valor característico son similares a las ecuaciones del modelo unidimensional, la incorporación de todas las consideraciones necesarias para determinar la longitud del frente de desnaturalización se puntulizan a continuación:

- separación del dominio computacional en dos regiones bien definidas,
- determinación de los campos de temperatura mediante un acoplamiento entre las fronteras de cada región (fenómeno conjugado),
- introducción de otras condiciones de frontera requeridas para los cálculos,
- inclusión de ciclos de iteración para determinar la condición de valor característico,

hacen que el procedimiento sea más elaborado, y que tanto los modelos matemáticos propuestos para dicha solución, como su versión en ecuaciones discretas se modifiquen.

Las forma discreta de las ecuaciones de la energía y el daño térmico, Ecs. (2.38)-(2.41), para la región desnaturalizada son:

$$\begin{aligned} & \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r1,i}^n)}{2\Delta\chi_{r1}^2} \theta_{r1,i+1}^{n+1} - \left\{ 1 + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r1,i}^n)}{\Delta\chi_{r1}^2} \right\} \theta_{r1,i}^{n+1} + \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r1,i}^n)}{2\Delta\chi_{r1}^2} \theta_{r1,i-1}^{n+1} = \\ & -\Delta\tau \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_{r1,i}^n)}{2\Delta\chi_{r1}^2} \right] (\theta_{r1,i+1}^n - 2\theta_{r1,i}^n + \theta_{r1,i-1}^n) + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\chi_{r1}^2} [\theta_{r1,i+1}^n - \theta_{r1,i-1}^n]^2 + \right. \\ & \left. \frac{Da_{Deg}}{Da} \left[Pe_b [1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{r1,i}^n] \exp(-\Omega_{r1,i}^n) (\theta_w - \theta_{r1,i}^n) + Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{r1,i}^n) \right] \right\} \\ & - \theta_{r1,i}^n, \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\Omega_{r1,i}^{n+1} = Da_{Deg} \Delta\tau \left\{ \exp \left[\frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_{r1,i}^n - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_{r1,i}^n + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right] - \exp \left[\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right] \right\} + \Omega_{r1,i}^n, \quad (3.8)$$

y para la región de tejido viable son:

$$\begin{aligned} & \left[\frac{Da_{Deg}}{Da - 2(Da_{Deg} Da)^{1/2} + Da_{Deg}} \right] \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r2,i}^n)}{2\Delta\chi_{r2}^2} \theta_{r2,i+1}^{n+1} - \\ & \left\{ 1 + \left[\frac{Da_{Deg}}{Da - 2(Da_{Deg} Da)^{1/2} + Da_{Deg}} \right] \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r2,i}^n)}{\Delta\chi_{r2}^2} \right\} \theta_{r2,i}^{n+1} + \\ & \left[\frac{Da_{Deg}}{Da - 2(Da_{Deg} Da)^{1/2} + Da_{Deg}} \right] \frac{\Delta\tau (1 + \varepsilon_k \theta_{r2,i}^n)}{2\Delta\chi_{r2}^2} \theta_{r2,i-1}^{n+1} = \\ & -\Delta\tau \left\{ \left[\frac{Da_{Deg}}{Da - 2(Da_{Deg} Da)^{1/2} + Da_{Deg}} \right] \left\{ \left[\frac{(1 + \varepsilon_k \theta_{r2,i}^n)}{2\Delta\chi_{r2}^2} \right] (\theta_{r2,i+1}^n - 2\theta_{r2,i}^n + \theta_{r2,i-1}^n) \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{\varepsilon_k}{4\Delta\chi_{r2}^2} [\theta_{r2,i+1}^n - \theta_{r2,i-1}^n]^2 \right\} + Pe_b [1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta_{r2,i}^n] \exp(-\Omega_{r2,i}^n) (\theta_w - \theta_{r2,i}^n) + \right. \\ & \left. Jo_m (1 + \varepsilon_k \Gamma_m \theta_{r2,i}^n) \right\} - \theta_{r2,i}^n, \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\Omega_{r2,i}^{n+1} = Da_{Deg} \Delta\tau \left\{ \exp \left[\frac{\bar{E}_a \varepsilon_k \Gamma_\Omega (\theta_{r2,i}^n - 1)}{(\varepsilon_k \Gamma_\Omega \theta_{r2,i}^n + 1) (\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1)} \right] - \exp \left[\frac{-\varepsilon_k \Gamma_\Omega \bar{E}_a}{\varepsilon_k \Gamma_\Omega + 1} \right] \right\} + \Omega_{r2,i}^n. \quad (3.10)$$

Algoritmos para determinar el frente de desnaturalización

La Fig. 3.4 muestra la representación esquemática del algoritmo que se empleó para la resolución del problema de valor característico, determinando el tiempo adimensional requerido para que se satisfaga la condición de valor característico. Por lo tanto, mediante este procedimiento computacional, se obtiene la longitud del frente de desnaturalización del tejido para un determinado tiempo de terapia térmica.

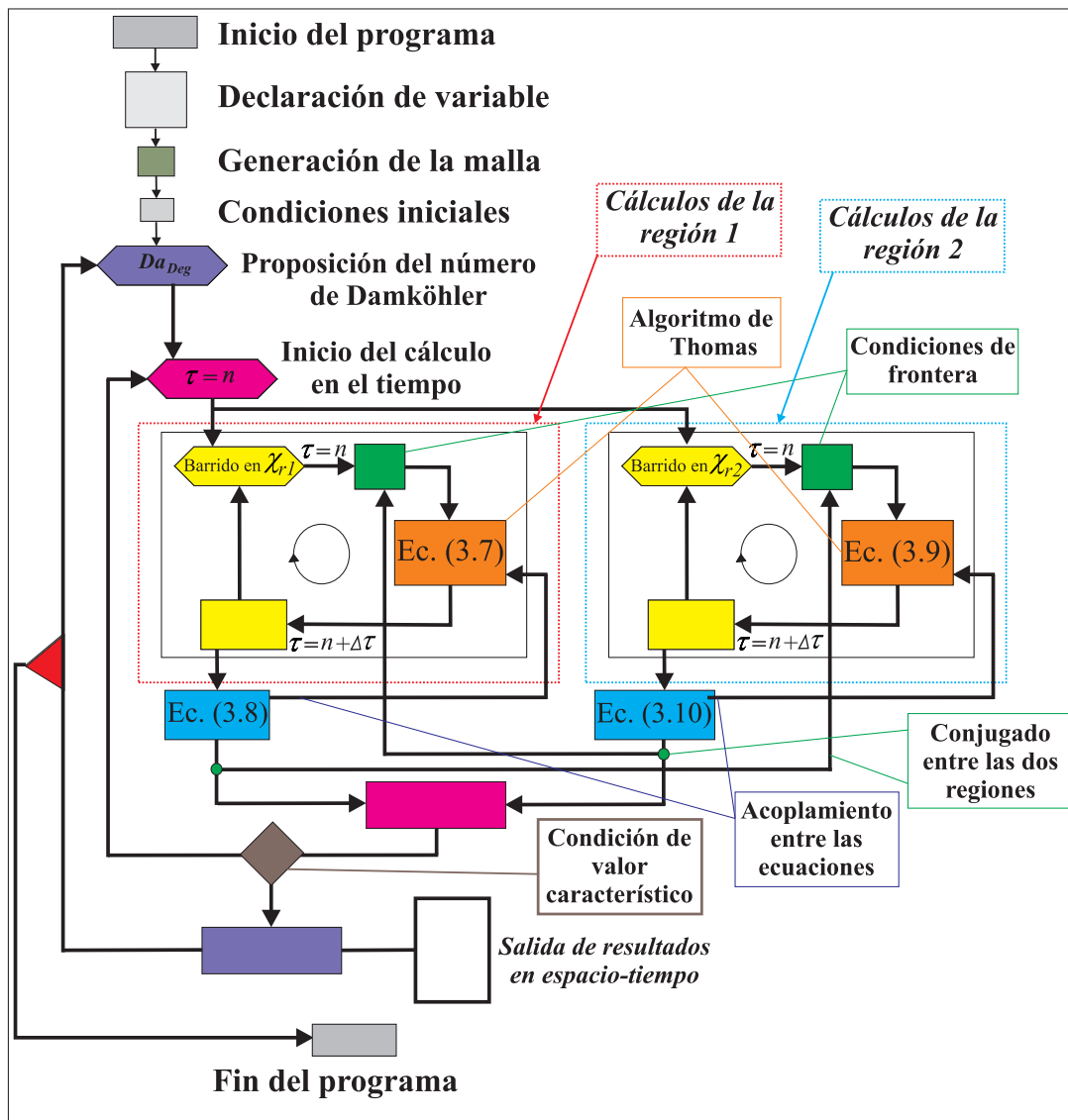


Fig. 3.4: Representación esquemática del algoritmo mediante el cual se determina el frente de desnaturalización en el tejido (problema de valor característico).

3.4. Estudio de independencia de malla

Con el objetivo de lograr un buen funcionamiento de los algoritmos computacionales propuestos, es indispensable realizar un estudio de independencia de la malla. Mediante dicho análisis, se pueden determinar los requerimientos mínimos que la simulación debe contener para realizar los cálculos, tanto en lo referente a la cantidad de nodos utilizados por la malla, como en el paso de tiempo óptimo entre iteraciones sucesivas del programa. Bajo los parámetros de independencia que se obtienen del estudio, se puede garantizar que los errores inherentes a los mecanismos de discretización de las ecuaciones no son representativos en los resultados de las simulaciones numéricas.

Independencia del número de nodos

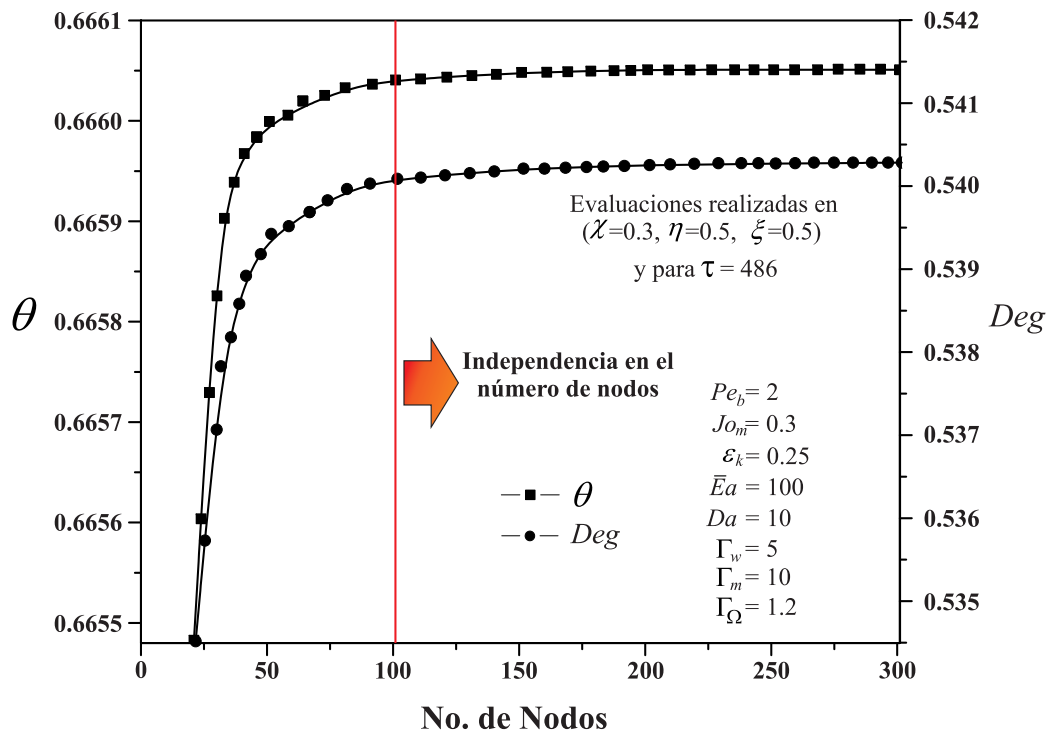


Fig. 3.5: Estudio de independencia de malla para la disponibilidad de nodos en el espacio.

Para realizar el análisis de independencia de la cantidad de nodos, se procedió a determinar la temperatura y el nivel de desnaturalización del tejido en el punto ($\chi = 0.3, \eta = 0.5, \xi = 0.5$), para un tiempo adimensional de $\tau = 486$. Se evaluaron desde mallas

con una disposición de $21 \times 21 \times 21$ nodos, hasta mallas con $301 \times 301 \times 301$ nodos. Los resultados del presente análisis indican que después de 101 nodos en cada coordenada, los errores de cálculo numérico en las variables son prácticamente imperceptibles (ver Fig. 3.5).

Independencia en el incremento de tiempo adimensional

Por otro lado, para el caso del incremento de tiempo óptimo entre iteraciones sucesivas, se realizó un estudio similar que el anterior, solo que se utilizó una malla de $101 \times 101 \times 101$ nodos y se evaluaron diferentes valores de $\Delta\tau$, los cuales van desde 0.001 hasta 0.00001.

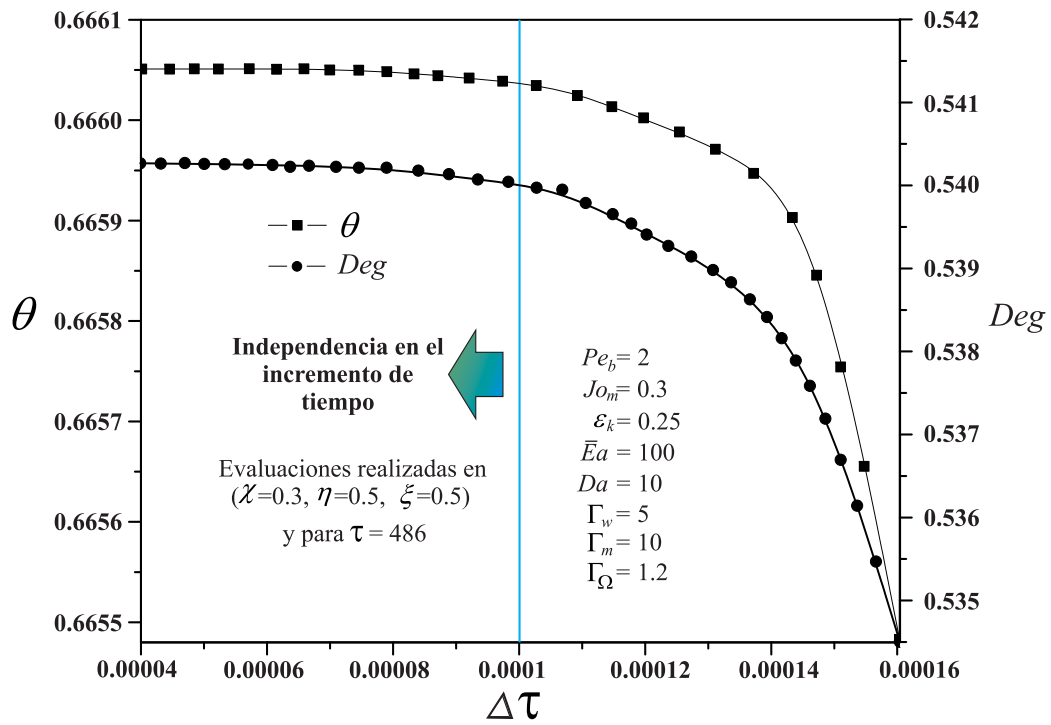


Fig. 3.6: Estudio de independencia para el incremento de tiempo adimensional entre iteraciones sucesivas.

Después de analizar los resultados que se obtienen del estudio, se puede concluir que un incremento de tiempo adimensional de $\Delta\tau = 1 \times 10^{-4}$ presentan resultados satisfactorios para ambas variables en evaluación (la temperatura y el nivel de desnaturalización del tejido). La Fig. 3.6 ilustra un resumen del estudio realizado para determinar el incremento de tiempo óptimo entre iteraciones sucesivas.

Capítulo 4

Resultados

Este capítulo se encuentra integrado por un análisis detallado de los resultados asintóticos y numéricos, los cuales se obtuvieron por medio de las soluciones y metodologías mostradas en los Capítulos anteriores. Se ilustran las principales modificaciones que se presentan en los campos de temperatura y en los procesos de desnaturalización de los tejidos, cuando la dependencia de las propiedades con la temperatura, y los cambios dinámicos de la respuestas biológicas de los tejidos se incluyen dentro del estudio. Además, por medio de la formulación de valor característico desarrollada, se obtiene una correlación adimensional mediante la cual se representa la longitud del frente de desnaturalización, asociado al valor crítico del número de Damköhler. Adicionalmente, se lleva a cabo un estudio paramétrico extensivo, con la finalidad de determinar la manera en que la longitud de la región desnaturalizada se modifica debido a las diferentes características que puede presentar un tejido en específico, tanto en sus propiedades físicas como en sus respuestas biológicas a las terapias térmicas, las cuales son inferidas a diferentes temperaturas de la fuente y durante diferentes periodos de tiempo.

Para estimar los parámetros adimensionales incluidos en los modelos asintóticos y numéricos, la Tabla 4.1 muestra un resumen de los valores típicos de las propiedades biológicas y de transporte de los tejidos. También se enlistan los valores de los parámetros geométricos incorporados en las definiciones de los parámetros adimensionales.

Tabla. 4.1: Valores típicos de las propiedades biológicas y de transporte de tejidos biológicos, así como parámetros geométricos requeridos para estimar los parámetros adimensionales del presente análisis [5,13,28,37,64,80,82,83,86].

Parámetro	Valor	Unidad
A	$\sim 10^{38} - 10^{98}$	s^{-1}
b_k	$\sim 10^{-3}$	K^{-1}
b_w	$\sim 10^{-2}$	K^{-1}
b_m	$\sim 10^{-2} - 10^{-1}$	K^{-1}
c_p	4200	J/kg K
c_b	3800-4200	J/kg K
E_a	$\sim 10^{-5} - 10^{-3}$	J/mol
h	0.001 - 0.1	m
H	$\gg h$	m
L	$\gg h$	m
k	$\sim 10^{-1}$	W/m K
$q_{m,0}$	$\sim 10^3 - 10^4$	W/m ³
R	8.314	J/mol K ³
T_0	310	K
$W_{b,0}$	$\sim 10^{-5} - 10^{-3}$	cm ³ /cm ³ s
ρ	1200	Kg/m ³
ρ_b	1050	Kg/m ³
ΔT	10 - 60	K

4.1. Solución asintótica

Con el objetivo de validar las expresiones analíticas obtenidas a través del estudio asintótico, se realizó una serie de simulaciones numéricas en los límites de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$, $Da \ll 1$, $\bar{E}_a \sim 1$ y $\varepsilon_k \ll 1$. Las Figs. 4.1-4.3 ilustran la comparación entre ambas soluciones.

En la Fig. 4.1, se muestra la temperatura adimensional θ , como una función de la coordenada adimensional χ , evaluada en varios tiempos adimensionales. Como se puede observar, los resultados obtenidos mediante las expresiones asintóticas tienen un buen ajuste con los resultados que provienen de las simulaciones numéricas. Dicha convergencia

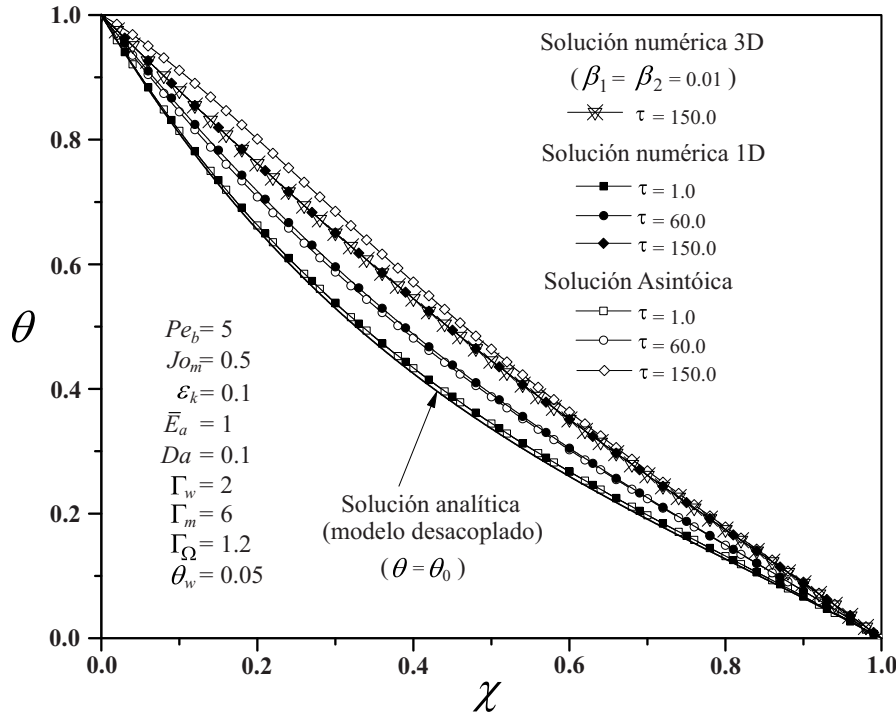
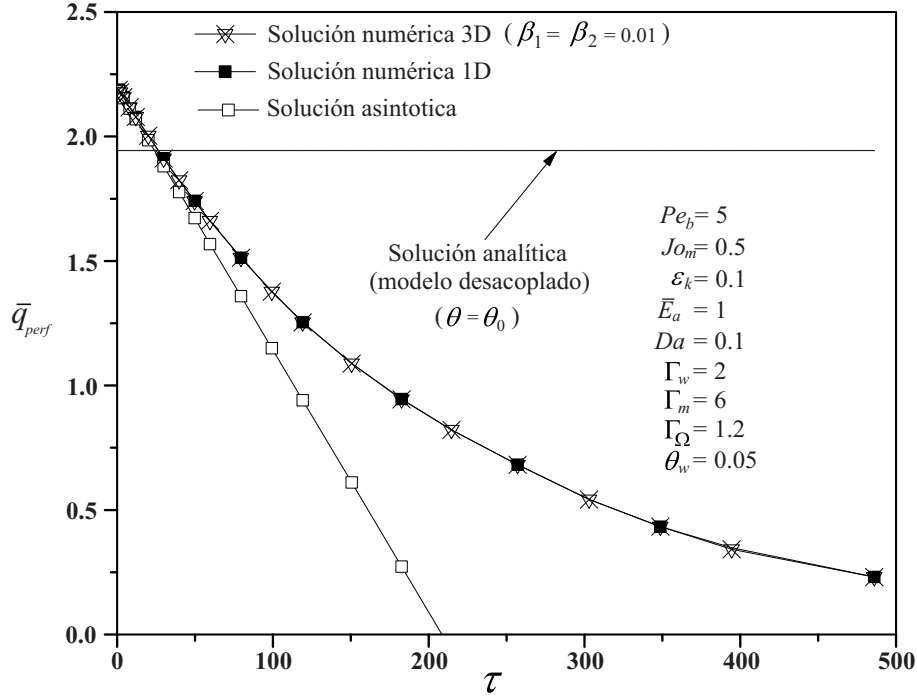


Fig. 4.1: Perfil de temperatura adimensional, θ , como una función de la coordenada adimensional, χ , evaluado en diferentes valores del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos representan la solución numérica unidimensional; los símbolos huecos con cruces corresponden a la solución numérica 3D en el límite $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$; los símbolos huecos representan la solución asintótica; la línea representa la solución analítica en estado estacionario, sin considerar la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre.

entre resultados empieza a fallar para valores de $\tau \geq 60$. La comparación de los resultados entre ambas soluciones ya muestra una diferencia perceptible (ver Fig. 4.1). Por otro lado, aunque la exactitud de los resultados obtenidos por medio de la aproximación asintótica se encuentra limitada a un periodo de tiempo, para tiempos mayores de $\tau = 60$, la solución asintótica aún proporciona una buena comprensión sobre los cambios que se producen en los campos de temperatura del tejido, como consecuencia del colapso de la perfusión de la sangre ocasionado por los procesos de desnaturalización del tejido (ver Figs. 4.2 y 4.3). Además, el error que se genera en la solución asintótica derivado de las características propias de método, es menor que el que se obtiene si se comparan los resultados numéricos del modelo acoplado y la solución analítica del modelo desacoplado [35]. Por ejemplo, para un tiempo adimensional $\tau = 150$, el error máximo entre los resultados de la solución asintótica y las simulaciones numéricas es de aproximadamente 4%; por el contrario, la

diferencia máxima en los valores del campo de temperatura obtenidos con los modelos dinámico y desacoplado es de 20 %, lo cual implica una desviación mayor.



La energía adimensional acumulada de la perfusión de la sangre, \bar{q}_{perf} , como función del tiempo adimensional, τ , se encuentra graficada en la Fig. 4.2. Esta contribución en el balance de energía del tejido se calcula de la siguiente manera:

$$\bar{q}_{perf} = \int_0^1 Pe_b \{ (1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta) \exp(-\Omega) (\theta_w - \theta) \} d\chi, \quad (4.1)$$

y representa la respuesta biológica del tejido a los procesos térmicos, dicha habilidad es la propiedad con que cuentan los tejidos biológicos como sistema de regulación de la temperatura. Es muy evidente al examinar esta figura que los resultados obtenidos de la

contribución de la perfusión sanguínea por medio del modelo dinámico cambian drásticamente, ésto al realizar la comparación con los resultados que se obtienen mediante el modelo de propiedades constantes y sin cambios dinámicos [35]. Para este caso, no existe ningún cambio de la energía acumulada de la perfusión de la sangre a lo largo del tiempo. Por el contrario, el modelo dinámico indica fuertes variaciones de \bar{q}_{perf} , mismas que se encuentran relacionadas a la dilatación capilar que experimenta el tejido debido al incremento en su temperatura y a las afectaciones que se derivan de sus procesos de desnaturalización. Para el primer periodo de tiempo de evaluación, $1 < \tau < 25$, los resultados muestran un incremento en la energía acumulada de la perfusión de la sangre, indicando que la dilatación capilar es más representativa en la etapa inicial del proceso. Por el contrario, para un tiempo $\tau > 25$, los efectos de los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre se vuelven considerablemente más representativos, resultando en una reducción significativa del sistema de regulación de la temperatura. Como ejemplo de este caso, para un valor de $\tau = 480$, el modelo dinámico indica que la contribución de energía acumulada de la perfusión sanguínea se ha reducido en un 85 % en comparación con el resultado obtenido por medio del modelo desacoplado.

Como puede observarse, la inclusión de la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre afectan de manera apreciable los campos de temperatura en el tejido. Consecuentemente, los procesos de desnaturalización del tejido se verán afectados a lo largo del tiempo. La Fig. 4.3 ilustra la rapidez de desnaturalización acumulada del tejido, evaluada mediante la expresión $\bar{Deg} = \int_0^1 [1 - \exp(-\Omega)] d\chi$, como una función del tiempo adimensional, τ . De los resultados asintóticos y numéricos que se muestran, se sugiere que la desnaturalización acumulada del tejido se incrementa en comparación con las estimaciones del modelo desacoplado. Para esta evaluación en específico de acuerdo a los valores de los parámetros que se muestran en la Fig. 4.3, la rapidez de desnaturalización acumulada que se obtiene mediante las soluciones numérica y asintótica, indican un incremento de la degradación del tejido de aproximadamente 11 % y del 19 %, respectivamente, en comparación con la solución analítica del modelo desacoplado, y para un tiempo adimensional de $\tau = 480$. Adicionalmente, es importante notar que los resultados obtenidos en el presente trabajo revelan un comportamiento similar a los resultados numéricos reportados por Zhang y sus colaboradores [6,80,81].

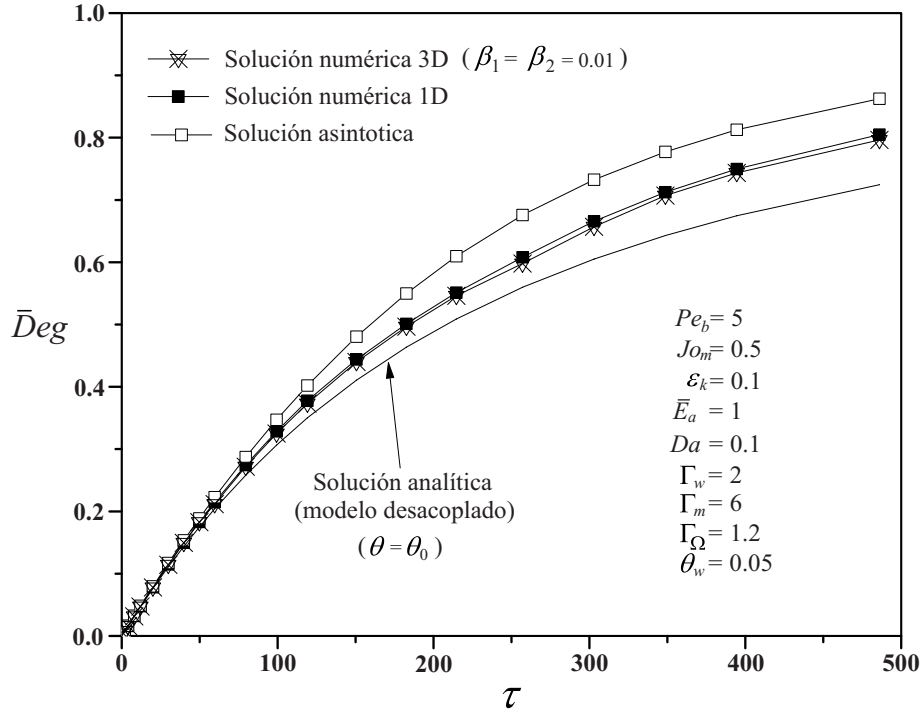


Fig. 4.3: Rapidez de desnaturalización acumulada del tejido, $\bar{D}eg$, como una función del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos representan la solución numérica unidimensional; los símbolos huecos con cruces corresponden a la solución numérica 3D en el límite $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$; los símbolos huecos definen la solución asintótica; la línea indica la solución analítica en estado estacionario, sin considerar la dependencia de las propiedades con la temperatura y los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre.

4.2. Resultados numéricos de los modelos 3D y unidimensional

Debido a que la solución asintótica se encuentra restringida a los límites establecidos en la Sección 2.3, los resultados numéricos que se presentan a continuación, muestran los campos de temperatura y de los procesos de desnaturalización del tejido, para los modelos matemáticos propuestos donde los valores de los parámetros adimensionales no permiten que la solución asintótica sea válida. Lo anterior se cumple para valores de $\beta_1 \sim \beta_2 \sim 1$, indicando que existe una elevada pérdida de energía de forma transversal, y valores de $0.15 < \varepsilon_k < 0.25$, representando una moderada o alta temperatura de la fuente térmica, así como la condición de alta resistencia biológica al ataque térmico, representada por valores de $\bar{E}_a \gg 1$ y $Da \sim 1$. En estas condiciones de estudio, aunque se satisface la hipótesis de que el tiempo térmico difusivo es mucho menor que el tiempo de desnatura-

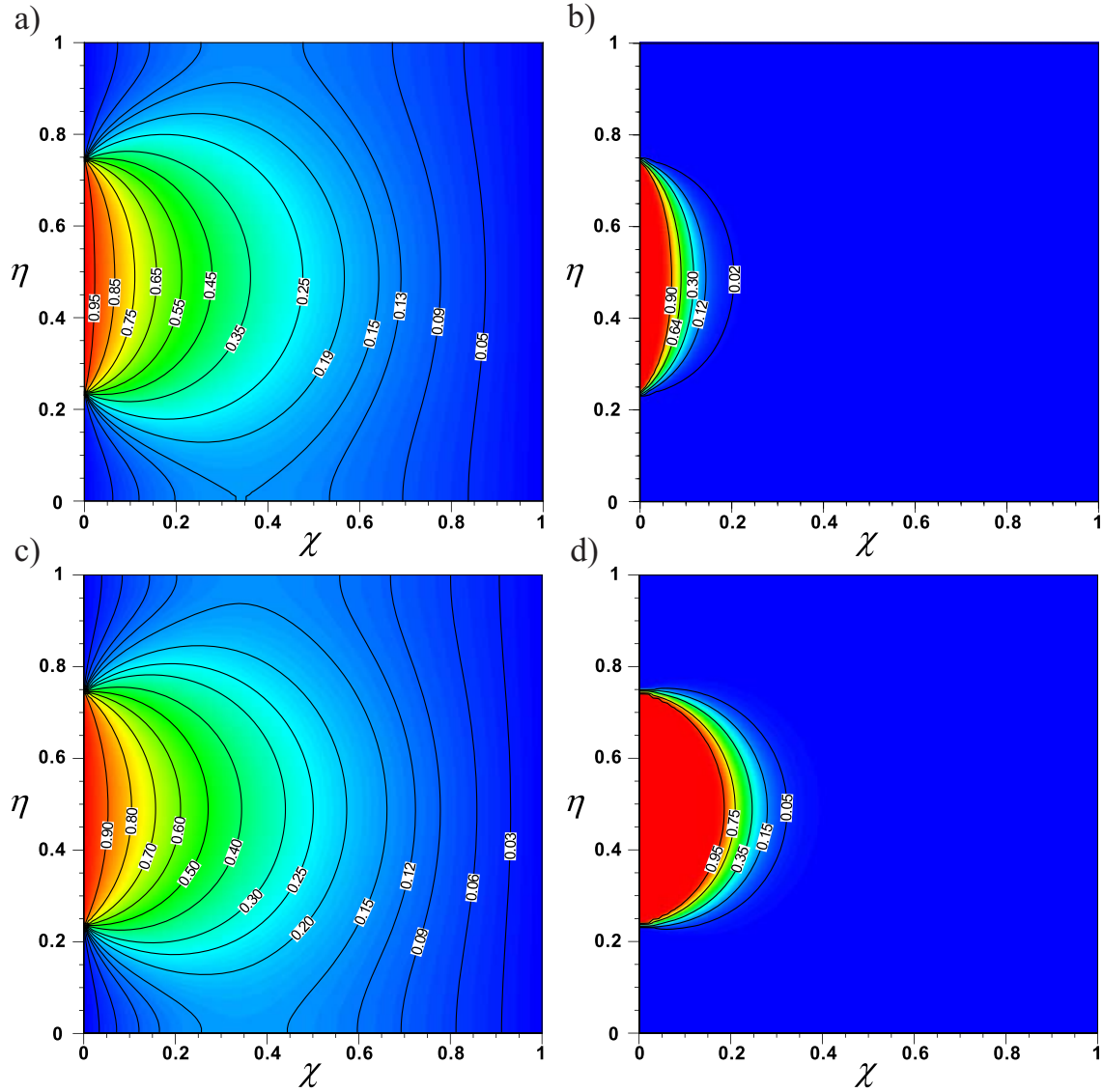


Fig. 4.4: a) y c) muestran la distribución de la temperatura adimensional, θ , para $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. b) y d) ilustran la rapidez de desnaturalización correspondiente, Deg , para los tiempos adimensionales $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. Los valores de los parámetros adimensionales usados para obtener estas gráficas son: $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$, $Pe_b = 5.0$, $\varepsilon_k = 0.2$, $\bar{E}_a = 100$, $Da = 4$, $\Gamma_w = 5$, $\Gamma_w = 10$, $\Gamma_\Omega = 1.2$ and $\theta_w = 0.05$.

lización, el comportamiento de los procesos de desnaturalización del tejido son altamente no lineales con respecto a la temperatura. Por lo tanto, la solución asintótica diverge y no nos permite evaluar los procesos con exactitud. Derivado de lo anterior, el siguiente análisis numérico muestra una evaluación detallada de los procesos térmicos y de desna-

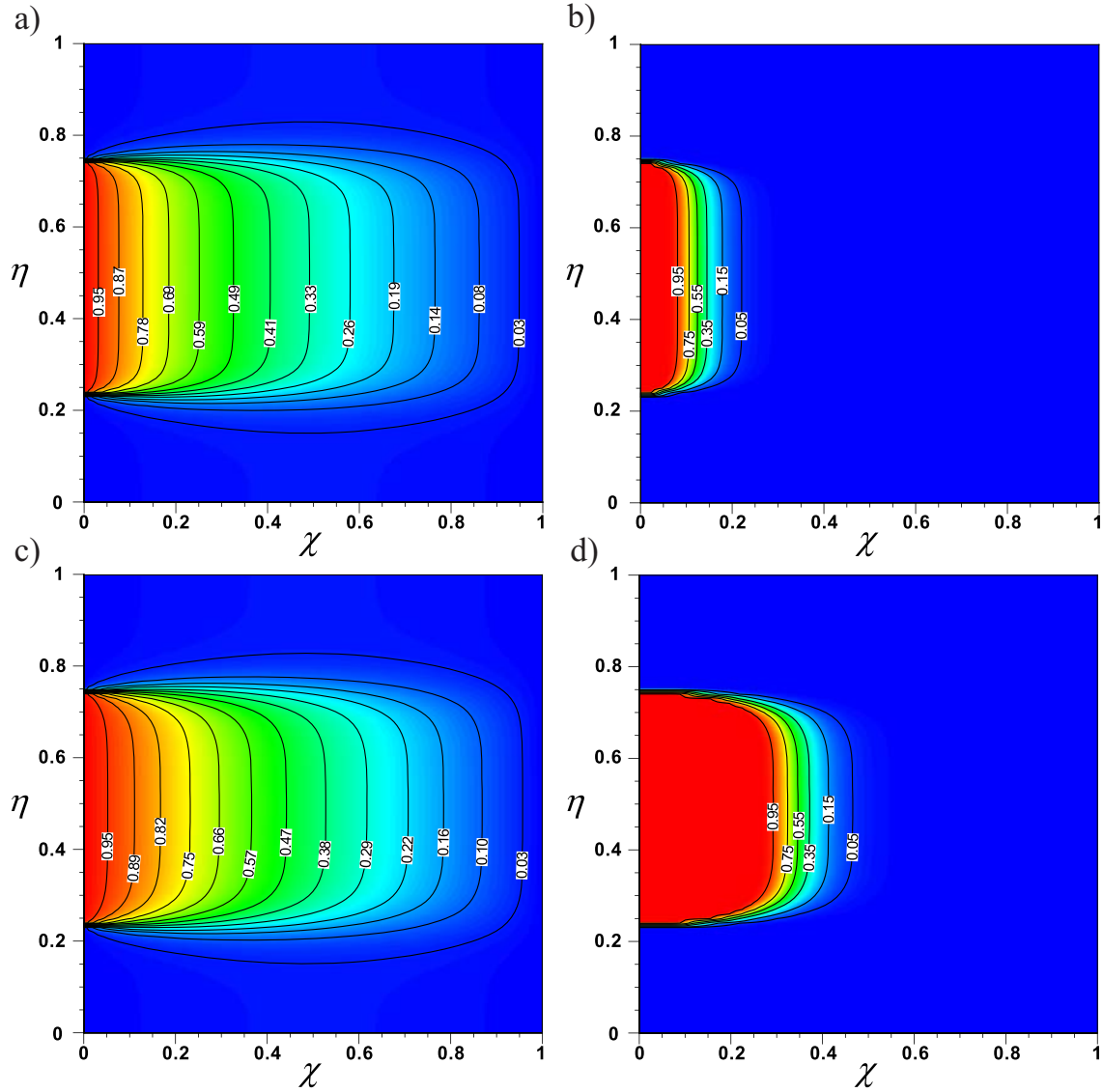


Fig. 4.5: a) y c) muestran la distribución de la temperatura adimensional, θ , para $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. b) y d) ilustran la rapidez de desnaturalización correspondiente, Deg , para los tiempos adimensionales $\tau = 8$ y $\tau = 410$, respectivamente. Los valores de los parámetros adimensionales usados para obtener estas gráficas son: $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, $Pe_b = 5.0$, $\varepsilon_k = 0.2$, $\bar{E}_a = 100$, $Da = 4$, $\Gamma_w = 5$, $\Gamma_w = 10$, $\Gamma_\Omega = 1.2$ and $\theta_w = 0.05$.

turalización de los tejidos, realizada fuera de los límites marcados en la Sección 2.3, con lo cual se complementa con los resultados asintóticos ya obtenidos.

En las Figs. 4.4 y 4.5, se ilustran la temperatura adimensional, θ , y la rapidez de

desnaturalización del tejido, Deg , evaluados en dos tiempos adimensionales de la terapia térmica, $\tau = 8$ y $\tau = 410$ (tiempos inicial y largo del procedimiento), en el plano (χ, η) y en la coordenada $\xi = 0.5$. En este caso, las simulaciones numéricas se llevaron a cabo siguiendo la representación esquemática de la Fig. 2.1, donde la terapia térmica se infiere sobre una región en específico de la superficie del tejido, de $\eta = 0.24$ a $\eta = 0.75$ y de $\xi = 0.24$ a $\xi = 0.75$, toda la parte restante de la superficie se protege para prevenir daños. En el caso de la Fig. 4.4 se tiene una relación geométrica de $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$, lo cual indica que la energía que se difunde de forma transversal es del mismo orden que la que fluye en la coordenada axial. Por otro lado, en la Fig. 4.5 los parámetros asociados a la relación geométrica son $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$. En este caso, el flujo de energía es aproximadamente uni-direccional y la difusión de energía de forma transversal se puede despreciar [86]. Comparando los resultados que se ilustran en ambas figuras, podemos determinar que la región desnaturalizada es mucho mayor para valores pequeños de los parámetros β_1 y β_2 , debido a la pobre capacidad de remover energía por parte de las regiones vecinas de la zona del tejido sometida a terapia térmica. Además, para valores pequeños de los parámetros β_1 y β_2 , el campo de temperatura y el frente de desnaturalización del tejido son uniformes a lo largo de las coordenadas η y ξ , lo cual valida la simplificación del modelo uni-dimensional [86].

Cuantitativamente, para tiempos iniciales de la interacción de los procesos térmico y de degradación del tejido, $\tau = 8$, ambos casos $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$ y $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, no muestran grandes diferencias en la extensión de la región desnaturalizada debido al procedimiento térmico (ver Figs. 4.4b y 4.5b); sólo se percibe la diferencia en la forma del frente de desnaturalización. Por el contrario, para un tiempo largo de la terapia, $\tau = 410$, la diferencia en la extensión del tejido desnaturalizado es muy apreciable, siendo ésta de aproximadamente un 100% como se observa en las Figs. 4.4d y 4.5d. Por lo tanto, se puede concluir que para el caso en que *el largo, ancho y espesor del tejido a tratar son del mismo orden, $L \sim H \sim h$, la transferencia de energía a través de las coordenadas transversales es muy representativa para el análisis y no puede ser omitida.*

Dentro de los resultados presentados en las Figs. 4.4 y 4.5, los que hacen referencia a la coordenada ξ no se muestran ya que reflejan el mismo comportamiento que los resultados de la coordenada η .

Complementariamente a las figuras anteriores, las Figs. 4.6a y 4.6b ilustran en forma adimensional la extensión de la región desnaturalizadas del tejido donde $Deg \approx 1$, para

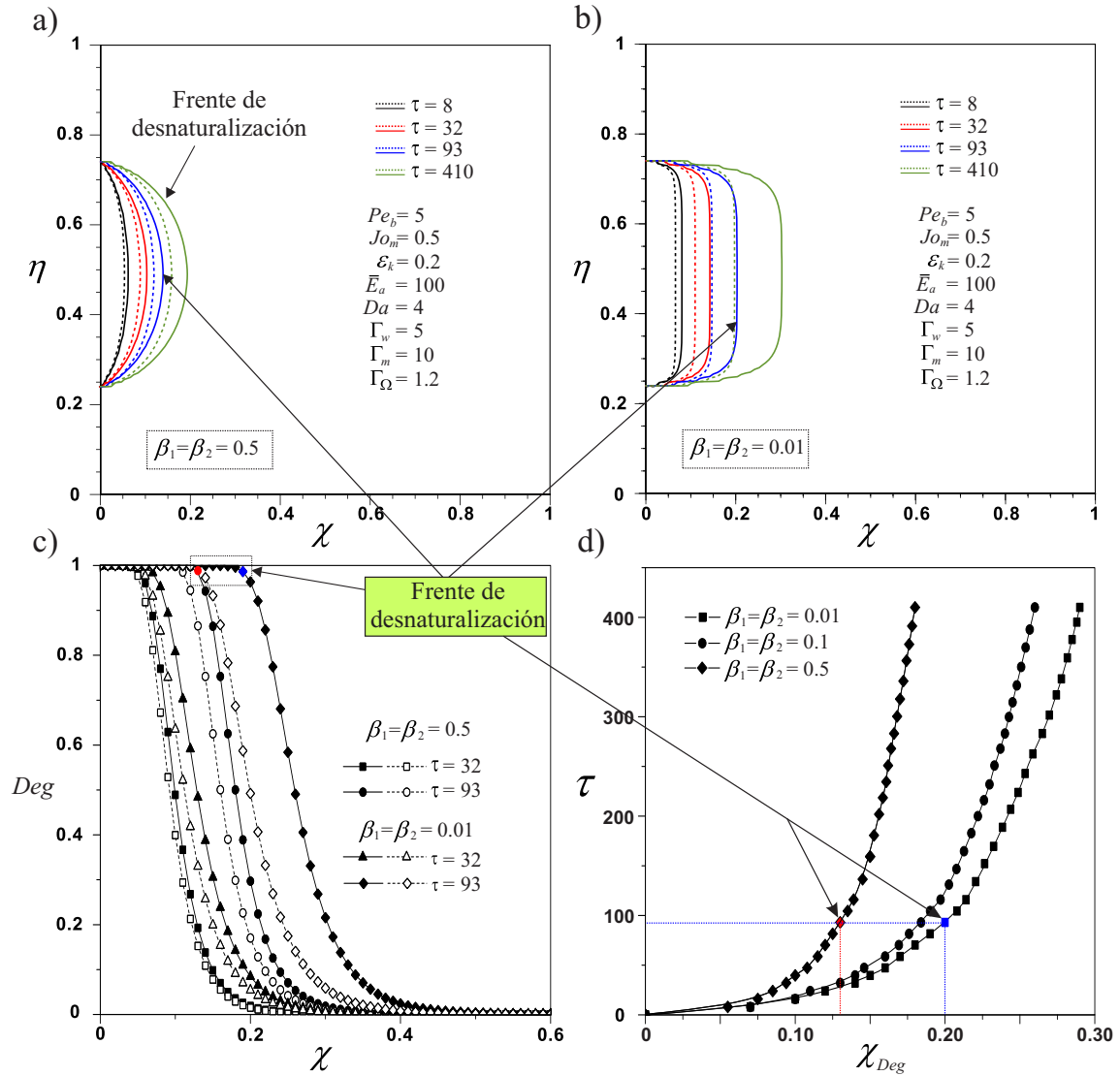


Fig. 4.6: a) y b) muestran las regiones de desnaturalización, donde las respuestas biológicas han colapsado completamente, para $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$ y $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, respectivamente. c) ilustra la rapidez de desnaturalización, Deg , como una función de la coordenada adimensional χ , para diferentes valores de tiempo adimensional, τ , y diferentes valores de β_1 y β_2 . Los símbolos sólidos y las líneas continuas son los resultados obtenidos considerando simultáneamente la dependencia de las propiedades con la temperatura y la respuesta dinámica de la perfusión de la sangre. Por otro lado, los símbolos huecos y las líneas punteadas corresponden a los resultados del modelo desacoplado es decir, cuando las propiedades son constantes y sin cambios dinámicos.

valores de $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$ y $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, y valores arbitrarios del tiempo adimensional $\tau (=8,32,93,410)$. En estas figuras, las líneas representan los resultados obtenidos mediante la implementación de los modelos dinámicos propuestos dado por las Ecs. (2.9) y (2.10), y las líneas punteadas definen los resultados que se obtienen por medio de los modelos desacoplados [35]. Analizando los resultados de las ilustraciones, se puede observar que la región desnaturalizada del tejido se incrementa cuando los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre se incluyen en el análisis, como se reportó previamente [6,80,81].

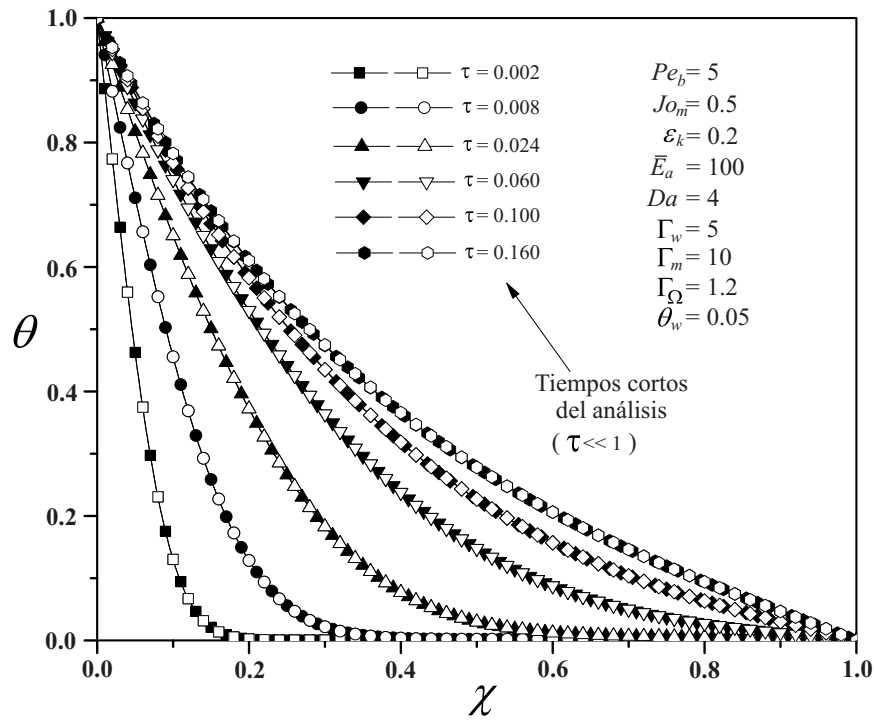


Fig. 4.7: Temperatura adimensional del tejido, θ , como una función de la coordenada adimensional χ , evaluada para tiempos adimensionales cortos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

Por otro lado, los cambios en las dimensiones de la región desnaturalizada también dependen directamente de los valores de los parámetros β_1 y β_2 , como se aprecia en las Figs. 4.4b, 4.4d, 4.5b y 4.5d. Adicionalmente, las modificaciones de las dimensiones de la región desnaturalizada también dependen del tiempo en el que se infiere la terapia térmica. Por ejemplo, en la coordenada $\eta = 0.5$ y para el caso de un tiempo adimensional $\tau = 93$, con una relación geométrica de $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$ el frente de desnaturalización, χ_{Deg} , se localiza en $\chi = 0.13$; por el contrario, cuando la relación geométrica es de $\beta_1 = \beta_2 = 0.01$, el

frente de desnaturalización se incrementa hasta $\chi = 0.20$, lo que implica un incremento en la profundidad de la afectación de 0.07 (ver Figs. 4.6c y 4.6d). Por otro lado, para el caso de un tiempo adimensional $\tau = 410$ y sin modificar las demás condiciones, se tienen frentes de desnaturalización de $\chi_{Deg} = 0.19$ y $\chi_{Deg} = 0.31$, respectivamente, lo cual indica un aumento mayor que la anterior comparación.

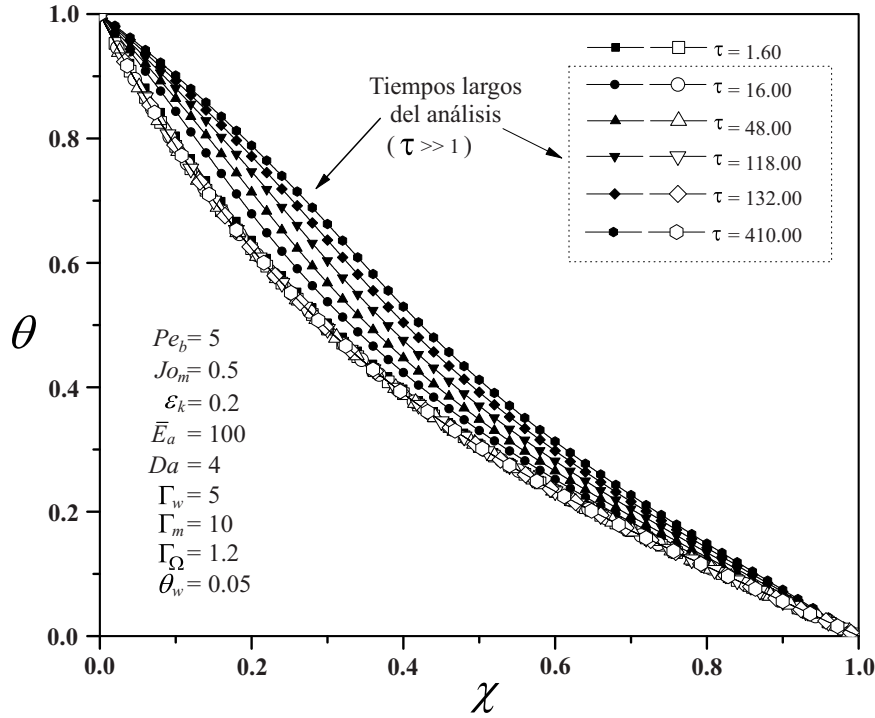


Fig. 4.8: Temperatura adimensional del tejido, θ , como una función de la coordenada adimensional χ , evaluada para tiempos adimensionales largos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

Con el objetivo de realizar un análisis detallado de las afectaciones dinámicas que sufren los campos de temperatura y los procesos de desnaturalización del tejido, esto como consecuencia de la inclusión de los acoplamientos en los modelos propuestos, en las Figs. 4.7-4.12 se presenta una comparación entre los resultados obtenidos a través de los modelos con y sin la inclusión de los cambios dinámicos de la perfusión de la sangre. Estas figuras corresponden al caso donde la solución asintótica diverge por cuestiones inherentes al método. Además, los símbolos sólidos representan a los resultados provenientes del modelo dinámico, mientras que los símbolos huecos definen los resultados obtenidos del modelo desacoplado.

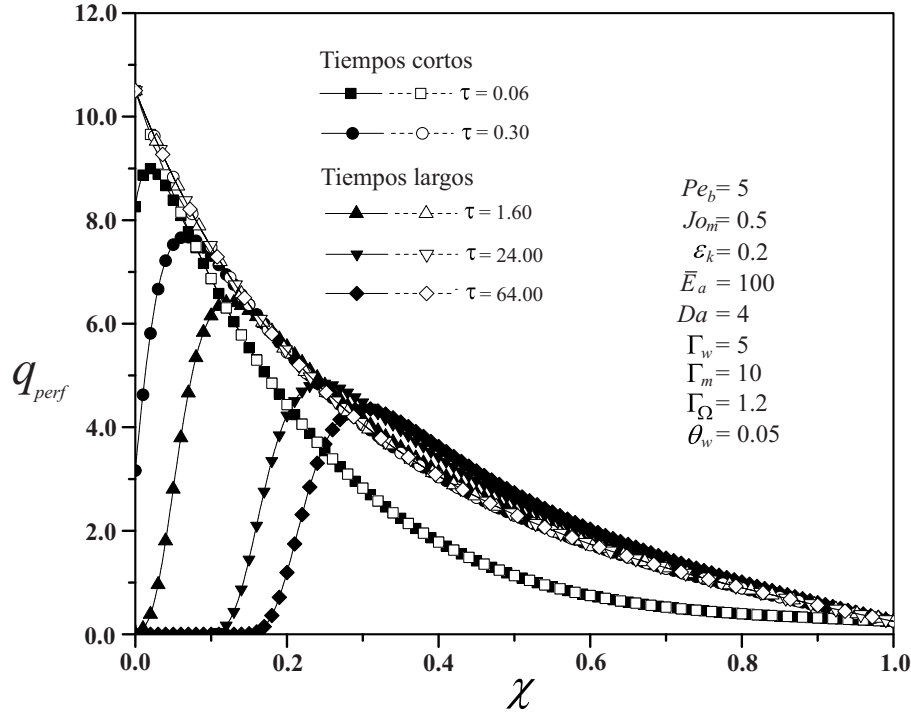


Fig. 4.9: Energía adimensional de la perfusión de la sangre, q_{perf} , como una función de la coordenada adimensional, χ , evaluada en diferentes tiempos del proceso. Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

La Fig. 4.7 ilustra la temperatura adimensional del tejido, θ , como una función de la coordenada adimensional, χ , para varios tiempos iniciales del procedimiento térmico. Como puede observarse, para tiempos cortos de la interacción de los fenómenos, ambos modelos tienen un buen ajuste; esto se debe a que aún no existe daño térmico del tejido, y por lo tanto, las respuestas biológicas del tejido no se han visto afectadas. Por otro lado, para tiempos largos del procedimiento térmico, el campo de temperatura es sustancialmente modificado por los procesos de desnaturalización del tejido (ver Fig. 4.8). En esta ilustración, los resultados muestran diferencias importantes entre ambos modelos; para el caso del modelo desacoplado, el campo de temperatura alcanza el estado estacionario rápidamente, logrando dicha condición en un tiempo adimensional de $\tau = 1.6$. Por el contrario, para el caso del modelo dinámico, el campo de temperatura sufre modificaciones durante el tiempo en que los procesos de desnaturalización del tejido se están llevando a cabo. Cuantitativamente, para los valores de los parámetros mostrados en las Figs. 4.7 y 4.8, y para $\tau = 410$, la mayor diferencia entre las temperaturas calculadas por ambos

modelos es de alrededor del 20%.

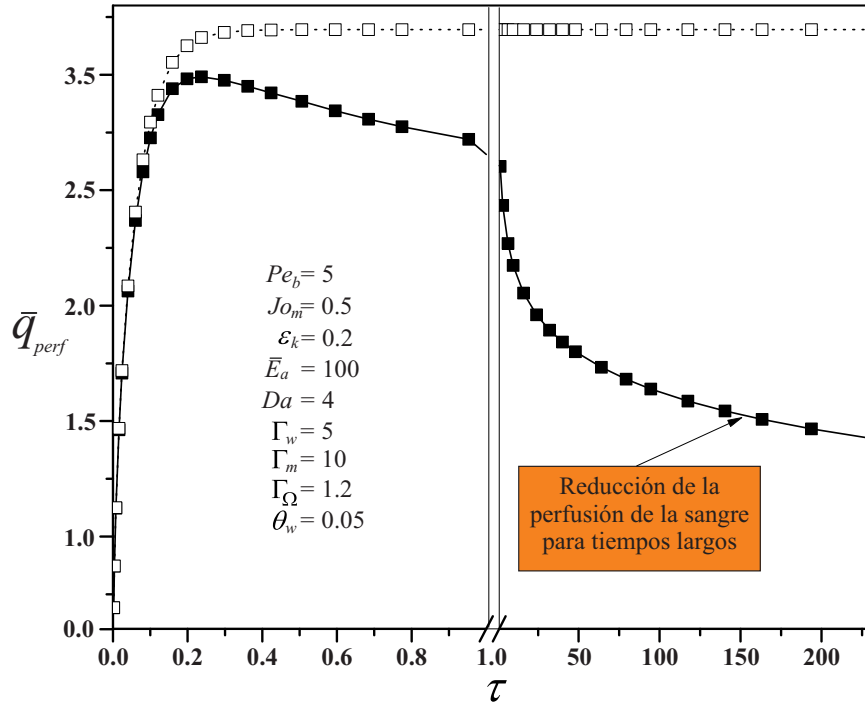


Fig. 4.10: Energía acumulada adimensional de la perfusión de la sangre, \bar{q}_{perf} , como una función del tiempo adimensional τ . Los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

Las variaciones de los campos de temperatura que se mencionan, son causadas por la degradación de la perfusión de la sangre, lo que se puede observar en la Fig. 4.9. Aquí, se ilustra la contribución de la perfusión de la sangre en el balance de energía, $q_{perf} = Pe_b(1 + \varepsilon_k \Gamma_w \theta) \exp(-\Omega)(\theta_w - \theta)$, como una función de la coordenada adimensional χ . Los resultados en esta figura muestran que para tiempos cortos, la degradación de la perfusión de la sangre es muy pequeña, y se limita a una región cercana a la superficie del tejido, de $\chi = 0$ a $\chi = 0.05$. En contraste, tomando en consideración los tiempos largos del procedimiento térmico, por ejemplo $\tau = 64$, el sistema de regulación de temperatura del tejido se reduce alrededor del 50% (ver Fig. 4.10), y la región desnaturalizada se encuentra desde $\chi = 0$ a $\chi = 0.3$. Para evaluar el sistema de regulación de la temperatura se utiliza la Ec. (4.1) de la sección 4.1.

La Fig. 4.10 ilustra la contribución acumulada de la perfusión de la sangre, \bar{q}_{perf} , como una función del tiempo adimensional τ . La comparación entre ambos modelos muestra un

buen ajuste para valores de $\tau \leq 0.1$. Por el contrario, para tiempos largos de la terapia térmica, las diferencias son muy relevantes, lo que se aprecia claramente cuando el valor del tiempo adimensional es $\tau = 150$. En estas circunstancias, el sistema de regulación de la temperatura del tejido ya se ha reducido cerca del 65 % del valor calculado por el modelo desacoplado.

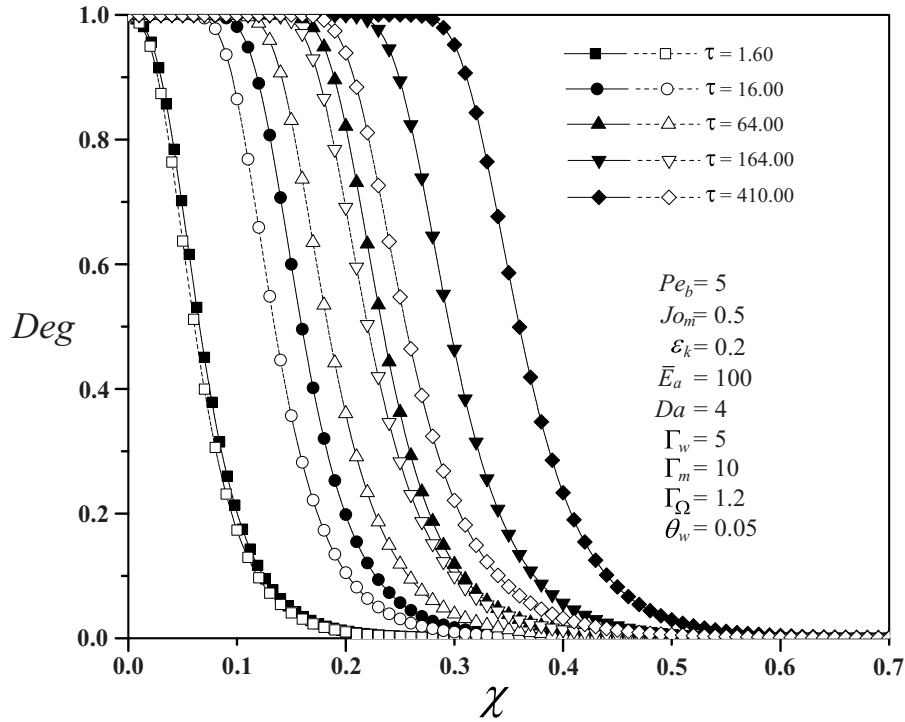


Fig. 4.11: Rapidez de desnaturalización del tejido, Deg , como una función de la coordenada adimensional χ , donde los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

Por otro lado, la rapidez de desnaturalización del tejido, $Deg = 1 - \exp(-\Omega)$, como una función de la coordenada adimensional χ , y para varios valores del tiempo adimensional se encuentra graficada en la Fig. 4.11. En esta figura, las curvas que representan los resultados obtenidos mediante el modelo dinámico (símbolos sólidos), ilustran cómo las afectaciones dinámicas de la perfusión de la sangre aceleran los procesos de desnaturalización del tejido. Evidentemente, para tiempos cortos del procedimiento térmico ($\tau \leq 1.60$), los resultados que se obtienen de ambos modelos son prácticamente los mismos. Por otro lado, para valores de $\tau > 1.60$, la desnaturalización del tejido se incrementa significativamente con el paso del tiempo, como consecuencia del colapso de las respuestas biológicas

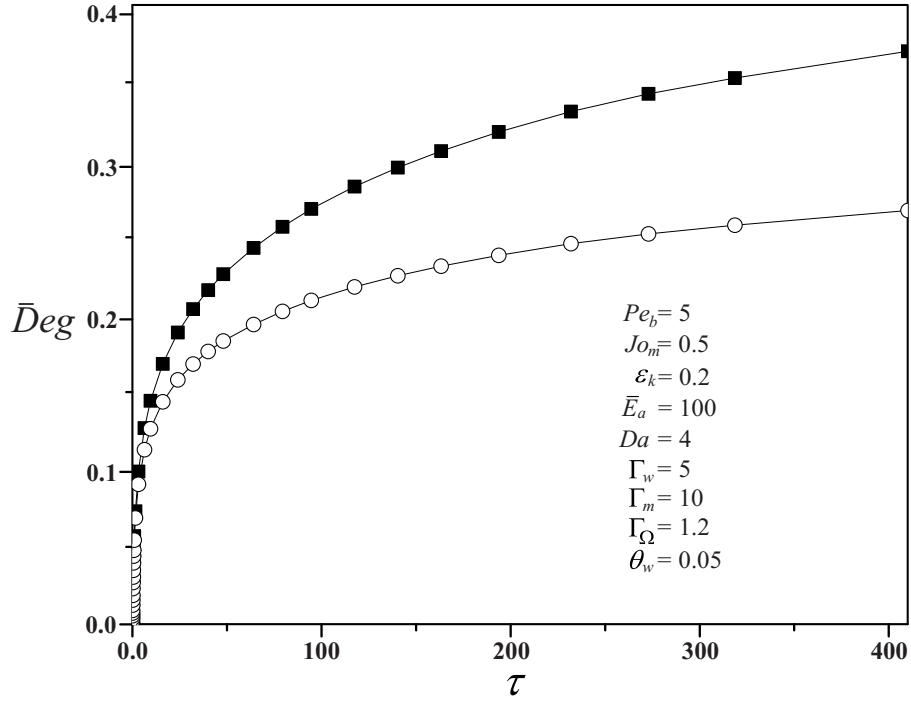


Fig. 4.12: Rapidez de desnaturalización acumulada del tejido, \bar{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , donde los símbolos sólidos y huecos corresponden a las soluciones con y sin respuesta dinámica de la perfusión de la sangre, respectivamente.

del tejido. Por ejemplo, para un instante del tiempo adimensional $\tau = 64$, el modelo dinámico indica que la zona donde ocurre la desnaturalización del tejido es de $\chi = 0$ a $\chi \approx 0.45$; mientras que los resultados obtenidos mediante el modelo desacoplado muestran que la región desnaturalizada va de $\chi = 0$ a $\chi \approx 0.4$.

Para cuantificar con exactitud las diferencias existentes entre los resultados del modelo propuesto y el modelo desacoplado, se requiere determinar el daño global inferido al tejido. La Fig. 4.12 ilustra la desnaturalización acumulada, \bar{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para valores de los parámetros fuera del límite asintótico, $\varepsilon_k = 0.2$, $\bar{E}_a = 100$ y $Da = 4$. Los resultados indican incrementos mayores de degradación del tejido, en comparación con los obtenidos bajo los límites de la Sección 2.3. Además, estos resultados reflejan el mismo comportamiento que los obtenidos mediante la solución asintótica, y los que se encuentran presentados en trabajos previos [6,80,81]. Por lo tanto, se puede concluir que *aunado a la incorporación de la dependencia de las propiedades con la temperatura, la no inclusión de los cambios dinámicos de la perfusión*

sanguínea, subestima el daño que se le infiere al tejido.

4.3. Longitud del frente de desnaturalización

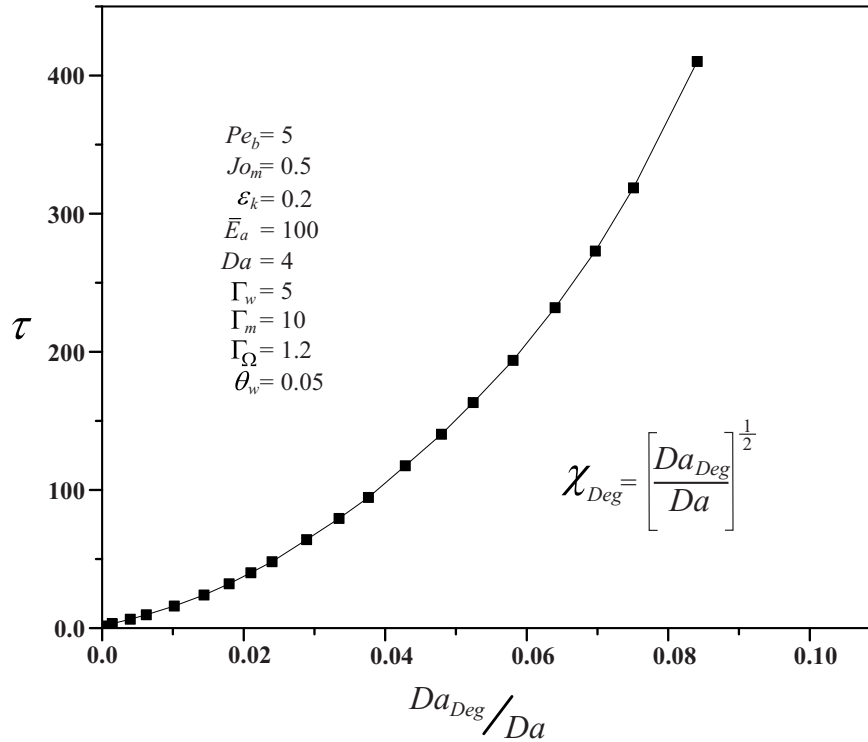


Fig. 4.13: Correlación adimensional del valor crítico del número de Damköhler asociado a la longitud del frente de desnaturalización L_{Deg} , con el número de Damköhler definido en términos del espesor del tejido h , para diferentes periodos del tiempo adimensional τ .

Uno de los principales objetivos de esta tesis es determinar la longitud del frente de desnaturalización del tejido. Dicho parámetro se encuentra definido en forma adimensional como χ_{Deg} , y no es posible determinarlo mediante la formulación directa de ecuaciones de gobierno, ya sea el modelo 3D ó el modelo uni-dimensional. Por lo tanto, en esta investigación se propuso una formulación matemática de las ecuaciones como un problema de valor característico, el cual gobierna los procesos térmicos en estudio. Como se explicó en la Sección 2.4, la longitud del frente de desnaturalización desconocida, L_{Deg} , tiene una relación directa con el valor crítico del número de Damköhler.

En la Fig. 4.13 se presenta la solución del problema de valor característico, donde la

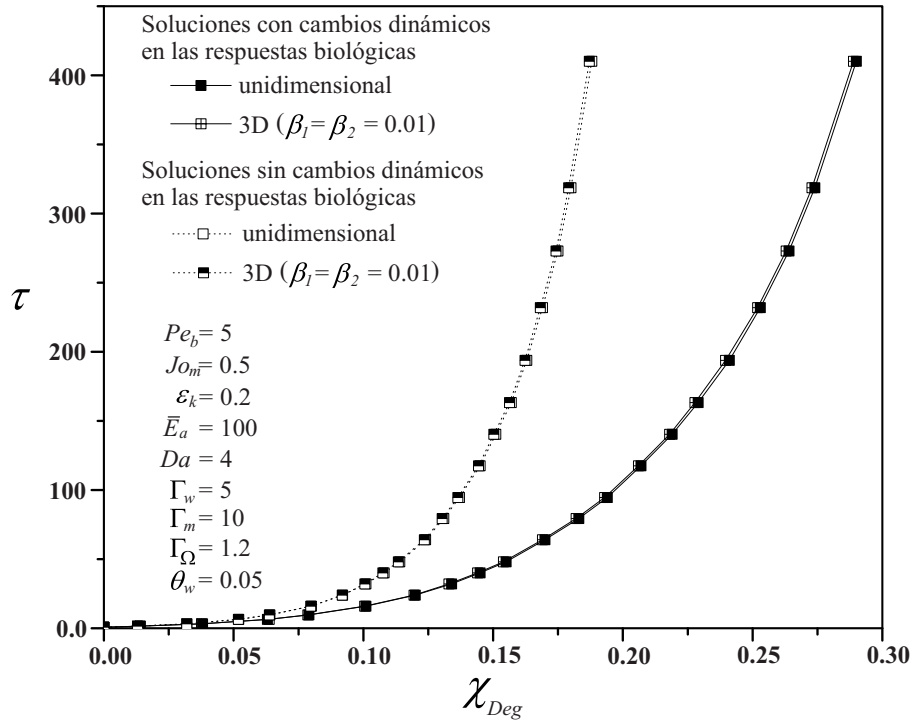


Fig. 4.14: Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ .

correlación entre el valor crítico del número de Damköhler asociado con la longitud del frente de desnaturalización, L_{Deg} , y el número de Damköhler referido al espesor del tejido, h , se determina para diferentes valores del tiempo adimensional, τ . En este caso, para un valor del tiempo adimensional $\tau = 0$, la correlación adimensional es igual a cero, lo cual significa que la longitud del frente de desnaturalización es igual a cero ($L_{Deg} = 0$). Por otro lado, si la correlación es $Da_{Deg}/Da \approx 1$, la longitud de la región desnaturalizada es $L_{Deg} \approx h$. Tomando en consideración la relación $\chi_{Deg} = (Da_{Deg}/Da)^{1/2}$ que se presenta en la figura, la cual se desprende de la formulación propuesta en este trabajo, es posible definir la longitud del frente de desnaturalización del tejido con una mayor precisión, en comparación con la interpretación gráfica de los resultados.

En relación con lo señalado previamente, la Fig. 4.14 ilustra la longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , para diferentes valores del tiempo adimensional τ . En esta figura, se comparan los resultados numéricos 3D (en el límite de $\beta_1 \sim \beta_2 \ll 1$) y los resultados obtenidos por medio de la formulación de valor característico. Se puede observar un buen ajuste entre los resultados que se obtienen de forma gráfica

mediante la formulación matemática del modelo 3D y los resultados de la formulación de valor característico. Por otro lado, al comparar los resultados que se obtienen del modelo dinámico y desacoplado, se puede ver claramente que *existe una gran diferencia en la progresión del frente de desnaturalización del tejido en el tiempo*; las diferencias entre ambos modelos son enormes en magnitud, y éstas pueden llegar a estar por encima del 60 % para los parámetros usados y el tiempo de terapia evaluado.

4.4. Estudio paramétrico adimensional

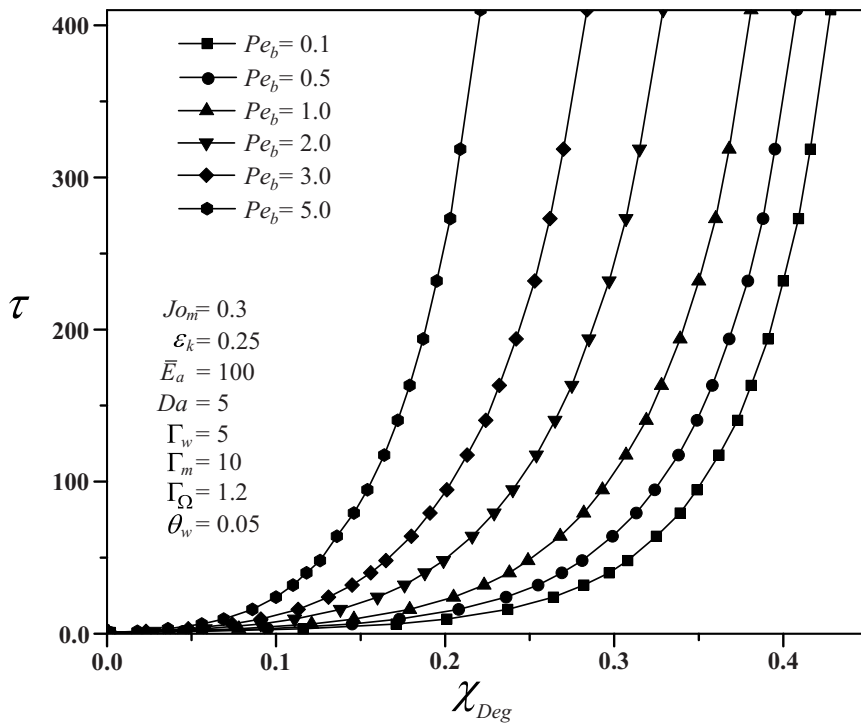


Fig. 4.15: Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del número de Péclet.

Los resultados de los campos de temperatura y de los procesos de desnaturalización estudiados en este trabajo, dependen en gran medida de los valores de los parámetros adimensionales involucrados en el análisis, que a su vez se derivan de los valores que se tienen de los parámetros físicos que intervienen en la terapia térmica. Debido a que el rango de valores que pueden presentar los parámetros adimensionales es muy amplio, se realizó una evaluación paramétrica para identificar los más representativos para el estudio.

Después de analizar los resultados que se desprenden del estudio paramétrico, se determinó que el frente de daño del tejido se modifica sensiblemente como consecuencia de los niveles de perfusión de la sangre, la resistencia biológica del tejido al ataque térmico, y la potencia de la fuente de energía. A continuación se muestra un resumen del estudio llevado a cabo. Las Figs. 4.15-4.18 ilustran la longitud del frente de desnaturalización del tejido para diferentes valores de los parámetros mas representativos en el presente estudio.

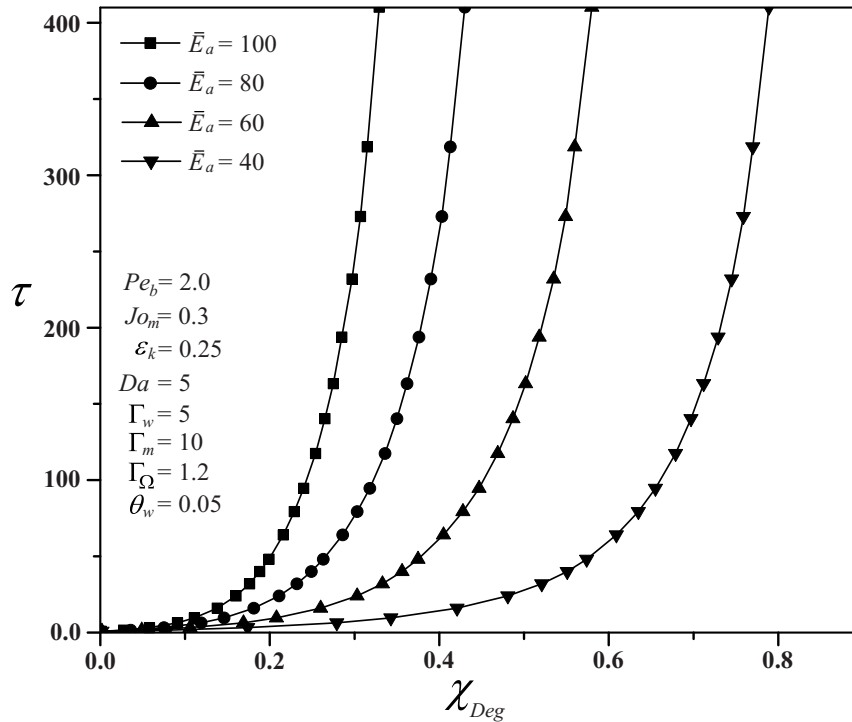


Fig. 4.16: Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del parámetro adimensional asociado con la resistencia biológica del tejido al ataque térmico \bar{E}_a .

La Fig. 4.15 muestra la longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional, τ , para diferentes valores del número de Péclet. Este parámetro adimensional cuantifica el nivel de perfusión de la sangre existente en el tejido. En esta figura, se puede observar que los tejidos con un alto nivel de perfusión sanguínea, $Pe_b = 5.0$, que representa el sistema de regulación térmica de los tumores cancerígenos, los cuales cuentan con un flujo de perfusión del orden de $W_{b,0} \sim 1 \times 10^{-3} \text{cm}^3/\text{cm}^3\text{s}$ [94], la zona desnaturalizada se reduce significativamente. Por el contrario, para tejidos con una perfusión sanguínea limitada, lo cual se precisa si se

compara la perfusión de tejidos sanos y cancerígenos, donde el flujo de perfusión de la sangre de un tejido sano oscila en valores de $W_{b,0} \sim 1 \times 10^{-5} \text{cm}^3/\text{cm}^3\text{s}$ [94], el avance del frente de desnaturalización se incrementa considerablemente. Ejemplo de esto, comparando dos tejidos con diferentes flujo de perfusión sanguínea, $Pe_b = 5.0$ y $Pe_b = 0.1$, y además tomando como referencia un tiempo de la terapia térmica de $\tau = 410$, el frente de desnaturalización del tejido con una baja perfusión sanguínea es 100% mayor que el que se obtiene para un tejido con alta perfusión de la sangre.

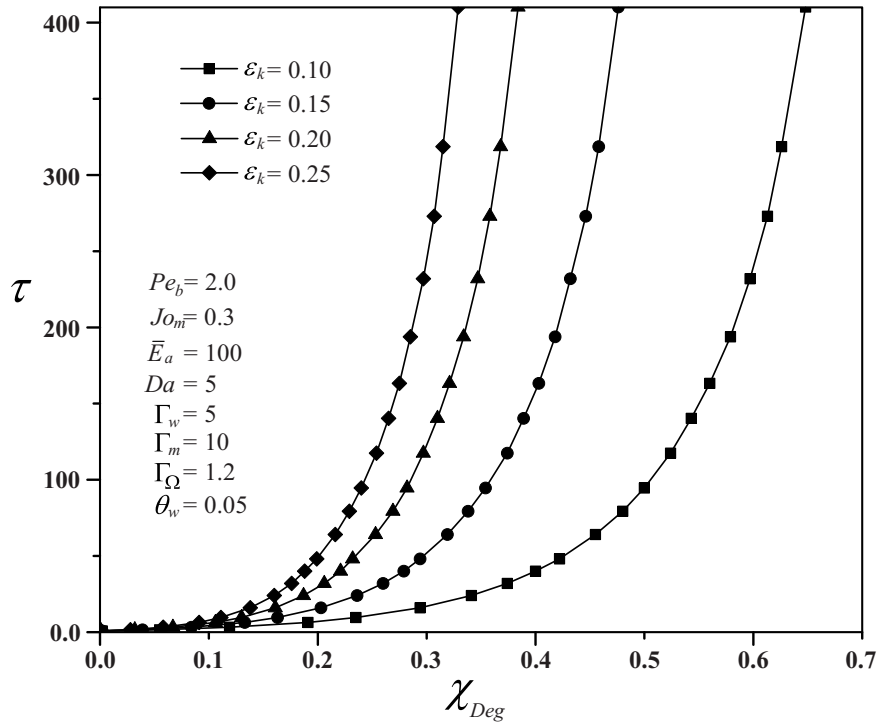


Fig. 4.17: Longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional τ , para diferentes valores del parámetro adimensional asociado con la potencia de la fuente de energía, ϵ_k .

En la misma dirección, la Fig. 4.16 ilustra la longitud adimensional del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , para el mismo intervalo de tiempo adimensional (de $\tau = 0$ a $\tau = 410$), y para diferentes valores del parámetro adimensional asociado a la resistencia biológica del tejido a ataques térmicos, \bar{E}_a . Los resultados en esta figura indican que para valores grandes del parámetro, $\bar{E}_a = 100$, la longitud adimensional del frente de desnaturalización se reduce en comparación con el caso de alta susceptibilidad a la desnaturalización por efectos térmicos ($\bar{E}_a = 40$).

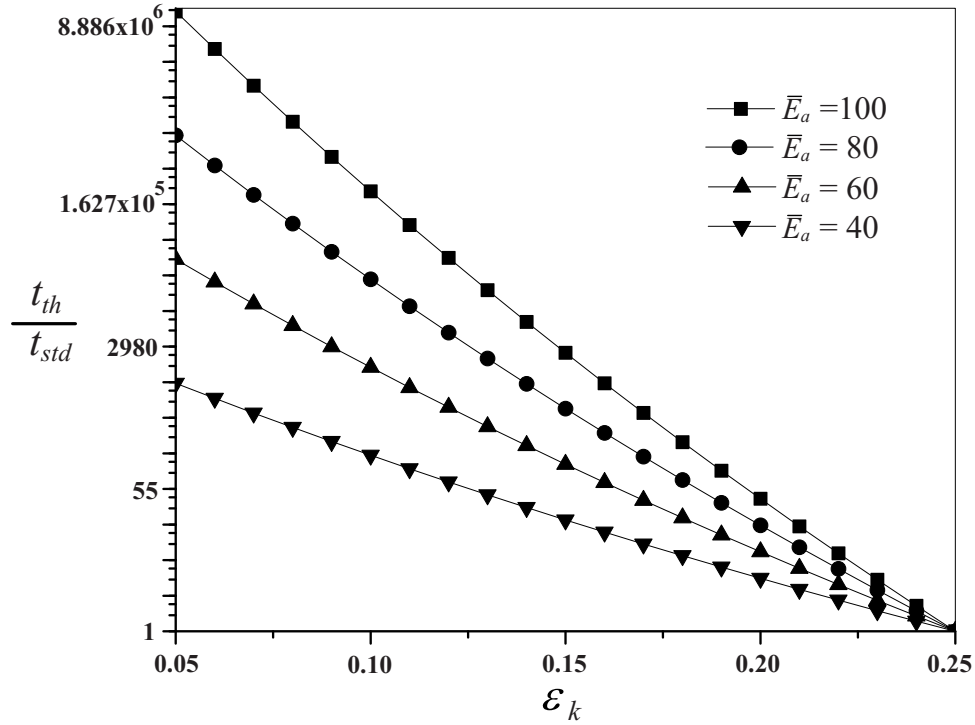


Fig. 4.18: Relación entre el tiempo característico evaluado para diferentes valores del parámetro ε_k , y el tiempo característico evaluado a un valor estándar $\varepsilon_k = 0.25$, para diferentes valores del parámetro adimensional \bar{E}_a .

Finalmente, las Figs. 4.17 y 4.18 presentan la influencia de la fuente de energía sobre los procesos de desnaturalización del tejido. En la Fig. 4.17, se representa la longitud del frente de desnaturalización, χ_{Deg} , como una función del tiempo adimensional, τ , para diferentes valores del parámetro adimensional, ε_k . Por otro lado, la Fig. 4.18 presenta la relación entre el tiempo característico evaluado para diferentes valores del parámetro ε_k , y el tiempo característico evaluado a un valor estándar de $\varepsilon_k = 0.25$. Ambas ilustraciones se requieren para comprender los resultados que se presentan a continuación.

La Fig. 4.17 muestra que para incrementos del valor del parámetro adimensional asociado a la fuente de energía, ε_k , el frente de desnaturalización del tejido decrece, lo que intuitivamente parece contradictorio a lo que se reporta en la literatura especializada [49,50,80]. Por el contrario, esto no ocurre así y se debe al procedimiento de normalización de los tiempos térmico difusivo característico y de desnaturalización. De la Fig. 4.17

se puede observar que todas las evaluaciones se realizaron para el mismo valor del número de Damköhler, donde dicho parámetro está definido como $Da = t_{th}/t_{Deg}$. Por lo tanto, al expresar el tiempo térmico difusivo característico en términos del número de Damköhler y de tiempo de desnaturalización se tiene que $t_{th} = Da [1/A \exp(-\bar{E}_a/(\Gamma_\Omega \varepsilon_k + 1))]$. De la expresión anterior, se puede concluir que para obtener el mismo valor del número de Damköhler, el tiempo característico del estudio debe cambiar en función del valor del parámetro ε_k , lo cual puede observarse en la Fig. 4.18. En esta figura, t_{std} es el tiempo característico evaluado con el valor específico de $\varepsilon_k = 0.25$, y corresponde a tener una fuente de calentamiento a una temperatura de $T_f \approx 90^\circ\text{C}$. Aquí, podemos determinar que los tiempos característicos se incrementa de forma exponencial para procedimientos con la aplicación de una fuente térmica de baja intensidad ($\varepsilon_k \ll 1$), como se ha reportado previamente [49,50,80].

Conclusiones

En esta tesis se realizó un estudio asintótico y numérico de la respuesta térmica y de los procesos de desnaturalización en tejidos biológicos, que se encuentran sometidos a terapias con calentamiento superficial constante. En la formulación llevada a cabo se incluyó la dependencia de las propiedades con la temperatura, y los cambios dinámicos de las respuestas biológicas del tejido. A través del análisis, se verificó que la perfusión sanguínea es de gran importancia, misma que se debe considerar en el modelado matemático de este tipo de procesos. Además, se demostró que el colapso de la perfusión de la sangre durante los procesos afecta de forma considerable la extensión de la región desnaturalizada del tejido, incrementando el frente de desnaturalización del tejido conforme la terapia avanza en el tiempo. Adicionalmente, el estudio paramétrico realizado revela otros aspectos importantes a considerar para este tipo de procedimiento térmico, de acuerdo al valor de la temperatura de la fuente y la resistencia biológica del tejido al ataque térmico, la extensión del tejido afectado puede o no verse modificada de manera considerable.

Propuesta de trabajos futuros.

Como se describió en el Capítulo 1 de esta tesis, donde se muestra un amplio panorama de la literatura técnica referente al tema de estudio, la posibilidad de emprender mayores avances relacionado con la propuesta de investigación es muy variada. Los siguientes puntos enmarcan los diferentes aspectos que se pueden estudiar para enriquecer la literatura ya existente.

- Incorporar a los modelos propuestos otras formas de inferir las terapias térmicas como son láser, radio-frecuencia, ultrasonido, partículas magnéticas, etc.
- Analizar mediante modelos dinámicos, el comportamiento del tejido sometido a calentamiento con fuentes térmicas que cambian en el tiempo.

- Estudiar procedimientos donde se presente la evaporización ó el desprendimiento del tejido por efectos térmicos.
- Incluir en los modelos propuestos los efectos de relajación que se presentan cuando el calentamiento es súbito y cuando el tejido no es homogéneo.
- Desarrollar la versión del modelado dinámico para la condición en que no existe equilibrio térmico entre el fluido (sangre) y el tejido (matriz porosa).
- Estudiar el comportamiento de los procesos transferencia de energía y de desnaturalización en tejidos compuestos por varios partes con diferentes características (implementación de modelos dinámicos en sistemas conjugados).

Bibliografía

- [1] Koushik Das and Subhash C. Mishra. Estimation of tumor characteristics in a breast tissue with known skin surface temperature. *Journal of Thermal Biology*, 38:311–317, 2013.
- [2] Koushik Das, Rupesh Singh, and Subhash C. Mishra. Numerical analysis for determination of the presence of a tumor and estimation of its size and location in a tissue. *Journal of Thermal Biology*, 38:32–40, 2013.
- [3] Zhong-Shan Deng and Jing Liu. Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics. *Computers in Biology and Medicine*, 34:495–521, 2004.
- [4] Shong-Leih Lee and Yung-Hsiang Lu. Modeling of bioheat equation for skin and a preliminary study on a noninvasive diagnostic method for skin burn wounds. *Burns*, 40:930–939, 2014.
- [5] Praveen Kumar Gupta, Jitendra Singh, and K.N.Rai. Numerical simulation for heat transfer in tissues during thermal therapy. *Journal of Thermal Biology*, 35:295–301, 2010.
- [6] N. Ma, X. Gao, and X. X. Zhang. Two-layer simulation model of laser-induced interstitial thermo-therapy. *Lasers in Medical Science*, 18:184–189, 2004.
- [7] Praveen Kumar Gupta, Jitendra Singh, K.N. Rai, and S.K. Rai. Solution of the heat transfer problem in tissues during hyperthermia by finite difference-decomposition method. *Applied Mathematics and Computation*, 219:6882–6892, 2013.
- [8] L. A. Bezerra, M. M. Oliveira, T. L. Rolim, A. Conci, F. G. S. Santos, P. R. M. Lyra, and R. C. F. Lima. Estimation of breast tumor thermal properties using infrared images. *Signal Processing*, 93:2851–2863, 2013.

- [9] G. S. Muralidhar, A. C. Bovik, M. P. Sampat, and G. J. Whitman. Computer-aided diagnosis in breast magnetic resonance imaging. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78:280–290, 2011.
- [10] Constance D. Lehman, Constantine Gatsonis, Christiane K. Kuhl, R. Edward Hendrick, Etta D. Pisano, Sue Peacock, Lucy Hanna, Stanley F. Smazal, Daniel D. Maki, Thomas B. Julian, Elizabeth R. DePeri, David A. Bluemke, and Mitchell D. Schnall and. Mri evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 356:1295–1303, 2007.
- [11] Zhong-Shan Deng and Jing Liu. Blood perfusion-based model for characterizing the temperature fluctuation in living tissues. *Physica A*, 300:521–530, 2001.
- [12] Gang Zhao, Hai-Feng Zhang, Xiao-Jie Guo, Da-Wei Luo, and Da-Yong Gao. Effect of blood flow and metabolism on multidimensional heat transfer during cryosurgery. *Medical Engineering & Physics*, 29:205–215, 2007.
- [13] Rajan Dua and Suman Chakraborty. A novel modeling and simulation technique of photo-thermal interactions between lasers and living biological tissues undergoing multiple changes in phase. *Computers in Biology and Medicine*, 35:447–462, 2005.
- [14] Jianhua Zhou, J.K.Chen, and Yuwen Zhang. Dual-phase lag effects on thermal damage to biological tissues caused by laser irradiation. *Computers in Biology and Medicine*, 39:286–293, 2009.
- [15] Arunn Narasimhan and Sridhar Sadasivam. Non-fourier bio heat transfer modelling of thermal damage during retinal laser irradiation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 60:591–597, 2013.
- [16] Nathanaëlle Museux, Laetitia Perez, Laurent Autrique, and Diane Agay. Skin burns after laser exposure: Histological analysis and predictive simulation. *Burns*, 38:158–167, 2012.
- [17] Rimantas Barauskas, Antanas Gulbinas, Tomas Vanagas, and Giedrius Barauskas. Finite element modeling of cooled-tip probe radiofrequency ablation processes in liver tissue. *Computers in Biology and Medicine*, 38:694–708, 2008.
- [18] Andreas Karampatzakis, George Tsanidis Sven Kühn, Esra Neufeld, Theodoros Samaras, and Niels Kuster. Heating characteristics of antenna arrays used in microwave ablation: A theoretical parametric study. *Computers in Biology and Medicine*, 43:1321–1327, 2013.

- [19] Chao Jin, Zhizhu He, and Jing Liu. Mri-based finite element simulation on radiofrequency ablation of thyroid cancer. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113:529–538, 2014.
- [20] Phadungsak Rattanadecho and Pornthip Keangin. Numerical study of heat transfer and blood flow in two-layered porous liver tissue during microwave ablation process using single and double slot antenna. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 58:457–470, 2013.
- [21] Pornthip Keangin and Phadungsak Rattanadecho. Analysis of heat transport on local thermal non-equilibrium in porous liver during microwave ablation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 67:46–60, 2013.
- [22] Sitaramanjaneya Reddy Guntur and Min Joo Choi. Influence of temperature-dependent thermal parameters on temperature elevation of tissue exposed to high-intensity focused ultrasound: Numerical simulation. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 41:806–813, 2015.
- [23] Xiang Ji, Dehui Li, Guofeng Shen, Jingfeng Bai, and Yazhu Chen. A method of introducing cooling time between multiple sonications in focused ultrasound surgery. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 56:403–410, 2013.
- [24] Yufeng Zhou. Generation of uniform lesions in high intensity focused ultrasound ablation. *Ultrasonics*, 53:495–505, 2013.
- [25] Maxim A. Solovchuk, Tony W.H. Sheu, Win-Li Lin, Ihyuan Kuo, and Marc Thiriet. Simulation study on acoustic streaming and convective cooling in blood vessels during a high-intensity focused ultrasound thermal ablation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 55:1261–1270, 2012.
- [26] Maxim A. Solovchuk, Tony W.H. Sheu, Marc Thiriet, and Win-Li Lin. On a computational study for investigating acoustic streaming and heating during focused ultrasound ablation of liver tumor. *Applied Thermal Engineering*, 56:62–76, 2013.
- [27] Hao-Li Liu, Wen-Shiang Chen, Jhao-Syong Chen, Tzu-Ching Shih, Yung-Yaw Chen, and Win-Li Lin. Cavitation-enhanced ultrasound thermal therapy by combined low- and high-frequency ultrasound exposure. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 32:759–767, 2006.

- [28] Weizhong Dai, Haojie Wang, Pedro M. Jordan, Ronald E. Mickens, and Adrian Bejan. A mathematical model for skin burn injury induced by radiation heating. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51:5497–5510, 2008.
- [29] Haojie Wang, Weizhong Dai, and Adrian Bejan. Optimal temperature distribution in a 3d triple-layered skin structure embedded with artery and vein vasculature and induced by electromagnetic radiation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 50:1843–1854, 2007.
- [30] Chin-Tse Lin and Kuo-Chi Liu. Estimation for the heating effect of magnetic nanoparticles in perfused tissues. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 36:241–244, 2009.
- [31] Kuo-Chi Liu and Han-Taw Chen. Analysis for the dual-phase-lag bio-heat transfer during magnetic hyperthermia treatment. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 52:1185–1192, 2009.
- [32] Monrudee Liangruksa, Ranjan Ganguly, and Ishwar K.Puri. Parametric investigation of heating due to magnetic fluid hyperthermia in a tumor with blood perfusion. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323:708–716, 2011.
- [33] J. Rivas, M. Bañobre-López, Y.Piñeiro-Redondo, B.Rivas, and M.A.López-Quintela. Magnetic nanoparticles for application in cancer therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 324:3499–3502, 2012.
- [34] Joshua R. Monds and André G. McDonald. Determination of skin temperature distribution and heat flux during simulated fires using green's functions over finite-length scales. *Applied Thermal Engineering*, 50:593–603, 2013.
- [35] Junnosuke Okajima, Shigenao Maruyama, Hiroki Takeda, and Atsuki Komiya. Dimensionless solutions and general characteristics of bioheat transfer during thermal therapy. *Journal of Thermal Biology*, 34:377–384, 2009.
- [36] Kuo-Chi Liu. Thermal propagation analysis for living tissue with surface heating. *International Journal of Thermal Sciences*, 47:507–513, 2008.
- [37] Haw-Long Lee, Tien-Hsing Lai, Wen-Lih Chen, and Yu-Ching Yang. An inverse hyperbolic heat conduction problem in estimating surface heat flux of a living skin tissue. *Applied Mathematical Modelling*, 37:2630–2643, 2013.

- [38] Ping Yuan, Hsueh-Erh Liu, Chih-Wei Chen, and Hong-Sen Kou. Temperature response in biological tissue by alternating heating and cooling modalities with sinusoidal temperature oscillation on the skin. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 35:1091–1096, 2008.
- [39] Renato M. Cotta, Bianca P. Cotta, Carolina P. Naveira-Cotta, and Gerson Cotta-Pereira. Hybrid integral transforms analysis of the bioheat equation with variable properties. *International Journal of Thermal Sciences*, 49:1510–1516, 2010.
- [40] Benjamin L. Viglianti, Mark W. Dewhirst, John P. Abraham, John M. Gorman, and Eph M. Sparrow. Rationalization of thermal injury quantification methods: Application to skin burns. *Burns*, 40:896–902, 2014.
- [41] Changhwan Kim, Ik-Bu Sohn, Hoyong Park, Yong Joong Lee, and Ho Lee. Comparison of laser-assisted damage in soft tissue using bi-directional and forward-firing optical fiber. *Optics & Laser Technology*, 56:196–201, 2014.
- [42] Kui-Wen Guan, Yan-Qi Jiang, Chang-Sen Sun, and Hong Yu. A two-layer model of laser interaction with skin a photo thermal effect analysis. *Optics & Laser Technology*, 43:425–429, 2011.
- [43] P. Keangin, T. Wessapan, and P. Rattanadecho. Analysis of heat transfer in deformed liver cancer modeling treated using a microwave coaxial antenna. *Applied Thermal Engineering*, 31:3243–3254, 2011.
- [44] D. Yang, M. Converse, and D. Mahvi. Expanding the bioheat equation to include tissue internal water evaporation during heating. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 54:1382–1388, 2007.
- [45] Thomas L. Szabo. *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out*. ELSEVIER, 2014.
- [46] A. Chalkidou, K. Simeonidis, M. Angelakeris, T. Samaras, C. Martinez-Boubeta, Ll. Balcells, K. Papazisis, C. Dendrinou-Samara, and O.Kalogirou. In vitro application of fe/mgo nano particles as magnetically mediated hyperthermia agents for cancer treatment. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323:775–780, 2011.
- [47] Ali Akbar Golneshan and Mansour Lahonian. Diffusion of magnetic nanoparticles in a multi-site injection process within a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice boltzmann method. *Mechanical Research Communications*, 38:425–430, 2011.

- [48] S. Maruyama, H. Takeda, A. Komiya, T. Yambe, and N. Nakasato. Brain mapping method utilizing rapid cooling probe. *In Proceedings of the 17th International Symposium on Transport Phenomena*, 1-D,I,4, 2006.
- [49] N. N. Johnson, J. P. Abraham, Z. L. Helgeson, W. J. Minkowycz, and E. M. Sparrow. An archive of skin-layer thicknesses and properties and calculations of scald burns with comparisons to experimental observation. *Journal of Thermal Science and Engineering Applications*, 3:011003–1–011003–9, 2011.
- [50] J. P. Abraham, M. P. Hennessey, and W. J. Minkowycz. A simple algebraic model to predict burn depth and injury. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 38:1169–1171, 2011.
- [51] H.H. Pennes. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting forearm. *Journal of Applied Physiology*, 1:93–122, 1948.
- [52] Tzu-Ching Shih, Ping Yuan, Win-Li Lin, and Hong-Sen Kou. Analytical analysis of the pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface. *Medical Engineering & Physics*, 29:946–953, 2007.
- [53] Jian Xiao, Zhi-Zhu He, Yang Yang, Bo-Wei Chen, Zhong-Shan Deng, and Jing Liu. Investigation on three-dimensional temperature field of human knee considering anatomical structure. *International Journal of Thermal Sciences*, 54:1851–1860, 2011.
- [54] Megan Jaunich, Shreya Rajee, Kyunghan Kim, Kunal Mitra, and Zhixiong Guo. Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51:5511–5521, 2008.
- [55] C. Cattaneo. A form of heat conduction equation which eliminates the paradox of instantaneous propagation. *Compte Rendus*, 247:431–433, 1958.
- [56] P. Vernotte. Les paradoxes de la theorie continue de léquation de la chaleur. *Compte Rendus*, 246:3154–3155, 1958.
- [57] D. Y. Tzou. *Macro-to Micro scale Heat Transfer: The Lagging Behavior*. Taylor & Francis, Washington, DC, 1997.
- [58] D. Y. Tzou. A unified field approach for heat conduction from macro-to micro-scales. *Journal of Heat Transfer*, 117:8–16, 1995.

- [59] D. Y. Tzou. Experimental support for the lagging response in heat propagation. *Journal of Thermophysics and Heat Transfe*, 9:686–693, 1995.
- [60] Kuo-Chi Liu and Han-Taw Chen. Investigation for the dual phase lag behavior of bio-heat transfer. *International Journal of Thermal Sciences*, 49:1138–1146, 2010.
- [61] Kuo-Chi Liu, Yao-Nan Wang, and Yuen-Shin Chen. Investigation on the bio-heat transfer with the dual-phase-lag effect. *International Journal of Thermal Sciences*, 58:29–35, 2012.
- [62] F. Xu, K.A. Seffen, and T.J. Lu. Non-fourier analysis of skin biothermomechanics. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51:2237–2259, 2008.
- [63] H. Ahmadikia, R. Fazlali, and A. Moradi. Analytical solution of the parabolic and hyperbolic heat transfer equations with constant and transient heat flux conditions on skin tissue. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 39:121–130, 2012.
- [64] Jianhua Zhou, Yuwen Zhang, and J.K. Chen. An axisymmetric dual-phase-lag bio-heat model for laser heating of living tissues. *International Journal of Thermal Sciences*, 48:1477–1485, 2009.
- [65] Kambiz Vafai. *Porous Media: Applications in Biological Systems and Biotechnology*. Taylor & Francis Group, 2010.
- [66] Jing Fan and Liqiu Wang. A general bioheat model at macroscale. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 54:722–726, 2011.
- [67] Leonid A. Dombrovsky, Victoria Timchenko, and Michael Jackson. Indirect heating strategy for laser induced hyperthermia: An advanced thermal model. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 55:4688–4700, 2012.
- [68] Ping Yuan. Numerical analysis of temperature and thermal dose response of biological tissues to thermal non-equilibrium during hyperthermia therapy. *Medical Engineering & Physics*, 30:135–143, 2008.
- [69] A. Nakayama and F. Kuwahara. A general bioheat transfer model based on the theory of porous media. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51:3190–3199, 2008.

- [70] Marjan Zare, Masoud Daneshi, Ebrahim Shirani, and Mohammad Reza Salimpour. A novel approach for prediction of 3-d skin structure burning with embedded branched vasculature. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 78:468–480, 2014.
- [71] Tze-Yuan Cheng and Cila Herman. Analysis of skin cooling for quantitative dynamic infrared imaging of near-surface lesions. *International Journal of Thermal Sciences*, 86:185–188, 2014.
- [72] Sanjeev Soni, Himanshu Tyagi, Robert A. Taylor, and Amod Kumar. Investigation on nanoparticle distribution for thermal ablation of a tumour subjected to nanoparticle assisted thermal therapy. *Journal of Thermal Biology*, 43:70–80, 2014.
- [73] Rupesh Singh, Koushik Das, and Subhash C. Mishra. Laser-induced hyperthermia of nanoshell mediated vascularized tissue - a numerical study. *Journal of Thermal Biology*, 44:55–62, 2014.
- [74] Huang-Wen Huang, Chihng-Tsung Liauh, Tzyy-Leng Horng Tzu-Ching Shih, Chi-Feng Chiang, and Win-Li Lin. Effective heating for tumors with thermally significant blood vessels during hyperthermia treatment. *Applied Thermal Engineering*, 50:837–847, 2013.
- [75] Tzu-Ching Shih, Tzyy-Leng Horng, Huang-Wen Huang, Kuen-Cheng Ju, Tzung-Chi Huang, Po-Yuan Chen, Yung-Jen Ho, and Win-Li Lin. Numerical analysis of coupled effects of pulsatile blood flow and thermal relaxation time during thermal therapy. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 55:3763–3773, 2012.
- [76] Kai Yue, Shuangbo Zheng, Yunhui Luo, Xinxin Zhang, and Jintian Tang. Determination of the 3d temperature distribution during ferromagnetic hyperthermia under the influence of blood flow. *Journal of Thermal Biology*, 36:498–506, 2011.
- [77] Kai Yue, Chao Yu, Qingchun Lei, Yunhui Luo, and Xinxin Zhang. Numerical simulation of effect of vessel bifurcation on heat transfer in the magnetic fluid hyperthermia. *Applied Thermal Engineering*, 69:11–18, 2014.
- [78] A. R. Moritz and F. C. Hernández. Study of thermal injuries ii. the relative importance of time and source temperature in the causation of cutaneous burns. *American Journal of Pathology*, 23:695–720, 1947.
- [79] J.P. Abraham and E.M. Sparrow. A thermal-ablation bioheat model including liquid-to-vapor phase change, pressure and necrosis-dependent perfusion and moisture-

- dependent properties. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 50:2537–2544, 2007.
- [80] S. C. Jiang and X. X. Zhang. Dynamic modeling of photothermal interactions for laser-induced interstitial thermotherapy: parameter sensitivity analysis. *Lasers in Medical Science*, 20:122–131, 2005.
- [81] S. C. Jiang and X. X. Zhang. Effects of dynamic changes of tissue properties during laser-induced interstitial thermotherapy (litt). *Lasers in Medical Science*, 19:197–202, 2005.
- [82] Praveen Kumar Gupta, Jitendra Singh, and K.N. Rai. A numerical study on heat transfer in tissues during hyperthermia. *Mathematical and Computer Modelling*, 57:1018–1037, 2013.
- [83] Feng Xu and Tianjian Lu. *Introduction to Skin Biothermomechanics and Thermal Pain*. Springer, USA, 2011.
- [84] Yuyin Zhang, Jianghong Wu, and Satoru Ishizuka. Hydrogen addition effect on laminar burning velocity, flame temperature and flame stability of a planar and a curved $\text{CH}_4\text{-H}_2\text{-air}$ premixed flame. *International Journal of Hydrogen Energy*, 34:519–421, 2009.
- [85] Latif M Jiji. *Heat Conduction*. Springer, USA, 2009.
- [86] Ricardo Romero-Méndez, Joel N. Jiménez, Mhir Sen, and F. Javier González. Analytical solution of the penne's equation for burn-depth determination from infrared thermographs. *Mathematical Medicine and Biology*, 27:21–38, 2010.
- [87] S. Sánchez, L. Martínez-Suástegui F. Méndez, and O. Bautista. Asymptotic analysis for the conjugate heat transfer problem in an electro-osmotic flow with temperature-dependent properties in a capillary. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 55:8163–8171, 2012.
- [88] O. Bautista, S. Sánchez, J. C. Arcos, and F. Méndez. Lubrication theory for electro-osmotic flow in a slit microchannel with the Phan-Thien and Tanner model. *J. Fluid Mech.*, 722:496–532, 2013.
- [89] Mayank Shah, Anton A. Kiss, Edwin Zondervan, and André B. de Haan. A systematic framework for the feasibility and technical evaluation of reactive distillation processes. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 60:55–64, 2012.

- [90] S. Sánchez, F. Méndez, and O. Bautista. Critical damköhler number for the thermal decomposition of methane gas in a fluid-wall aerosol flow reactor. *Energy Conversion and Management*, 77:152–162, 2014.
- [91] F. Xu, T. J. Lu, and K. A. Seffen. Biothermomechanical behavior of skin tissue. *Acta Mech Sin*, 24:1–23, 2008.
- [92] J. Tannehill, D. Anderson, and R. Pletcher. *Computational fluid mechanics and heat transfer*. Taylor & Francis, 1997.
- [93] S.V. Patankar. *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. Hemisphere Publishing Corporation, 1980.
- [94] Jing Liu and Lisa X. Xu. Boundary information based diagnostics on the thermal states of biological bodies. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 43:2827–2839, 2000.