

# CAPÍTULO

## 3

### ***MÉTODOS INVASIVOS***

Definiremos como métodos invasivos, aquellos métodos de medida en los cuales es necesario realizar una incisión para llegar al sitio de interés. En nuestro estudio se contemplan los experimentos en los cuales se ha realizado una toracotomía media para tener un acceso directo al corazón. Por lo tanto, consideramos las medidas in situ realizadas con los siguientes métodos de medida: *no transmural*, empleando la técnica extensamente aceptada de 4 electrodos de aguja equiespaciados insertados sobre el epicardio y *transmural*, utilizando un catéter intracavitario introducido en el ventrículo izquierdo.

En este capítulo se realizará una comparación completa del espectro de la impedancia específica in situ para el miocardio sano, isquemia aguda y cicatriz utilizando medidas transmurales y no transmurales. Estos resultados pueden contribuir a una mejor modelización y optimización de nuevas técnicas de medida in vivo para caracterizar el estado del tejido de miocardio.

Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica para establecer los estudios preliminares llevados a cabo en esta área. Se ha construido un modelo del corazón tridimensional (3D) de elementos finitos para obtener el factor de celda y así ser capaces de unificar las unidades de medida de la impedancia específica en ( $\Omega \cdot \text{cm}$ ).

Posteriormente se han procesado las medidas experimentales, realizadas en años anteriores por el grupo de investigación, para obtener un conjunto de espectros específicos de los diferentes estados del tejido para cada uno de los métodos utilizados.

Los resultados de este capítulo están publicados en el artículo titulado: Transmural versus Nontransmural In Situ Electrical Impedance Spectrum for Healthy, Ischemic and Healed Myocardium, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, (Salazar et al., 2004).

### 3.1. Introducción

El conocimiento del espectro de impedancia específica eléctrica del tejido de miocardio es importante en las simulaciones que involucren la propagación de señales eléctricas (Cao et al., 2000; Tungjitkusolmun et al., 2000; Wang et al., 2001) y, especialmente, en el desarrollo de nuevas técnicas utilizando impedancia para diagnóstico y monitorización. Recientemente, nuevas aplicaciones basadas en el uso de un catéter para medir impedancia han sido propuestas, por ejemplo, la localización de la zona límite del infarto (Schwartzman et al., 1999), la monitorización on-line del estado del tejido de miocardio (Warren et al., 2000), la dimensión de lesiones durante los procedimientos de ablación (Zhang et al., 2003; Zheng et al., 2000), y para determinar el contacto electrodo-tejido en los equipos comerciales de radiofrecuencia (RF) (Cao et al., 2002).

Se ha demostrado, en estudios anteriores, que existen diferencias significativas en la impedancia eléctrica del tejido de miocardio dependiendo del estado pato-fisiológico del tejido. Por ejemplo, usando la medida del espectro de impedancia con 4 electrodos de aguja sobre el epicardio es posible monitorizar el cambio temporal del tejido durante la isquemia (Bragos et al., 1996; Ellenby et al., 1987; Fallert et al., 1993). También, utilizando el método transmural, el tejido infartado puede ser diferenciado del tejido sano (Schwartzman et al., 1999; Warren et al., 2000).

Las ecuaciones planteadas en el capítulo anterior, utilizadas en la definición de impedancia eléctrica, son válidas únicamente para un objeto homogéneo e isotrópico. El tejido de miocardio podría ser considerado homogéneo pero es altamente anisótropo debido a la estructura compleja de la orientación de las fibras. A un nivel microscópico (10-100  $\mu\text{m}$ ), el medio intracelular, el medio extracelular, la pared celular y los vasos sanguíneos todos ellos tienen propiedades eléctricas distintas. A una escala intermedia (100-1000  $\mu\text{m}$ ), la estructura alargada y la alineación paralela de las células del músculo (con una longitud típica de 100  $\mu\text{m}$ ) produce una anisotropía eléctrica bidireccional, longitudinal y transversal con respecto a la dirección de alineación (dirección de las fibras). A un nivel macroscópico (1-10 mm), se localiza un cambio gradual en la dirección de las fibras de más de 120°, desde el epicardio hacia el endocardio (Streeter et al., 1969), Figura 3-1.



Figura 3-1. Secuencia típica de foto micrografías mostrando los ángulos de las fibras en secciones sucesivas tomadas de un corazón en sístole. Las secciones son paralelas al plano del epicardio (Streeter et al., 1969).

Esta estructura hace difícil obtener la impedancia específica longitudinal y transversal, con respecto a las fibras del miocardio, a partir de medidas realizadas con electrodos intramurales de 4 agujas (Fallert et al., 1993). Fallert et al., (1993) mencionan que esta diferenciación del tejido no puede realizarse debido a que la distancia interelectrodo es mayor que la dimensiones de las fibras de miocardio y es posible que la medida sea un promedio de la impedancia en ambas direcciones, por la orientación propia de las fibras del tejido.

Algunos autores (Roberts and Scher, 1982; Rush et al., 1963) han reportado resistividades longitudinal y transversal. Entendiendo como resistividad longitudinal

aquella que se mide en dirección a las fibras del miocardio y transversal en sentido perpendicular a las fibras (Figura 3-2).

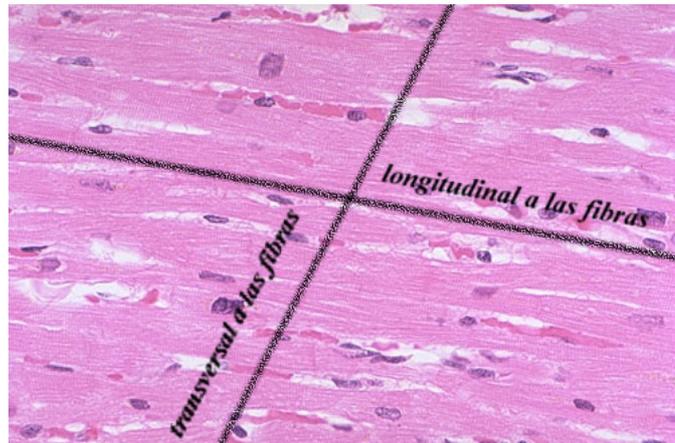


Figura 3-2. Sección Longitudinal de tejido de miocardio sano, (Internet Pathology Laboratory for Medical Education, Florida State University College of Medicine)

También, Steendijk et al., (1993) utilizaron una sonda con una configuración especial de electrodos y un método analítico para separar las resistividades transversal y longitudinal del miocardio. Sin embargo, otros autores han sido incapaces de diferenciar la anisotropía del miocardio (Fallert et al., 1993; Tsai et al., 2002). Dada la dificultad de separar los dos componentes, longitudinal y transversal, especialmente para medidas in situ, no utilizaremos esta distinción y orientaremos nuestro trabajo a caracterizar las propiedades eléctricas en dirección transmural, ya que estas no se conocen y pueden ser de interés al medir con sistemas basados en catéteres intracavitarios.

La mayoría de los experimentos publicados se han realizado utilizando electrodos de agujas pero muy pocos (Schwartzman et al., 1999; Warren et al., 2000) utilizando una técnica transcáteter. Sin embargo, debido a la anisotropía del miocardio, el uso de datos obtenidos con un método de medida puede no ser válido para otro.

### 3.2. Estado del Arte

En este apartado se realiza una revisión acerca de los datos de impedancia de miocardio publicados anteriormente. Hemos seleccionados únicamente aquellos estudios que emplean medidas in vivo e in situ. Los datos han sido clasificados dependiendo del método de medida en: no transmural utilizando 4 electrodos (a 1 kHz y multifrecuencia) y transmural utilizando un catéter. Ver Figura 3-3 para una representación esquemática de ambos métodos. Los datos están expresados como valor medio  $\pm$  desviación estándar (SD, del inglés Standard Deviation).

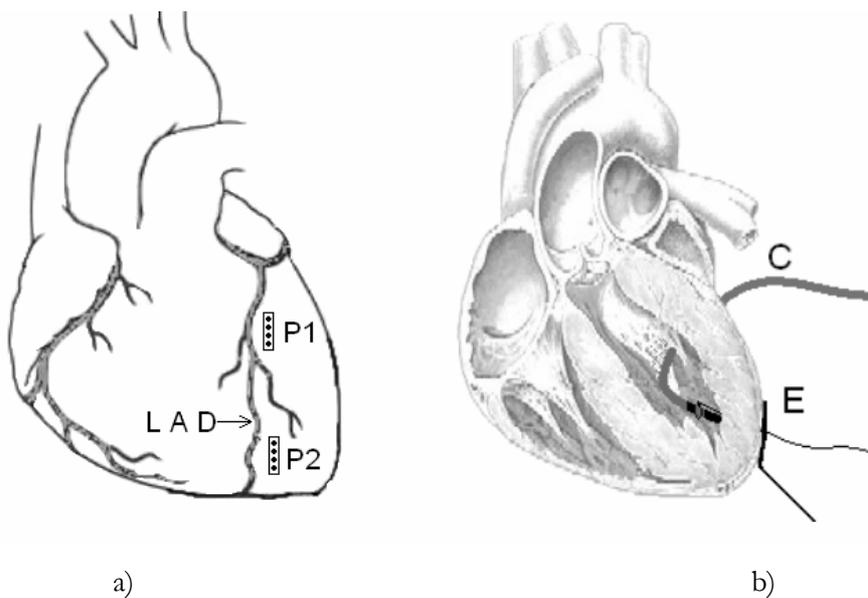


Figura 3-3. Representación esquemática de los dos métodos experimentales: a) Método No Transmural, donde se muestra las posiciones para los arreglos de electrodos de aguja, en el área de miocardio sano (P1) y en el área isquémica (P2); b) método transmural mostrando el catéter (C) insertado a través de la pared posterior izquierda del ventrículo izquierdo con la punta en la posición de medida en la superficie del endocardio frente al electrodo de referencia (E) localizado en el epicardio.

### 3.2.1. Medidas No Transmurales a 1 kHz

Las medidas de resistividad a 1 kHz con electrodos de 4 agujas insertados sobre el epicardio es el método empleado en la mayoría de los casos. La Figura 3-4 muestra, como resumen, la resistividad obtenida a 1 kHz para distintos estados del tejido: miocardio sano, isquémico y cicatriz para los antecedentes que se describen a continuación.

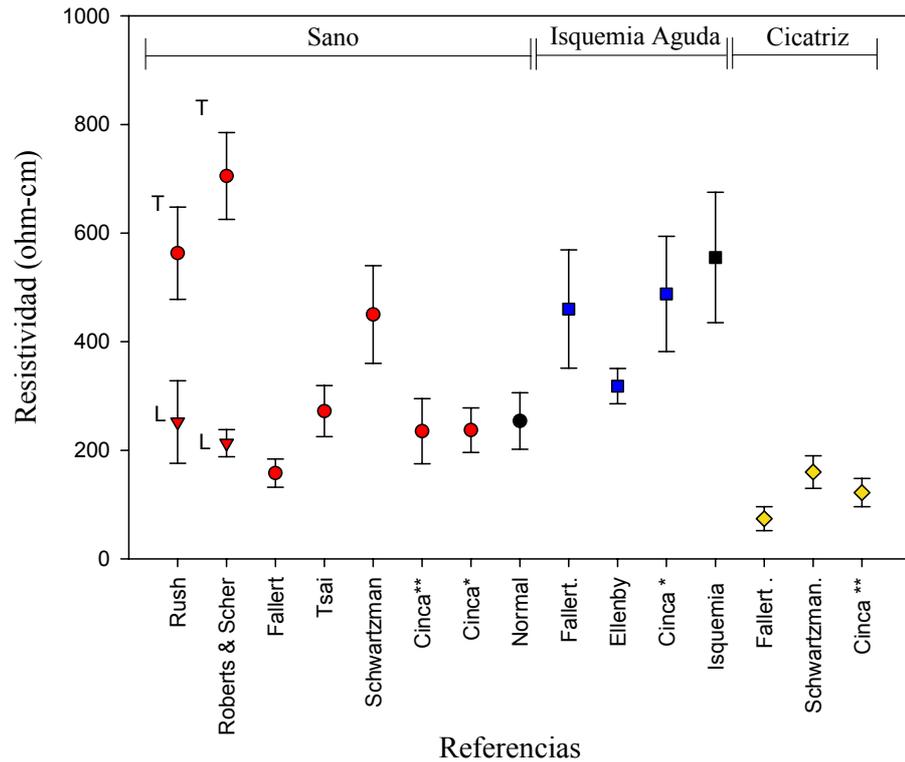


Figura 3-4. Resistividad no transmural in vivo a 1 kHz. Para tejido sano (círculos), isquemia aguda (cuadros) y cicatriz (rombos). Los resultados del grupo I (símbolos en negro) se comparan con las referencias de los estudios previos. Únicamente las referencias (Rush et al., 1963) y (Roberts and Scher, 1982) hacen distinción entre resistividad longitudinal (L) y transversal (T), el resto son medidas en dirección aleatoria a las fibras. La referencia Cinca\* equivale a (Cinca et al., 1997) y Cinca \*\* es (Cinca et al., 1998).

Rush et al., (1963) utilizaron el método a 4 electrodos, en 50 perros, y reportaron que la resistividad de miocardio (la parte real de la impedancia específica) era de  $563 \pm 85 \Omega \cdot \text{cm}$  perpendicular a la orientación de las fibras del músculo de miocardio y  $252 \pm 76 \Omega \cdot \text{cm}$  paralelo a las fibras.

Roberts y Scher (1982) reportaron (utilizaron 6 perros como animales de experimentación) resistividades de miocardio de  $213 \pm 25 \Omega \cdot \text{cm}$  paralelo a las fibras y  $705 \pm 80 \Omega \cdot \text{cm}$  perpendicular a la orientación de las fibras.

Ellenby et al., (1987) utilizaron un arreglo de 4 electrodos (3.125 mm de largo y 0.625 mm de diámetro). La posición de los electrodos fue aleatoria a la orientación de las fibras del miocardio (6 perros). La medida de resistividad absoluta basal fue de  $205.0 \pm 86.5 \Omega \cdot \text{cm}$  y con la oclusión de la arteria descendente izquierda (LAD, del inglés Left Artery Descending) la resistividad aumentaba un 40%. Después de un proceso de reperfusión de 60 minutos y una isquemia global de 90 minutos, reportaron un valor promedio de resistividad del miocardio in vivo de  $318.5 \pm 32.5 \Omega \cdot \text{cm}$ .

Fallert et al., (1993), estudiaron la evolución del infarto después de una oclusión coronaria en ovejas. El arreglo de electrodos utilizado estaba constituido por 4 electrodos de platino con una distancia interelectrodo de 3 mm. Encontraron que la impedancia específica media, a 1 kHz, medida después del infarto en 9 animales era de  $158 \pm 26 \Omega \cdot \text{cm}$ , 60 minutos después de la oclusión era de  $460 \pm 109 \Omega \cdot \text{cm}$ , y el infarto con una antigüedad de 6 semanas revelaba valores promedio de  $74 \pm 22 \Omega \cdot \text{cm}$ . Las diferencias entre la impedancia específica transversal y longitudinal en corazones sanos mostraban una pequeña diferencia, sin embargo, estadísticamente era significativa ( $170 \pm 33 \Omega \cdot \text{cm}$  vs.  $151 \pm 25 \Omega \cdot \text{cm}$ ,  $p < 0.005$ ).

Schwartzman et al., (1999) utilizaron un arreglo de 4 electrodos (electrodos de platino, distancia interelectrodo 2 mm, longitud 1.5 mm) en 28 modelos ovinos, para obtener las propiedades de impedancia eléctrica del miocardio sano y ventrículo con infarto crónico. Con medidas sobre el epicardio realizadas in vivo, confirmaron que existían marcadas diferencias entre miocardio sano ( $450 \pm 90 \Omega \cdot \text{cm}$ ) e infarto crónico ( $160 \pm 30 \Omega \cdot \text{cm}$ ). Y el límite entre la zona sana y el infarto tenía una impedancia intermedia ( $380 \pm 60 \Omega \cdot \text{cm}$ ).

Cinca et al., (1997) midieron la evolución de la resistividad del tejido durante la isquemia en 26 cerdos a 1 kHz, utilizando una punta de 4 electrodos (longitud = 5 mm, diámetro = 0.4 mm, distancia interelectrodo = 2.5 mm).

Reportaron una resistividad de miocardio de  $237 \pm 41 \Omega \cdot \text{cm}$ , mientras que después de 60 minutos de isquemia aguda la resistividad era de  $488 \pm 100 \Omega \cdot \text{cm}$ .

### 3.2.2. Multifrecuencia No Transmural

En medidas de impedancia eléctrica multifrecuencia no transmural, no existen muchos experimentos realizados. Los únicos trabajos que conocemos son los resultados de (Steendijk et al., 1993) y de (Tsai et al., 2002) para la resistividad del tejido de miocardio. A continuación se describen sus resultados.

Steendijk et al., (1993) utilizaron el método a 4 electrodos para medir la resistividad local del miocardio en dos direcciones ortogonales, en perros anestesiados, con tórax abierto. Utilizaron dos arreglos de 4 electrodos de platino perpendiculares (diámetro = 0.4 mm, distancia interelectrodo = 1 mm). Las resistividades transversal y longitudinal fueron estimadas aplicando una corrección analítica a las medidas ortogonales. Los resultados están dados en el rango de frecuencia de 5-60 kHz. La resistividad longitudinal decrece de  $313 \pm 49 \Omega \cdot \text{cm}$  a 5 kHz hasta  $212 \pm 32 \Omega \cdot \text{cm}$  a 60 kHz. La resistividad transversal decrece de  $487 \pm 49 \Omega \cdot \text{cm}$  a 5 kHz, a  $378 \pm 53 \Omega \cdot \text{cm}$  a 60 kHz (Steendijk et al., 1994).

Tsai et al., (2002) utilizaron una punta de 4 electrodos (longitud = 4.5 mm, diámetro = 0.41 mm, distancia interelectrodo = 1.5 mm) para medir la resistividad in vivo del miocardio, longitudinal y transversal, en 8 cerdos. Utilizaron 8 frecuencias desde 1 Hz hasta 1 MHz. Ellos muestran que el valor medio de la resistividad de miocardio medida era  $272 \pm 47 \Omega \cdot \text{cm}$  a 1 kHz, lo cual se reduce a  $166 \pm 15 \Omega \cdot \text{cm}$  a 1 MHz. Los resultados muestran que no existe una diferencia significativa en las direcciones ortogonales.

En la Figura 3-5 se muestran los espectros de la resistividad no transmural in vivo, para tejido de miocardio sano, de acuerdo con la orientación de las fibras al realizar la medida con electrodos de agujas de las referencias citadas anteriormente.

### 3.2.3. Transmural

En esta sección se describen los experimentos preliminares que han utilizado un catéter para realizar la medida de impedancia en el miocardio como método alternativo a la medida con electrodos de aguja.

Schwartzman et al., (1999) midieron la impedancia de miocardio ovino, a 550 kHz, en cuatro animales utilizando un catéter insertado de manera percutánea. La medida

se realizó entre la punta del catéter y un electrodo externo cutáneo (método unipolar). Los resultados mostraron que era posible distinguir entre el miocardio sano ( $345 \pm 15 \Omega$ ) e infarto crónico (cicatriz) ( $240 \pm 10 \Omega$ ).

Warren et al., (2000) midieron la impedancia eléctrica ( $|Z|$  y  $\phi$ ) del miocardio sano y de la cicatriz, de 2 meses de antigüedad, en 9 cerdos. Empleando un catéter intracavitario y un electrodo de referencia de platino para el grupo de tórax abierto y uno superficial para el grupo tórax cerrado. El rango de frecuencias era de 1 kHz a 1 MHz. Los resultados mostraron que la resistencia de la cicatriz era menor que la del tejido sano a todas las frecuencias (tórax abierto:  $15 \pm 4 \Omega$  vs  $50 \pm 19 \Omega$ ; tórax cerrado:  $64 \pm 13 \Omega$  vs  $76 \pm 13 \Omega$ ). Mostrando que era posible reconocer áreas de cicatriz transmurales con el análisis del espectro de impedancia.

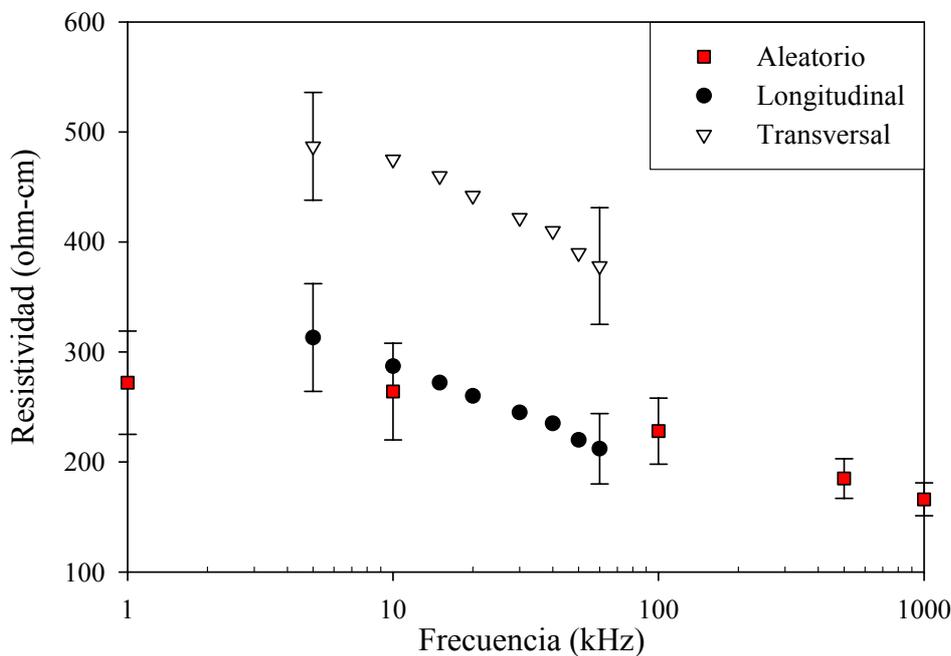


Figura 3-5. Espectro de la resistividad no transmural in vivo. Para tejido de miocardio sano. Los datos de la resistividad de miocardio aleatoria corresponden a (Tsai et al., 2002). Los datos de resistividad longitudinal y transversal corresponden a (Steendijk et al., 1993; Steendijk et al., 1994)

### 3.3. Métodos

En los siguientes apartados se describen los métodos utilizados para obtener los espectros de impedancia específica tanto para medidas no transmurales y transmurales como para cada uno de los distintos estados del tejido: sano, isquemia aguda y cicatriz.

Cabe mencionar que, los datos de medidas no transmurales, para miocardio sano e isquémico, provienen de un grupo de animales (medidas realizadas entre marzo y mayo de 1998) que no se encontraban publicados y los resultados de la cicatriz fueron obtenidos de experimentos previos que ya se habían publicado en (Cinca et al., 1998). Los datos de las medidas transmurales provienen del mismo grupo de animales a tórax cerrado de (Warren et al., 2000), para tejido sano y cicatriz y hemos incorporado los resultados del tejido isquémico no publicados en ese artículo. También evaluaremos el factor de celda para el método transmural con el fin de obtener la impedancia específica ( $\Omega \cdot \text{cm}$ ), lo que nos permitirá una comparación entre los espectros obtenidos con ambas técnicas.

#### 3.3.1. Método experimental

Este apartado lo dividiremos en dos secciones: preparación de los modelos animales para cada uno de los métodos de medida y las técnicas de medida de impedancia eléctrica utilizados.

##### *3.3.1.1 Preparación de modelos animales.*

Para todos los experimentos, los datos fueron obtenidos de cerdos con tórax abierto anestesiados con alfa-cloralosa bajo ventilación mecánica tal como se explica en (Cinca et al., 1998). El tórax fue abierto a través de una esternotomía media y el pericardio fue suavemente separado. Los cerdos fueron manejados de acuerdo con la normativa de la Comunidad Europea sobre investigación animal. Los estudios fueron aprobados por el comité de ética del hospital.

##### *Medidas no transmurales*

Los datos de impedancia no transmural para miocardio sano e isquemia fueron obtenidos de 7 cerdos (Grupo I: 25-30 kg). Para producir un área de isquemia en el miocardio, la arteria LAD fue ocluida por debajo de la primera rama diagonal por

medio de una ligadura. La evolución de los cambios en la impedancia de miocardio fue medida durante 4 h en el centro del área isquémica. También en un sitio remoto del miocardio sano con dos arreglos de electrodos (P1 y P2) que fueron suturados al epicardio (ver Figura 3-3). Los arreglos de electrodos fueron suturados tratando de mantener la misma posición y orientación (paralelo a la arteria LAD) en todos los animales. La posición apropiada de cada arreglo fue verificado al final del estudio con fluoresceína.

La impedancia del infarto crónico (cicatriz) fue medida en un grupo diferente de 7 cerdos (Grupo II, 25-30 kg). Este grupo es el mismo que se cita en (Cinca et al., 1998) como grupo 2. El área de infarto crónico fue producida por una ligadura permanente de la LAD a través de una toracotomía lateral izquierda un mes antes de las medidas a tórax abierto. Después de terminado el estudio in vivo, el corazón fue removido y un examen histológico fue realizado sobre los sitios sanos e infartados.

### ***Medidas transmurales***

Los datos de impedancia transmural in situ fueron obtenidos de otro grupo de 4 cerdos (Grupo III, 15-20 kg). Este grupo es el mismo utilizados en (Warren et al., 2000) para obtener las impedancias sano y cicatriz. Se produjo un infarto (dos meses antes) por medio de una oclusión permanente de la arteria LAD por debajo de la primera rama diagonal. Durante el experimento a tórax abierto, una segunda ligadura de la arteria coronaria LAD fue producida sobre la primera rama diagonal produciendo una nueva área de isquemia aguda.

El catéter fue introducido en el ventrículo izquierdo a través de la pared ventricular posterior con ayuda de una aguja de 10 cm de longitud con un hilo asegurado a la punta del catéter. El catéter fue empujado desde la pared posterior hacia el sitio seleccionado en la pared ventricular anterior. El hilo fue pasado a través de un poro en el centro del electrodo de platino localizado en el epicardio para asegurar la alineación entre el catéter y el electrodo de referencia (ver Figura 3-3). Después de medir la impedancia, el hilo fue cortado y dejado en el sitio para marcar los puntos de medida. La punta del catéter fue posicionada tanto en sitios sanos como infartados. En cada animal se exploraron al menos 7 sitios desde la cicatriz hasta la zona del miocardio sano.

El espectro de impedancia para tejido isquémico fue medido en dos sitios para cada animal. En el primer sitio, se midió un espectro cada 2 minutos durante 60 minutos después de la oclusión de la arteria coronaria LAD. El segundo lugar fue seleccionado en un área sana y las medidas se llevaron a cabo durante 60 minutos

postmortem. La temperatura del animal se mantuvo por medio de un parche térmico.

La localización de los sitios de medida fue verificada utilizando fluoresceína y examinación histológica. Los sitios se clasificaron en 4 categorías: sano, isquemia, cicatriz y el borde del infarto.

### ***3.3.1.2 Descripción de las técnicas de medida de impedancia utilizadas.***

Para realizar las medidas de impedancia, se utilizó un analizador de impedancia Hewlett Packard 4192a, con una etapa frontal (front-end), para medir el espectro de impedancia desde 1 kHz a 1 MHz a 8 frecuencias por década, equiespaciadas logarítmicamente. El front-end es un amplificador diferencial, diseñados en la División de Instrumentación y Bioingeniería, para obtener una relación alta de rechazo de modo común (mejor que 72 dB a 1 MHz) y permitir el uso de electrodos de alta impedancia sin disminuir la exactitud del instrumento. Se utilizaron cables coaxiales de 15 cm entre el front-end y los electrodos para reducir la diafonía entre inyección y detección. Los cables de detección de tensión utilizan apantallamiento activo para minimizar la capacidad de entrada.

#### ***Medidas no transmurales***

En las medidas del tejido de miocardio sano e isquémico, se utilizó un arreglo lineal de 4 agujas de platino (longitud = 5 mm, diámetro = 0.4 mm), separados por una distancia interelectrodo de 2.5 mm. Las agujas fueron insertadas en una base plana y rígida de plástico para asegurar que las agujas se mantuvieran perpendiculares respecto a la superficie del miocardio, (Figura 3-6). Para facilitar la inserción del arreglo de electrodos en el miocardio con cicatriz, se utilizó una punta más pequeña de Platino-Iridio (longitud 3.5 mm, diámetro 0.2 mm y distancia interelectrodo 2.5 mm).

La técnica de medida utilizada es la medida de impedancia eléctrica a 4 electrodos, explicada en el capítulo anterior.

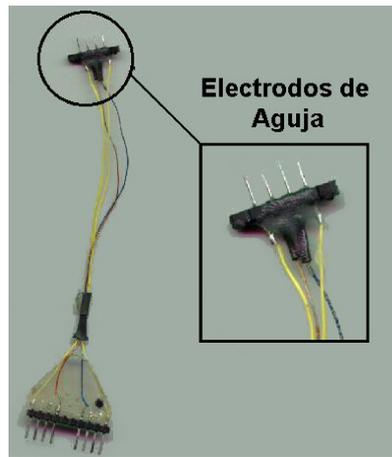


Figura 3-6. Arreglo de 4 electrodos de aguja para las medidas no transmurales.

### ***Medidas transmurales***

El espectro de impedancia transmural fue medido utilizando un catéter intracavitario (construido por la empresa BARD Inc.). El catéter empleado es bipolar, con una punta de platino y un electrodo proximal separado por 2 mm (Bragos et al., 2001), (Figura 3-7). El electrodo de referencia (una hoja de platino de 20 x 20 x 0.2 mm) fue colocado sobre la superficie de la región ventricular anterior izquierda opuesta a la punta del catéter.

Se utilizó el método a 3 electrodos, explicado en el capítulo anterior. La distribución de los electrodos de medida en esta aplicación, consiste en colocar dos electrodos en la punta de un catéter, electrodo distal ( $Z_{ed}$ ) y electrodo proximal ( $Z_{ep}$ ). El tercer electrodo es un electrodo externo, llamado electrodo de referencia ( $Z_{er}$ ), colocado sobre la superficie del cuerpo. La inyección de corriente es realizada entre el electrodo distal y el electrodo de referencia externo.

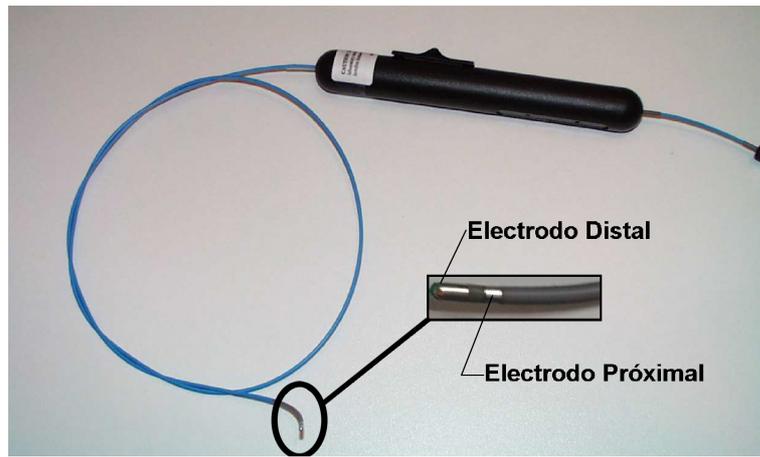


Figura 3-7. Catéter empleado en las medidas transmuralas. Se diferencia el electrodo distal y el electrodo proximal

El voltaje es medido entre el electrodo proximal y el electrodo de referencia, (Figura 3-8). Este método se fundamenta en que el electrodo de referencia presenta una baja impedancia debido a sus dimensiones, superficie mucho mayor que la superficie de los electrodos distal y proximal. De esta manera, las líneas equipotenciales estarán concentradas en el punto de contacto del catéter, dando una sensibilidad mayor a la región próxima al electrodo distal.

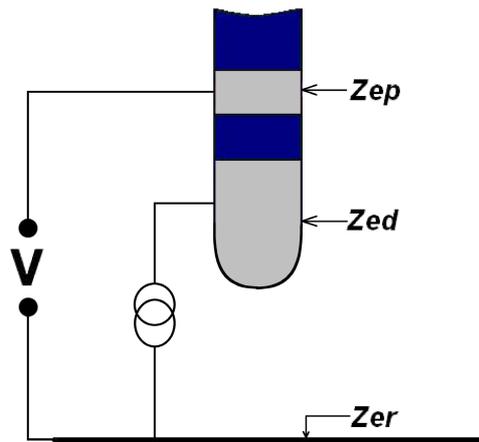


Figura 3-8. Método a 3 electrodos, inyección de corriente entre el Zed y el Zer y detección de tensión entre el Zep y el Zer.

### 3.3.2. Modelo del corazón en 3D de elementos finitos para la evaluación del factor de celda

El análisis a través del método de elementos finitos nos permite resolver el problema de contorno, es decir, nos permite conocer la distribución de corriente en una geometría determinada, de acuerdo con las características de conductividad y permitividad de la misma, dada una tensión fija en los electrodos a utilizar.

El método de elementos finitos consiste en dividir (discretizar) una geometría determinada en pequeñas partes denominadas elementos donde cada vértice del elemento se denomina nodo. La solución se expresa como la suma ponderada de funciones básicas (en nuestro caso polinomios de segundo grado) en cada uno de los elementos.

Por lo tanto, hemos recurrido a la construcción de modelos en elementos finitos (FEM, del inglés Finite Element Model) para tener una aproximación de los valores de impedancia obtenidos en las medidas experimentales realizadas con el catéter y de esta forma nos permita calcular el factor de celda adecuado para realizar la conversión de magnitud de impedancia ( $\Omega$ ) a impedancia específica ( $\Omega \cdot \text{cm}$ ), a veces también denominada impedividad.

Para ello, hemos construido un modelo tridimensional de elementos finitos del corazón. Se ha recurrido a un programa de discretización en elementos finitos (Hypermesh) y a un software para resolver específicamente el problema de campos eléctricos complejos con la aproximación cuasiestática.

#### 3.3.2.1 Modelo 3D del corazón

El corazón se ha construido a partir de esferas interceptadas con un cono. Se han considerado los volúmenes en estado de diástole para el ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurícula derecha y aurícula izquierda de 130, 100, 63 y 45 ml respectivamente, según datos de (Schneck, 2000). De acuerdo con las proporciones de las imágenes donde se describe la geometría del corazón, en esta misma referencia, el ventrículo izquierdo es más redondo y la pared más gruesa que la del ventrículo derecho. Por lo tanto, el ventrículo izquierdo forma un cilindro de base semiesférica y el ventrículo derecho es un cilindro que se intercepta con el ventrículo izquierdo y de longitud menor. Las aurículas se construyen también a partir de una semiesfera que se divide en dos partes, permitiendo que la aurícula derecha sea ligeramente mayor que la izquierda, Figura 3-9.

Para obtener los volúmenes especificados y el grosor de la pared del miocardio el programa Hypermesh nos permitía calcular los volúmenes de cada uno de los componentes del modelo y el grosor de la pared del miocardio que en este caso envuelve a las cuatro cámaras. Esto nos permitió que los volúmenes de cada una de las cámaras del corazón tuviesen volúmenes aproximados a los citados anteriormente.

Una vez construido el modelo se definió una superficie de diámetro 2.5 mm, la cual representa un electrodo superficial sobre el epicardio. Y un catéter que tuviese las mismas dimensiones del electrodo superficial utilizado en las medidas experimentales. El catéter se simuló con un cilindro de metal de 2.3 mm de diámetro con punta semiesférica. El electrodo distal ocupa la punta del catéter con una longitud de 4 mm. El electrodo proximal (longitud 2 mm) esta separado del electrodo distal por un material aislante.

Posteriormente se definió un área del miocardio la cual se ajustaría a los dos grosores a simular de acuerdo con el tipo de tejido a simular: sano, isquemia aguda o cicatriz. Para el modelo con tejido sano o isquemia aguda, se definió un área del 20% del volumen total de miocardio localizada en el costado anterior izquierdo del miocardio. Se ajustó el grosor del miocardio a 12 mm, que representa el valor medio de los resultados de los exámenes histológicos del miocardio para los experimentos, Figura 3-10, el detalle del número de elementos y nodos empleados en el modelo se describen en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1. Descripción del número de elementos y nodos de cada una de las estructuras que conforman el modelo 3D de elementos finitos del corazón para tejido sano o isquemia.

Material	Estructura	Elementos	Nodos
Sangre	Ventrículo Izquierdo	7240	9803
	Ventrículo Derecho	537	672
	Aurícula Izquierda	904	1162
	Aurícula Derecha	701	901
	Eléctrodo Próximal	193	292
Catéter	Electrodo Distal	187	265
	Material aislante del catéter	514	572
Miocardio	Miocardio	4651	7104
Tejido sano ó Isquemia	Isquemia	2520	3960
Electro de referencia	Electrodo de referencia	57	130
Total		17511	20779

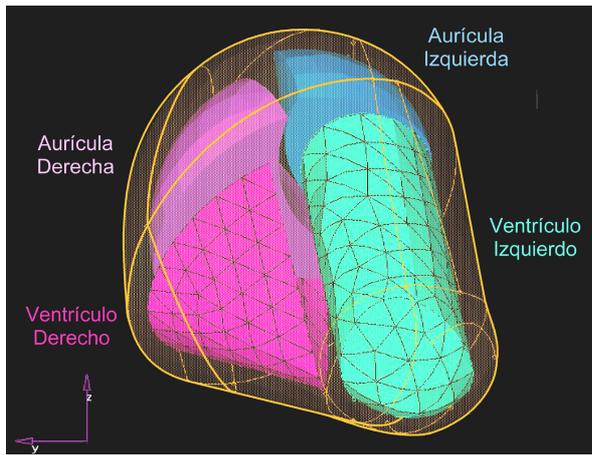


Figura 3-9. Modelo del Corazón, se muestran las cuatro cavidades del corazón (ventrículos y aurículas).

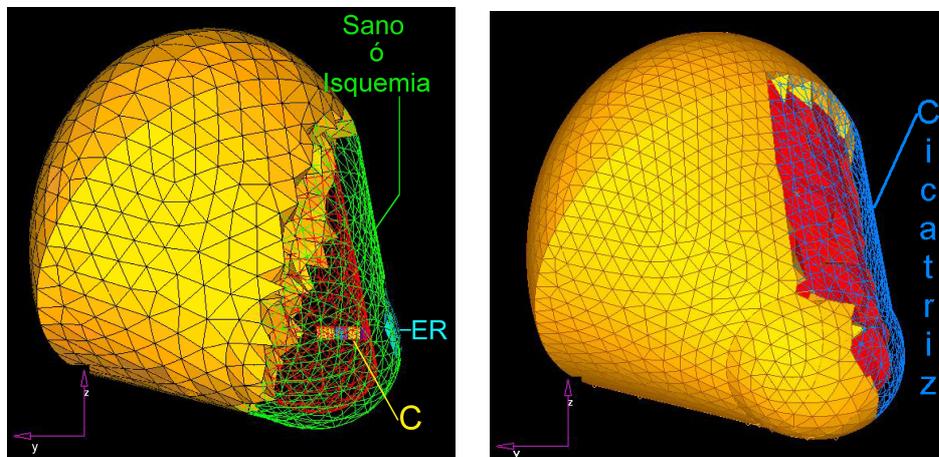


Figura 3-10. Vista frontal del Modelo 3D del corazón. Izquierda: Área definida para la simulación de tejido sano o isquemia. Se muestran el Electrodo de referencia (ER) frente al catéter (C) En rojo el ventrículo izquierdo. Derecha: Área definida para Cicatriz, con una malla más fina. En rojo el ventrículo izquierdo.

Para el caso de infarto crónico de miocardio (cicatriz) cuyo grosor debería ser de 4 mm se definió un volumen donde la discretización era mucho más fina que en el tejido sano en la misma posición que el área para simular el tejido sano o isquémico, Figura 3-10, el resto de tetraedros se definieron como parte del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, el modelo de la cicatriz contiene casi el doble de elementos y nodos que los que se definieron en el modelo de corazón sano o con isquemia aguda, la

descripción detallada del número de elementos se muestra en la Tabla 3-2, de acuerdo con cada uno de los materiales.

Tabla 3-2. Descripción del número de elementos y nodos de cada una de las estructuras que conforman el modelo 3D de elementos finitos del corazón para tejido con cicatriz.

Material	Estructura	Elementos	Nodos
Sangre	Ventrículo Izquierdo	18677	24858
	Ventrículo Derecho		
	Aurícula Izquierda		
	Aurícula Derecha		
Catéter	Eléctrodo Próximal	871	1098
	Electrodo Distal		
	Material aislante del catéter		
Miocardio	Miocardio	14383	20977
Cicatriz	Cicatriz	2815	2310
Electro de referencia	Electrodo de referencia	57	130
Total		36746	44283

Al añadir al modelo original del corazón tanto el catéter y el electrodo superficial, se tuvo que aumentar el número de elementos y nodos debido a que las superficies eran de dimensiones reducidas y la intersección de superficies tenía que ser exacta para que las mallas en 2D y posteriormente los tetraedros no tuviese errores de discretización.

A cada uno de los materiales definidos (sangre, miocardio, material aislante y conductor del catéter) se les asignó valores de resistividad homogénea e isotrópica obtenidos de los resultados de las medidas no transmurales que ya se tenían caracterizados para los tres tejidos. Las simulaciones solo se realizaron a 1 kHz para los tres diferentes tejidos. Los valores de conductividad y permitividad relativa empleados se muestran en la Tabla 3-3. La conductividad de los electrodos proximal y distal corresponde al acero inoxidable tipo 316L.

El electrodo distal se ha fijado a una tensión de 1 V y el electrodo de referencia a 0 V. La impedancia compleja se calcula como la relación entre la tensión en el electrodo proximal y la corriente total calculada en el electrodo de referencia.

Tabla 3-3. Conductividad y Permitividad relativa utilizada en las simulaciones para cada uno de los materiales considerados.

Material	Conductividad (S/m)	Permitividad relativa ( $\epsilon_r$ )
Tejido Sano	0.32	190763
Cicatriz	0.66	1
Isquemia	0.13	164614
Sangre	0.70	5259
Material Aislante	1e-10	1
Electrodos Distal y Próximo	1.35e7	1

### 3.3.2.2 Discretización del modelo del corazón

Una vez construidas las superficies de las distintas cavidades del corazón, se realiza la discretización de cada una de ellas en elementos finitos definidos por elementos triangulares. Las dimensiones de los elementos finitos cambian de acuerdo a la superficie y siguen un orden creciente conforme se avanza a superficies externas. Posteriormente se realizan la discretización en 3D en elementos tetraédricos de segundo orden. Todo el proceso de construcción y discretización del modelo se ha realizado en el software Hypermesh.

Una vez construida la malla, los modelos son exportados a un archivo \*.elx. Este archivo contiene las coordenadas (x, y, z) de cada uno de los nodos y elementos distribuidos por “colectores”, o materiales especificados para cada material o tejido, al cual pertenece cada uno de estos elementos. Hay que tener en cuenta, que los elementos y nodos deben estar numerados desde 1, sino es así utilizar la función “renumber” en Hypermesh. Por último, en el software de Hypermesh se definen las condiciones de contorno, en este caso de Dirichlet, definiendo la tensión en los electrodos correspondientes.

### 3.3.2.3 Software utilizado

El software utilizado para resolver específicamente el problema de campos eléctricos complejos, por medio de elementos finitos de segundo orden, ha sido desarrollado en la Universidad Técnica de Graz (Austria). Este software funciona bajo funciones de Matlab. Por lo tanto, nos permite simular los modelos en 3D realizando el análisis de impedancia compleja en el rango de frecuencia desde 1 kHz hasta 1MHz.

Para obtener el resultado de la impedancia simulada, se deben seguir los siguientes pasos:

4. Una vez creados los archivos “\*.elx” los cuales contienen las coordenadas geométricas, materiales, y condiciones de Dirichlet, se utiliza la función “*igte\_parser*” en Matlab. Esta función genera las siguientes matrices, almacenadas en un archivo “\**igte.mat*”.
- *igte\_dirichlet\_matrix*. (n x 3) Contiene el número de los nodos (n) en los cuales están definidas las condiciones de Dirichlet, el colector y su valor.
  - *igte\_element\_matrix*. (e x N) Contiene la conectividad de todos los elementos (e) separados por “colectores”. En los elementos de segundo orden contiene los 10 nodos de cada elemento (N = # Elemento, Nodo 1... Nodo 10, Colector).
  - *igte\_material\_matrix*. (c x m). Esta matriz contiene el identificador para cada colector (c), y sus características eléctricas ( $\sigma$  y  $\epsilon_r$ ). Es en esta matriz donde se introducen estos valores correspondientes para cada material utilizado, (m = c,  $\sigma$ ,  $\epsilon_r$ ).
  - *igte\_neumann\_matrix*. Esta matriz es nula. Ya que no se especifican las condiciones de Neumann en el procesado utilizado.
  - *igte\_node\_matrix*..
  - *igte\_normal\_assembly*. No es necesaria para nuestro propósito.
  - *igte\_surface\_node\_matrix*. (sn x i)Matriz con todos los nodos, que se encuentren sobre las superficies definidas (sn). Las columnas (i) identifican para cada nodo su número, sus coordenadas, el colector y las condiciones de contorno.
  - *igte\_surface\_structure*. Es una estructura que contiene para cada “colector” una matriz con todos los elementos que la conforman.

5. Se ejecuta la función “main\_\*”. En esta función se definen:
  - Modelpath. la ubicación del archivo \*\_igte.mat.
  - Solver\_path. Ubicación del solver, en una carpeta denominada *fort-fem-grad-complex*.
  - Eval\_node. Es el vector con los número de nodos en los cuales se calculara la impedancia.
  - Currente\_surface. El número de superficie en la cual se calcula la corriente total.
  - Num\_freq. El número de frecuencias a utilizar.
  - Material\_indices. El número de materiales a utilizar.
6. Al terminar de ejecutarse la función, se guarda un archivo res\_\*.mat donde se encuentra:
  - Tension\_dif. La tensión en los nodos especificados.
  - transimp. La transimpedancia en los nodos especificados.
  - Eval\_node. Los nodos en los cuales se realizo el cálculo de tensión.
  - ccorriente. El valor de la corriente calculada.
7. Si se desea visualizar los resultados de los potenciales calculados. Entonces se debe ejecutar la función “igte2hm” en Matlab. Y da por resultado un archivo \*.res. El cual puede ser procesado en Hypermesh donde se podrá visualizar las líneas equipotenciales para el modelo.

### 3.3.3. Evaluación del factor de celda

Si consideramos un cilindro de material homogéneo de longitud  $L$  y área  $A$  medido desde los extremos, la relación entre la impedancia ( $R + jX$ ) de este objeto y sus propiedades eléctricas ( $\sigma$  y  $\varepsilon$ ) es

$$R + jX = \frac{L}{A} \frac{1}{\sigma + j\omega\varepsilon}$$

La relación entre longitud y área  $L/A$  de dimensiones [ $\text{m}^{-1}$ ] es el denominado factor de celda. Usualmente, el factor de celda nos permite conocer la conductividad y permitividad a partir de medidas realizadas *in vitro* en unas condiciones geométricas muy bien definidas (Grimnes and Martinsen, 2000).

El factor de celda ( $k$ ) estará determinado por las condiciones geométricas de la celda de medida. En general, para cualquier geometría, se podría definir un factor de celda de la forma

$$k = \frac{d}{S_{equiv}}$$

donde  $d$  es distancia interelectrodos y  $S_{equiv}$  una superficie equivalente que dependerá de factores geométricos específicos. Por lo tanto, la impedancia específica del tejido ( $Z_{tejido}$ ) se calculará a partir de la impedancia medida ( $Z_{medida}$ ) aplicando el factor de celda ( $k$ ):

$$Z_{tejido} = Z_{medida} / k$$

El factor de celda está determinado, primordialmente, por la geometría (Littwitz et al., 1990) pero también por la frecuencia (Bao et al., 1993) ya que la distribución de corriente en el objeto depende de sus propiedades eléctricas y estas pueden variar con la frecuencia.

En las medidas no transmurales  $k$  fue determinado experimentalmente mediante la medida de la impedancia de una solución salina (0.9% NaCl a 25°C) empleando los mismos cuatro electrodos de aguja y el equipo de medida utilizados en las medidas *in situ* en animales.

El factor de celda ( $k$ ) para medidas transmurales fue calculado a partir de simulaciones. Para ello, se construyeron los dos modelos del corazón en 3D FEM (uno para corazón sano y otro para un corazón con cicatriz) descritos previamente. El grosor del miocardio utilizado en los modelos fue el valor medio obtenido de los análisis histológicos de cada animal. Para tejido con infarto crónico 4 mm y para el tejido sano e isquémico 12 mm. Una resistividad isotropa y uniforme ( $\rho_{sim}$ ) fue asignada a todo el tejido para calcular la medida de impedancia ( $Z_{sim}$ ).

Una vez obtenida la impedancia simulada, calculamos la superficie equivalente tanto para miocardio sano, isquemia aguda y cicatriz:

$$S_{equiv} = \frac{\rho_{sim} d_{sim}}{Z_{sim}}$$

Con estos valores de superficie, se calculó el factor  $k$  como la relación entre el grosor y la superficie equivalente calculada.

$$k = \frac{d_{sim}}{S_{equiv}}$$

Una vez obtenido el factor de celda para cada medida, se calculó la impedancia específica del tejido de miocardio para las medidas transmurales.

La principal limitación de este método es que hemos considerado un objeto con impedancia específica homogénea e isotropa. Sin embargo, para un objeto anisótropo (como es el caso del miocardio) el factor de celda también depende de la distribución y dirección de las líneas de corriente dentro del objeto. Otro factor a tener en cuenta es que se ha utilizado un factor de celda “medio”, definido para la media de grosores de los miocardios medidos, por lo que las medidas individuales pueden estar sobreestimadas o subestimadas dependiendo del grosor del miocardio de cada animal en la zona de medida. Estos dos factores hacen que la magnitud de la impedancia específica estimada tenga una exactitud limitada para cada animal, aunque en media la estimación será más exacta. Es importante hacer notar que el ángulo de fase de la impedancia, o su inversa la conductividad compleja, no dependen del factor de celda para objetos con conductividad isotrópica, por lo que la fase será más independiente de la geometría del objeto que la magnitud.

### 3.3.4. Análisis de Datos

En las medidas experimentales, las variaciones de impedancia producidas por la contracción del corazón fueron reducidas promediando 5 espectros consecutivos de impedancia. Para reducir la ganancia sistemática y los errores de fase cada espectro de impedancia las medidas fueron calibradas utilizando el método a 3 referencias (Bragos et al., 1995). Los 3 espectros de referencia fueron adquiridos midiendo 3 soluciones salinas de conductividad conocida. La significancia de las diferencias en los valores de impedancia fue determinada por la prueba t-Student. Para cada prueba estadística, los resultados fueron considerados como significativos para un valor  $p < 0.05$ .

## 3.4. Resultados

La impedancia no transmural fue medida en 7 zonas sanas (grupo I), 7 zonas de isquemia (grupo I) y 7 zonas de cicatriz (grupo II). En el grupo II, todos los 7 animales desarrollaron un infarto de miocardio crónico transmural con un grosor de 3-4 mm y una capa subendocárdica de células vivas de 0.2-0.3 mm. El tejido infartado estaba compuesto por fibroblastos, fibras de colágeno y pocos vasos capilares de acuerdo con los resultados de patología. Las siete zonas sanas medidas en el grupo II no fueron incluidas en el grupo de tejido sano, debido a que el corazón presentaba hipertrofia y no podría ser considerado como sano al tener un infarto de 1 mes de antigüedad.

La impedancia transmural fue medida en 37 zonas: 17 en el área de infarto, 9 en el miocardio sano, 5 en el borde del infarto y 6 en el miocardio sano durante la isquemia aguda (1 de los animales murió prematuramente). Los cuatro cerdos (grupo III) desarrollaron un infarto de miocardio transmural anterior con un grosor cerca de 4 mm y una capa subendocárdica de células vivas de 0.1-0.3 mm.

Los resultados se muestran en tres apartados. En el primero se comparan las dos técnicas de medida (no transmural vs. transmural) para cada uno de los estados del tejido de miocardio. En el segundo se analiza cual de las dos técnicas de medida tiene una diferencia más significativa entre los distintos estados del tejido. Por último, en el tercer apartado se realiza una estimación del error en las medidas.

### 3.4.1. Comparación entre técnicas: Medida no transmural vs. Transmural

Para el miocardio sano no existen diferencias significativas ( $p > 0.4$ ) entre la magnitud de impedancia transmural y no transmural en todo el espectro, ver Tabla 3-4. En el espectro del ángulo de fase, sobre 10 kHz, la diferencia entre el valor medio se incrementa, alcanzando un máximo a 750 kHz de  $8^\circ$  (no transmural:  $-7.3 \pm 3.8^\circ$  vs transmural:  $-15.3 \pm 5.9^\circ$ ,  $p = 0.15$ ), Figura 3-11.

Los espectros de magnitud para el tejido de miocardio, después de 60 minutos de isquemia aguda, tanto no transmural como transmural no presentan una diferencia significativa (Figura 3-12). En cambio, el espectro del ángulo de fase presenta una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) entre los dos métodos de medida. La impedancia específica muestra una relajación a baja frecuencia ( $-17^\circ$  a 10 kHz) y esta fase se

mantiene hasta los 300 kHz, mientras que la impedancia específica transmural únicamente muestra una relajación dominante a alta frecuencia. Existe una diferencia de fase mayor que 9° entre los 316 kHz y 750 kHz ( $p < 0.001$ ), ver Tabla 3-5.

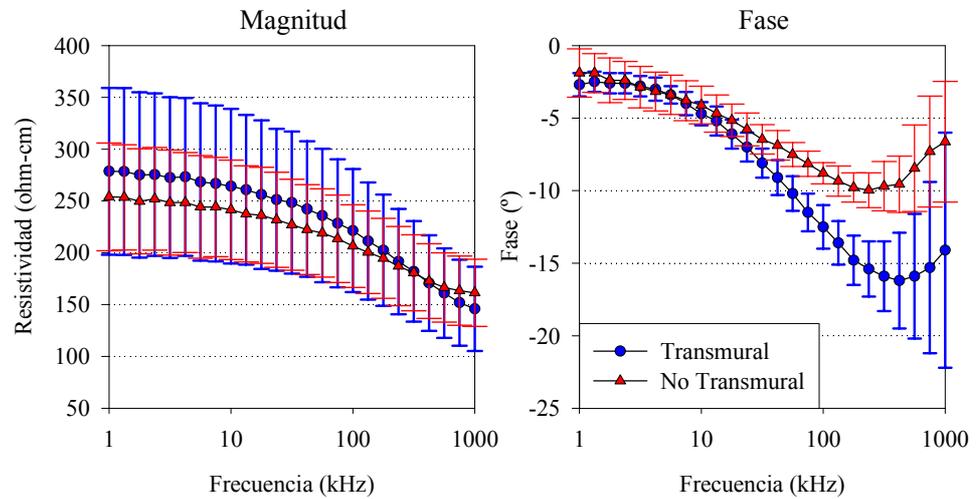


Figura 3-11. Impedancia específica, magnitud ( $\Omega \text{ cm}$ ) y fase ( $^\circ$ ) para tejido sano. Medidas No Transmurales vs. Medidas Transmurales.

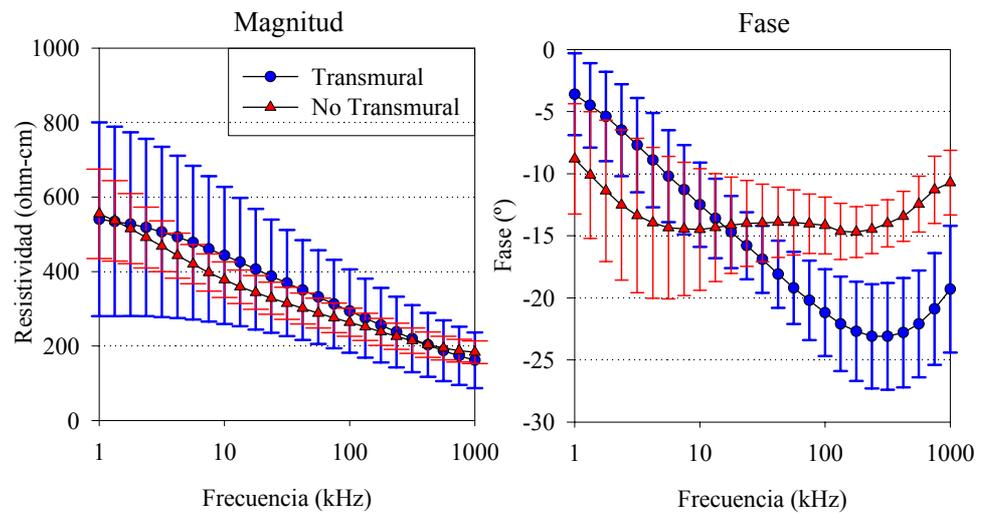


Figura 3-12. Magnitud y Fase de la impedancia específica para isquemia aguda. Medidas No Transmurales vs. Transmurales.

La impedancia específica del miocardio infartado presenta espectros con una tendencia plana. La diferencia entre las medidas no transmurales y transmurales son insignificantes tanto en magnitud como en ángulo de fase (Figura 3-13).

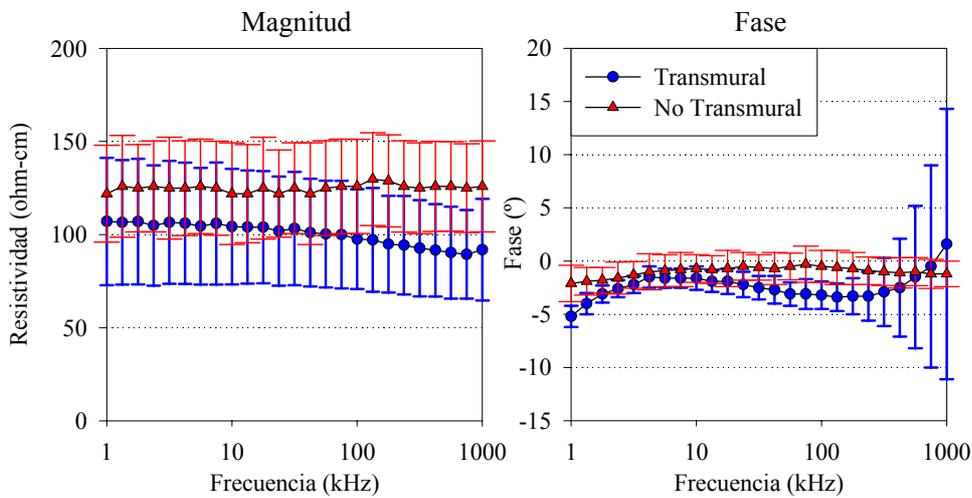


Figura 3-13. Magnitud y Fase de la impedancia específica para cicatriz, para medidas transmurales y no transmurales.

### 3.4.2. Comparación entre los estados del tejido de miocardio

Utilizando medidas no transmurales, la isquemia aguda muestra un incremento de 118% en la magnitud de impedancia a 1 kHz con respecto al miocardio sano ( $p < 0.0001$ ), mientras que la cicatriz muestra un decremento del 52% ( $p < 0.0001$ ).

Para medidas transmurales, se obtienen cambios de la misma magnitud (94%) entre el tejido sano e isquémico, pero con una significancia menor ( $p = 0.056$ ). La impedancia de la cicatriz muestra una disminución del 62% con respecto al tejido sano ( $p < 0.0001$ ).

El espectro del ángulo de fase proporciona una mejor diferenciación de tejidos que el espectro de la magnitud tanto en las medidas transmurales como en las medidas no transmurales. Las frecuencias que muestran la mayor diferencia significativa entre el tejido infartado y sano son 237 kHz para medidas no transmurales ( $p \ll 0.0001$ ) y 178 kHz para medidas transmurales ( $p \ll 0.0001$ ). Para diferenciar entre el tejido sano e isquémico, las frecuencias óptimas son 56 kHz para medidas no transmurales ( $p < 0.0001$ ) y 42 kHz para medidas transmurales ( $p < 0.0003$ ).

La Figura 3-14, nos muestra el grupo completo de resultados (valor medio  $\pm$  SD), los distintos estados del tejido de miocardio para ambos métodos de medida.

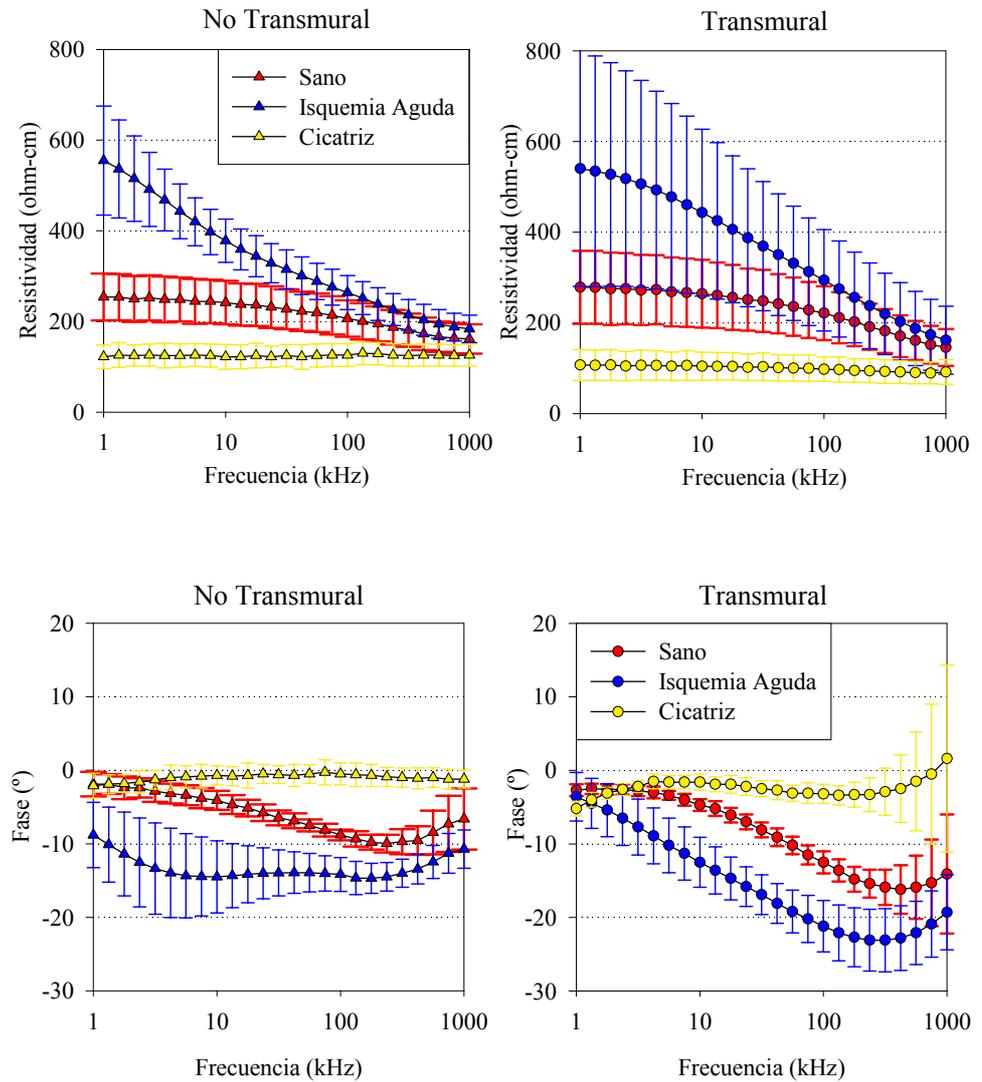


Figura 3-14. Impedancia específica media (Magnitud y Fase) para miocardio sano, isquemia aguda y cicatriz utilizando el método No Transmural (grupo izquierdo) y método Transmural (grupo derecho). Valores expresados como valor medio  $\pm$  SD.

En las Tabla 3-4 y Tabla 3-5, se encuentran los valores medios y la desviación estándar para las medidas no transmurales y transmurales. Únicamente para algunas

frecuencias seleccionadas. El conjunto de datos completos puede consultarse en el ANEXO I.

### 3.4.3. Estimación del error de medida

Las variaciones en las medidas de magnitud y fase en el miocardio infartado son una buena estimación del error de medida. Ya que, en teoría, la ausencia de células en la mayor parte de la pared no produciría ningún fenómeno de relajación (ángulo de fase igual a cero y magnitud constante) en el rango de frecuencias analizado. La ausencia de células vivas se ha confirmado con el resultado de los análisis histológicos del miocardio de infarto crónico, los cuales revelan que las células sobrevivientes forman una delgada capa (0.1-0.3 mm) sobre el endocardio y el resto esta compuesto de fibroblastos y colágeno.

Por lo tanto, los errores en las medidas no transmurales están en el rango de  $1.3 \Omega \cdot \text{cm}$  y  $0.98^\circ$  a 1 kHz. Para las medidas transmurales, el error está en el rango de  $5.1 \Omega \cdot \text{cm}$  y  $2.4^\circ$  en todo el rango de frecuencias. Nótese que el error, especialmente para las medidas transmurales, es mayor a baja ( $6.8 \Omega \cdot \text{cm}$  y  $5.2^\circ$  a 1 kHz) y alta frecuencia ( $10 \Omega \cdot \text{cm}$  y  $1.5^\circ$  a 562 kHz). Esto es debido a la impedancia del electrodo de referencia y las capacitancias parásitas entre el catéter y el cuerpo.

Tabla 3-4. Magnitud de impedancia específica ( $\Omega$  cm) para tejido de miocardio en función del método de medida y del estado del tejido. Valores expresado en valor medio  $\pm$  SD.

Tejido	Frecuencia	No transmural	Transmural
Miocardio Sano	1.00	254 $\pm$ 52	279 $\pm$ 81
	3.16	249 $\pm$ 51	273 $\pm$ 77
	10.00	242 $\pm$ 48	264 $\pm$ 75
	31.60	227 $\pm$ 44	248 $\pm$ 68
	100.00	206 $\pm$ 40	222 $\pm$ 59
	316.00	181 $\pm$ 37	182 $\pm$ 48
	1000.00	161 $\pm$ 32	146 $\pm$ 41
Isquemia Aguda (1 hora)	1.00	555 $\pm$ 120	540 $\pm$ 260
	3.16	468 $\pm$ 68	506 $\pm$ 229
	10.00	378 $\pm$ 48	443 $\pm$ 184
	31.60	315 $\pm$ 43	369 $\pm$ 142
	100.00	264 $\pm$ 38	294 $\pm$ 112
	316.00	214 $\pm$ 34	220 $\pm$ 90
	1000.00	184 $\pm$ 30	162 $\pm$ 75
Miocardio infartado (cicatriz)	1.00	122 $\pm$ 26	107 $\pm$ 34
	3.16	125 $\pm$ 27	107 $\pm$ 33
	10.00	122 $\pm$ 27	104 $\pm$ 31
	31.60	125 $\pm$ 24	103 $\pm$ 30
	100.00	126 $\pm$ 25	98 $\pm$ 27
	316.00	125 $\pm$ 24	93 $\pm$ 26
	1000.00	126 $\pm$ 24	92 $\pm$ 27

Tabla 3-5. Angulo de Fase (°) para tejido de miocardio en función del método de medida y del estado del tejido. Valores expresados como valor medio  $\pm$  SD.

Tejido	Frecuencia	No transmural	Transmural
Miocardio Sano	1.00	-1.9 $\pm$ 1.7	-2.7 $\pm$ 0.8
	3.16	-2.9 $\pm$ 1.4	-2.8 $\pm$ 0.7
	10.00	-4.1 $\pm$ 1.3	-4.7 $\pm$ 0.8
	31.60	-6.5 $\pm$ 1.0	-8.1 $\pm$ 1.0
	100.00	-8.8 $\pm$ 0.7	-12.5 $\pm$ 1.5
	316.00	-9.7 $\pm$ 1.7	-15.9 $\pm$ 2.4
Isquemia Aguda (1 hora)	1000.00	-6.6 $\pm$ 4.2	-14.1 $\pm$ 8.1
	1.00	-8.8 $\pm$ 4.4	-3.6 $\pm$ 3.3
	3.16	-13.4 $\pm$ 6.2	-7.7 $\pm$ 3.8
	10.00	-14.5 $\pm$ 4.9	-12.5 $\pm$ 3.4
	31.60	-14.0 $\pm$ 3.1	-16.9 $\pm$ 2.7
	100.00	-14.2 $\pm$ 2.3	-21.2 $\pm$ 3.5
Miocardio infartado (cicatriz)	316.00	-14.0 $\pm$ 1.9	-23.1 $\pm$ 4.3
	1000.00	-10.7 $\pm$ 2.6	-19.3 $\pm$ 5.1
	1.00	-2.1 $\pm$ 1.7	-5.2 $\pm$ 1.0
	3.16	-1.3 $\pm$ 1.3	-2.2 $\pm$ 0.8
	10.00	-0.7 $\pm$ 1.3	-1.6 $\pm$ 1.1
	31.60	-0.6 $\pm$ 1.2	-2.5 $\pm$ 1.1
	100.00	-0.5 $\pm$ 1.5	-3.2 $\pm$ 1.3
	316.00	-1.0 $\pm$ 1.3	-2.9 $\pm$ 3.2
	1000.00	-1.2 $\pm$ 1.2	-1.6 $\pm$ 12.7

### 3.5. Discusión/Conclusión

Son de remarcar las diferencias en los valores promedios de resistividad a 1 kHz reportados por diferentes autores y las desviaciones estándar altas, especialmente para el tejido isquémico. Esta dispersión implica una fuerte limitación en el uso de la resistividad como un estimador para la caracterización del tejido.

Para tejido sano, el ángulo de fase transmural es mayor que el ángulo de fase no transmural. Esto puede ser explicado tomando en cuenta las vías de la corriente eléctrica a través del tejido. En las medidas no transmurales, la corriente fluye principalmente a lo largo de la dirección de las fibras, atravesando menos paredes celulares que cuando fluye en dirección transmural.

Debido a que existe un mayor número de uniones o canales intercelulares (gap-junctions) en la dirección longitudinal (80%) que en la dirección transversal (20%) (Hoyt et al., 1989), el cierre de estos canales durante la isquemia aguda produciría distintos cambios de impedancia en las dos direcciones. Este efecto puede observarse en nuestros resultados comparando el espectro transmural con el no transmural después de 60 minutos de isquemia aguda (Figura 3-12). La baja frecuencia de relajación en las medidas no transmurales (10 kHz) no aparece en las medidas transmurales. Este resultado está de acuerdo con el trabajo de Schaefer et al., (2002). En él, utilizando medidas no transmurales, se detectó un máximo incremento de permitividad y un decremento de conductividad a 13 kHz producido por el cierre de las gap-junctions que fue inducido por la aplicación de heptano en la perfusión cardioplejica utilizada.

La magnitud de la medida de impedancia a 1 kHz es adecuado para diferenciar entre los tres estados de tejidos de miocardio utilizando una punta de 4 agujas con un factor de celda conocido. Sin embargo, utilizando un método a 3 electrodos con catéter, la medida de impedancia depende de la impedancia específica así como también del grosor de la pared del miocardio. Los cambios en el grosor de la pared en distintas partes del corazón y la variabilidad intersujeto producirían una dispersión mayor sobre la impedancia medida. Esto puede observarse en nuestros resultados en la SD para la magnitud transmural comparada con la SD de la magnitud no transmural. Por esta razón, la diferenciación en medidas transmurales es mejor cuando el ángulo de fase es utilizado a las frecuencias óptimas.

Se ha demostrado anteriormente (Warren et al., 2000) que es posible detectar un infarto crónico transmural empleando un catéter percutáneo y un electrodo cutáneo utilizando el ángulo de fase. Basándose en los resultados obtenidos, también parece

factible detectar isquemia aguda utilizando el mismo método mínimamente invasivo. Estudiar esta viabilidad es, entre otros, el objeto del siguiente capítulo.

**REFERENCIAS**

- Bao, J.Z., Davis, C.C. and Schmukler, R.E. (1993) Impedance Spectroscopy of Human Erythrocytes - System Calibration and Nonlinear Modeling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40, 364-378.
- Bragos, R., Casas, O., Rosell, J., Riu, P.J., Rodriguez-Sinovas, A. and Cinca, J. (2001) Detection of Healed Myocardium Scar In Pigs Measuring The Electrical Impedance Spectrum With A Percutaneous Catheter. XI ICEBI, International Conference on Electrical Bio-Impedance, Oslo, Norway, pp. 63-66.
- Bragos, R., Riu, P., Cairo, J., Montesinos, J.L. and Tinto, A. (1995) On-line estimation of biomass in free and immobilized cell cultures using two-frequency measurements. IX International Conference on Electrical Bio-Impedance, Heidelberg, Germany, pp. 59-62.
- Bragos, R., Riu, P.J., Warren, M., Tresanchez, M., Carreno, A. and Cinca, J. (1996) Changes in myocardial impedance spectrum during acute ischemia in the in-situ pig heart. *Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE*, Vol. 5, pp. 1953-1954.
- Cao, H., Tungjitkusolmun, S., Choy, Y.B., Tsai, J.Z., Vorperian, V.R. and Webster, J.G. (2002) Using electrical impedance to predict catheter-endocardial contact during RF cardiac ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49, 247-253.
- Cao, H., Vorperian, V.R., Tsai, J.Z., Tungjitkusolmun, S., Woo, E.J. and Webster, J.G. (2000) Temperature measurement within myocardium during in vitro RF catheter ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47, 1518-1524.
- Cinca, J., Warren, M., Carreno, A., Tresanchez, M., Armadans, L., Gomez, P. and SolerSoler, J. (1997) Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning - Correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation*, 96, 3079-3086.

- Cinca, J., Warren, M., Rodriguez-Sinovas, A., Tresanchez, M., Carreno, A., Bragos, R., Casas, O., Domingo, A. and Soler-Soler, J. (1998) Passive transmission of ischemic ST segment changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. *Cardiovascular Research*, 40, 103-112.
- Ellenby, M.I., Small, K.W., Wells, R.M., Hoyt, D.J. and Lowe, J.E. (1987) Online Detection of Reversible Myocardial Ischemic-Injury by Measurement of Myocardial Electrical-Impedance. *Annals of Thoracic Surgery*, 44, 587-597.
- Fallert, M.A., Mirotznik, M.S., Downing, S.W., Savage, E.B., Foster, K.R., Josephson, M.E. and Bogen, D.K. (1993) Myocardial Electrical-Impedance Mapping of Ischemic Sheep Hearts and Healing Aneurysms. *Circulation*, 87, 199-207.
- Grimnes, S. and Martinsen, O.G. (2000) *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. Academic Pres.
- Hoyt, R.H., Cohen, M.L. and Saffitz, J.E. (1989) Distribution and 3-Dimensional Structure of Intercellular-Junctions in Canine Myocardium. *Circulation Research*, 64, 563-574.
- Littwitz, C., Ragheb, T. and Geddes, L.A. (1990) Cell Constant of the Tetrapolar Conductivity Cell. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 28, 587-590.
- Roberts, D.E. and Scher, A.M. (1982) Effect of Tissue Anisotropy on Extracellular Potential Fields in Canine Myocardium Insitu. *Circulation Research*, 50, 342-351.
- Rush, S., McFee, R. and Abildskov, J.A. (1963) Resistivity of Body Tissues at Low Frequencies. *Circulation Research*, 12, 40-&.
- Salazar, Y., Bragos, R., Cinca, J. and Rosell, J. (2004) Transmural versus Non-Transmural In situ Electrical Impedance Spectrum for Healthy, Ischemic and Healed Myocardium. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Accepted.
- Schaefer, M., Gross, W., Ackemann, J. and Gebhard, M.M. (2002) The complex dielectric spectrum of heart tissue during ischemia. *Bioelectrochemistry*, 58, 171-180.
- Schneck, D.J. (2000) An Outline of Cardiovascular Structure and Function. In Bronzino, J.D. (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press in cooperation with IEEE Press, Vol. 1, pp. 1-1:1-12.

- Schwartzman, D., Chang, I., Michele, J.J., Mirotznik, M.S. and Foster, K.R. (1999) Electrical impedance properties of normal and chronically infarcted left ventricular myocardium. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 3, 213-224.
- Steendijk, P., Mur, G., Vandervelde, E.T. and Baan, J. (1993) The 4-Electrode Resistivity Technique in Anisotropic Media - Theoretical-Analysis and Application on Myocardial Tissue in-Vivo. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40, 1138-1148.
- Steendijk, P., Vandervelde, E.T. and Baan, J. (1994) Dependence of Anisotropic Myocardial Electrical-Resistivity on Cardiac Phase and Excitation-Frequency. *Basic Research in Cardiology*, 89, 411-426.
- Streeter, D., Jr, Spotnitz, H., Patel, D., Ross, J., Jr and Sonnenblick, E. (1969) Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circulation Research*, 24, 339-347.
- Tsai, J.Z., Will, J.A., Hubbard-Van Stelle, S., Cao, H., Tungjitkusolmun, S., Choy, Y.B., Haemmerich, D., Vorperian, V.R. and Webster, J.G. (2002) In-vivo measurement of swine myocardial resistivity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49, 472-483.
- Tungjitkusolmun, S., Woo, E.J., Cao, H., Tsai, J.Z., Vorperian, V.R. and Webster, J.G. (2000) Thermal-electrical finite element modelling for radio frequency cardiac ablation: effects of changes in myocardial properties. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 38, 562-568.
- Wang, Y.Q., Haynor, D.R. and Kim, Y. (2001) An investigation of the importance of myocardial anisotropy in finite-element modeling of the heart: Methodology and application to the estimation of defibrillation efficacy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48, 1377-1389.
- Warren, M., Bragos, R., Casas, O., Rodriguez-Sinovas, A., Rosell, J., Anivarro, I. and Cinca, J. (2000) Percutaneous electrocatheter technique for on-line detection of healed transmural myocardial infarction. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 23, 1283-1287.
- Zhang, J., Tsai, J.Z., Cao, H., Chen, Y., Will, J.A., Vorperian, V.R. and Webster, J.G. (2003) Noncontact radio-frequency ablation for obtaining deeper lesions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50, 218-223.

Zheng, X.S., Walcott, G.P., Hall, J.A., Rollins, D.L., Smith, W.M., Kay, G.N. and Ideker, R.E. (2000) Electrode impedance: An indicator of electrode-tissue contact and lesion dimensions during linear ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 4, 645-654.