



UNIVERSITAT POLITÈCNICA  
DE CATALUNYA

*Programa de Ingeniería Biomédica*

*División de Instrumentación y Bioingeniería del*

*Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica*

*Departamento de Ingeniería Electrónica*

***Caracterización de Tejidos Cardiacos  
mediante métodos Mínimamente  
Invasivos y No Invasivos basados en  
Espectroscopia de Impedancia  
Eléctrica***

*Tesis doctoral presentada a la  
Universidad Politécnica de Cataluña  
para la obtención del grado de doctor*

***Yolocauhtli Salazar Muñoz***

*Director. Javier Rosell-Ferrer*



*A mis padres*

*y*

*A Lazaro*



# ÍNDICE

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN.....</b>         | <b>9</b>  |
| <b>AGRADECIMIENTOS.....</b> | <b>11</b> |
| <b>ACRÓNIMOS.....</b>       | <b>13</b> |

## **INTRODUCCIÓN.....**

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>1.....</b>                         | <b>15</b> |
| 1.1.    MOTIVACIÓN.....               | 17        |
| 1.2.    OBJETIVOS .....               | 22        |
| 1.3.    ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO..... | 24        |

## **INTRODUCCIÓN A LA MEDIDA DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA DE TEJIDOS BIOLÓGICOS**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>2.....</b>  | <b>29</b> |
| 2.1.    ANTECEDENTES DE LA MEDIDA DE LA IMPEDANCIA ELÉCTRICA ..... | 31        |
| 2.2.    DEFINICIÓN DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA .....                   | 32        |
| 2.3.    PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS .....     | 33        |
| 2.4.    IMPEDANCIA DE ELECTRODO .....                              | 38        |
| 2.5.    DISTINTOS MÉTODOS DE MEDIDA .....                          | 40        |
| 2.5.1. <i>Método a dos electrodos (2EM)</i> .....                  | 40        |
| 2.5.2. <i>Método a cuatro electrodos (4EM)</i> .....               | 42        |
| 2.5.3. <i>Método a tres electrodos (3EM)</i> .....                 | 42        |

## **MÉTODOS INVASIVOS**

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>3.....</b>              | <b>47</b> |
| 3.1.    INTRODUCCIÓN ..... | 49        |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 3.2.   | ESTADO DEL ARTE .....   | 52 |
| 3.2.1. | <i>Medidas No Transmurales a 1 kHz</i> .....  | 53 |
| 3.2.2. | <i>Multifrecuencia No Transmural</i> .....  | 55 |
| 3.2.3. | <i>Transmural</i> .....   | 55 |
| 3.3.   | MÉTODOS .....   | 57 |
| 3.3.1. | <i>Método experimental</i> .....  | 57 |
| 3.3.2. | <i>Modelo del corazón en 3D de elementos finitos para la evaluación del factor de celda</i> ..... | 62 |
| 3.3.3. | <i>Evaluación del factor de celda</i> .....   | 69 |
| 3.3.4. | <i>Análisis de Datos</i> .....  | 71 |
| 3.4.   | RESULTADOS .....  | 72 |
| 3.4.1. | <i>Comparación entre técnicas: Medida no transmural vs. Transmural</i> .....                      | 72 |
| 3.4.2. | <i>Comparación entre los estados del tejido de miocardio</i> .....                                | 74 |
| 3.4.3. | <i>Estimación del error de medida</i> .....   | 76 |
| 3.5.   | DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN .....  | 79 |

## MÉTODO MÍNIMAMENTE INVASIVO

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>4.</b> | .....  | <b>85</b> |
| 4.1.      | INTRODUCCIÓN .....   | 87        |
| 4.2.      | ESTADO DEL ARTE .....  | 89        |
| 4.3.      | CONSTRUCCIÓN DE MODELOS EN ELEMENTOS FINITOS .....   | 91        |
| 4.3.1.    | <i>Modelo de elementos finitos cilíndrico bicapa</i> .....   | 91        |
| 4.3.2.    | <i>Modelo de elementos finitos del tórax</i> .....   | 95        |
| 4.4.      | MÉTODOS EXPERIMENTALES .....   | 104       |
| 4.4.1.    | <i>Medidas in vitro</i> .....  | 104       |
| 4.4.2.    | <i>Medidas preliminares en animales in vivo e in situ</i> .....  | 107       |
| 4.4.3.    | <i>Aplicación de medidas mínimamente invasivas en la detección de rechazo post-transplante de corazón: medidas experimentales en humanos</i> ..... | 110       |
| 4.4.4.    | <i>Método de calibración de las medidas con el equipo multiparamétrico en humanos</i> .....  | 114       |
| 4.5.      | RESULTADOS .....   | 115       |
| 4.5.1.    | <i>Resultados del modelo de elementos finitos cilíndrico bicapa</i> .....  | 115       |
| 4.5.2.    | <i>Resultados de las medidas experimentales in vitro: solución salina-agar y tejido de miocardio</i> .....   | 120       |
| 4.5.3.    | <i>Resultados del modelo de elementos finitos del tórax</i> .....  | 127       |
| 4.5.4.    | <i>Resultados de las medidas experimentales en modelos animales in vivo</i> .....  | 132       |
| 4.5.5.    | <i>Resultado de las medidas experimentales en humanos</i> .....  | 132       |
| 4.6.      | RESUMEN Y DISCUSIÓN .....  | 132       |
| 4.7.      | CONCLUSIONES .....   | 132       |

## MÉTODO NO INVASIVO

|  |            |
|--|------------|
| <b>5.....</b>  | <b>132</b> |
| 5.1. INTRODUCCIÓN .....  | 132        |
| 5.2. ESTADO DEL ARTE .....   | 132        |
| 5.3. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO DE ELEMENTOS FINITOS DEL TÓRAX CON ELECTRODOS SUPERFICIALES .....   | 132        |
| 5.3.1. <i>Modelo con 4 electrodos superficiales</i> .....  | 132        |
| 5.3.2. <i>Modelo con 16 electrodos superficiales</i> .....   | 132        |
| 5.3.3. <i>Estimación del error de medida en el modelo de elementos finitos del tórax con 16 electrodos superficiales</i> .....           | 132        |
| 5.3.4. <i>Optimización de la estrategia de inyección-detección</i> .....   | 132        |
| 5.4. MEDIDAS EN UN PHANTOM RESISTIVO.....  | 132        |
| 5.5. RESULTADOS.....   | 184        |
| 5.5.1. <i>Resultados de los modelos de elementos finitos con posición estándar de electrodos</i> .....                                   | 184        |
| 5.5.2. <i>Resultados del modelo resistivo del tórax para las posiciones óptimas de electrodos y del phantom resistivo</i> .....          | 186        |
| 5.5.3. <i>Optimización de la configuración a 4 electrodos para detección de isquemia aguda en el modelo de impedancia compleja</i> ..... | 190        |
| 5.6. DISCUSIÓN / CONCLUSIÓN .....  | 194        |

## CONCLUSIONES

|  |            |
|--|------------|
| <b>6.....</b>  | <b>199</b> |
| 6.1. MÉTODOS INVASIVOS.....  | 201        |
| 6.2. MÉTODOS MÍNIMAMENTE INVASIVOS.....  | 202        |
| 6.2.1. <i>Modelo in vitro</i> .....  | 202        |
| 6.2.2. <i>Modelo del tórax</i> .....   | 202        |
| 6.3. MÉTODOS NO INVASIVOS .....  | 205        |
| 6.4. CONCLUSIONES GENERALES ACERCA DE LAS MEDIDAS DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN PACIENTES EN ENTORNO HOSPITALARIO. .... | 206        |
| 6.5. DESARROLLO FUTURO EN LA CARACTERIZACIÓN DEL MIOCARDIO MEDIANTE MÉTODOS DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA .....            | 208        |

|                    |            |
|--------------------|------------|
| <b>ANEXOS.....</b> | <b>209</b> |
|--------------------|------------|

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>REFERENCIAS.....</b> | <b>233</b> |
|-------------------------|------------|

|   |            |
|---|------------|
| <b>PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS.....</b> | <b>249</b> |
|---|------------|



## *Resumen*

El objetivo de este trabajo es estudiar la viabilidad de utilizar, en la práctica clínica, métodos de medida mínimamente invasivos y no invasivos para contribuir al diagnóstico del infarto de miocardio y del rechazo de trasplante, a partir de la medida de espectroscopia de impedancia eléctrica (EIE) obteniendo un estimador cuantitativo que nos permita conocer el estado del tejido de miocardio.

Para conseguir este objetivo, la tesis se ha dividido en tres fases dependiendo del grado de invasividad del método de medida empleado. La primera fase consistió en obtener las características eléctricas pasivas del tejido de miocardio, en tres estados: sano, isquemia aguda y cicatriz, a partir de medidas invasivas no transmurales, método a 4 electrodos con electrodos de aguja, y medidas invasivas transmurales, método a 3 electrodos con un catéter intracavitario. Estableciendo las diferencias entre cada estado del tejido de miocardio para cada uno de los métodos de medida.

A partir de estas medidas, y conociendo que era viable utilizar un método transmural para diferenciar el estado del tejido de miocardio, pasamos a la segunda fase. En esta fase construimos un modelo 3D de elementos finitos (EF) de una sección del tórax, que nos predijera la magnitud de los cambios que se podían esperar debido a la presencia de una cicatriz o de una isquemia aguda, además del efecto de movimiento y desplazamiento del catéter dentro de la cavidad. Así mismo, establecer las especificaciones del equipo de medida a utilizar.

Para validar las simulaciones se realizaron experimentos *in vitro* tanto con solución salina-agar y tejido de miocardio. Una aplicación en la práctica clínica fue realizar medidas de EIE en un grupo de pacientes sanos y otro grupo de pacientes con trasplante de corazón, para establecer la viabilidad de la técnica en la detección del rechazo de trasplante agudo.

En la tercera fase, se ha utilizado el modelo 3D de EF del tórax para optimizar la posición de 4 electrodos superficiales para la detección de una isquemia aguda. El modelo se simuló con una inyección de corriente de tensión adyacente-adyacente para una configuración de 16 electrodos que permitiera obtener las matrices de transimpedancia correspondientes y aplicar un algoritmo de optimización.

A partir de todos los resultados obtenidos, podemos establecer que las medidas de impedancia eléctrica, y principalmente su fase, es una herramienta que permite monitorizar eventos fisiológicos y caracterizar estados fisiopatológicos del tejido como la isquemia aguda, la cicatriz e incluso el rechazo en corazones transplantados. Esta caracterización es más fácil con medidas invasivas pero también es posible mediante medidas mínimamente invasivas utilizando catéteres intracavitarios siempre que se realice una calibración adecuada que permita reducir los artefactos presentes en las medidas. El estudio con modelos matemáticos de las técnicas no invasivas ha demostrado que, con cuatro electrodos superficiales, la caracterización del tejido con isquemia aguda requeriría unas prestaciones que no son factibles con la tecnología disponible actualmente.

Por lo tanto, las líneas de trabajo futuro deben enfocarse en diseñar un sistema cuya resolución y precisión permita realizar medidas de caracterización y monitorización del estado del tejido de miocardio on line. Y de esta forma tener una técnica atractiva en el ambiente hospitalario para monitorizar el tejido en la evolución del infarto de miocardio, en los procesos de ablación y en las biopsias endomiocárdicas de trasplante de corazón.

## *Agradecimientos*

He soñado con el contenido de esta página muchas veces, y hoy que es el momento de escribirla, no sé como empezar.

En primer lugar, quiero dar las gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México) por haberme brindado la oportunidad de emprender este proyecto y contar con el apoyo económico durante todo este tiempo. A pesar de que el trato ha sido totalmente impersonal soy consciente que sin su ayuda no lo hubiera podido realizar.

Deseo expresarle mi más profundo agradecimiento a mi tutor y director de tesis, Prof. Javier Rosell, quien me dio la oportunidad de trabajar en este grupo de investigación, involucrarme en un tema actual, interesante y con una aplicación clínica. Por la disponibilidad en todo momento para que no me perdiera ni me desesperará en el trayecto. Por sus comentarios acertados para que no viese las cosas tan oscuras. Por que simplemente su ayuda ha sido invaluable.

A todos los profesores del departamento, especialmente al Prof. Ramón Bragòs por estar dispuesto en todo momento a ayudar y por esa forma tan práctica de resolver los problemas. Por enseñarme que este camino no era sinuoso sino estrecho y que tenía que dar muchos rebotes contra la pared.

A todo el equipo de médicos y enfermeras del laboratorio de Hemodinámica del Hospital de Sant Pau, por su apoyo y colaboración en el desarrollo de las medidas experimentales.

Y como no darle las gracias a Alfonso Méndez, quien me enseñado a tratar con la computadora y siempre esta dispuesto a escuchar, platicar y convivir. Y que sin él, el laboratorio no funcionaria.

A todos quienes me acogieron al llegar a esta gran ciudad. Quienes permitieron que me involucrara en las tradiciones y belleza de Cataluña y me han enseñado a apreciarla. A aquellos que me enseñaron que se tenía que trabajar muy duro y no perder el horizonte para alcanzar los objetivos buscados. A todos, los que han estado dispuestos a escucharme y darme aliento en los momentos más difíciles, de todo corazón muchas gracias amigos.

A mis padres y hermanas, que han seguido a mi lado todo este camino, quienes me han enseñado a hacer las cosas con el mayor de los empeños. Muchas gracias por su cariño y apoyo en todas las decisiones que he tomado, y que a pesar de la distancia me han sabido transmitir y hacer sentir.

Y muy especial a Lazaro, mi corazón, quien me ha enseñado a ver la vida desde otro punto de vista. En quien he encontrado siempre un apoyo inmenso durante estos últimos años y me ha hecho sobrellevar los momentos difíciles.

A todos muchas gracias.

## *Acronimos*

**2EM.** Método a 2 electrodos, del inglés 2 Electrode Method,

**3EM.** Método a 3 electrodos, del inglés 3 Electrode Method,

**4EM.** Método a 4 electrodos, del inglés 4 Electrode Method,

**AC.** Arteriopatía Coronaria,

**AD.** Aurícula Derecha,

**AP.** Arteria Pulmonar,

**CK.** Creatina Cinasa,

**CSIC.** Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

**ECG.** Electrocardiograma,

**EF.** Elementos Finitos,

**EIE.** Espectroscopia de Impedancia Eléctrica,

**EMB.** Biopsia Endomiocárdica, del inglés Endomyocardial Biopsy,

**ERA.** Electrodo de Referencia Anterior,

**ERL.** Electrodo de Referencia Lateral,

**ERP.** Electrodo de Referencia Posterior,

**IMA.** Infarto de Miocardio Agudo,

**LAD.** Arteria Descendente Izquierda, del inglés Left Artery Descending,

**MFEIT.** Tomografía de Impedancia Eléctrica Multi Frecuencia, del inglés Multi-Frequency Electrical Impedance Tomography.

**RF.** Radio frecuencia,

**RFCA.** Ablación por radio frecuencia con catéter, del inglés RadioFrequency Catheter Ablation

**RMN.** Resonancia Magnética Nuclear,

**SC.** Seno Coronario,

**SD.** Desviación estándar, del inglés Standard Deviation,

**SPECT.** Tomografía Computarizada de Emisión de Fotones, del inglés Photon Emission Computed Tomography,

**TC.** Tomografía Computarizada,

**TIE.** Tomografía de Impedancia Eléctrica,

**VCI.** Vena Cava Inferior,

**VCS.** Vena Cava Superior,

**VD.** Ventrículo Derecho,

**VI.** Ventrículo Izquierdo,

*CAPÍTULO*

*1*

*INTRODUCCIÓN*



## 1.1. Motivación

Según datos de la Coordinación de Epidemiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de la Secretaría de Salud, en México fallecen al año cerca de medio millón de personas por diversos padecimientos, de las cuales aproximadamente 160 000 (32%) se relacionan con enfermedades del corazón, por lo que éstas ocupan la primera causa de mortalidad. De los 160 000 decesos que ocurren anualmente por enfermedades cardíacas, 90 000 se relacionan con males del aparato circulatorio que dañan el corazón, 42 000 padecimientos isquémicos y de éstas 34 000 de infarto al miocardio.

Herlitz et al., (2002) analizó a los pacientes que ingresan en una unidad de urgencias (Suecia) con sospecha de infarto de miocardio agudo (IMA) con factores de riesgo de mortalidad en relación con los pacientes que fueron hospitalizados o descartados del departamento. En este trabajo se concluye que de los pacientes que ingresan al departamento de urgencias con síntomas, que indican un infarto de miocardio agudo, cerca de la tercera parte son descartados, por no presentar dolor torácico de 15 minutos como mínimo u otros síntomas que indican un infarto de miocardio (elevación o depresión de la onda ST  $\geq 1$  mm, inversión de la onda T). Además, de la exploración tradicional en el departamento de urgencias, el 40% de los pacientes con dolor torácico que son descartados el 5% tienen un infarto de miocardio (Jesse and Kontos, 1997; Kontos et al., 1999). Además, aquellos pacientes a los que no se detectó ninguna incidencia por infarto de miocardio tienen un rango de mortalidad del 16% (Jesse and Kontos, 1997)

Para realizar el diagnóstico del infarto de miocardio, el médico utiliza fundamentalmente los datos procedentes de: a) Anamnesis y Exploración, el paciente acude por dolor torácico típico; b) Electrocardiograma (ECG), cambios del segmento ST (fase aguda) u onda Q (fase crónica); c) Enzimas de necrosis miocárdica, fracción MB de la creatincinasa (CK-MB, CK del inglés, creatine kinase) y troponinas T e I.

Sin embargo, no todos los pacientes que desarrollan un infarto de miocardio muestran cambios en el ECG (Alpert et al., 2000). Por ejemplo en "Quick reference guide for clinicians" (1994), se muestra que la elevación del segmento ST  $> 1$  mm, como una de las primeras muestras del infarto de miocardio agudo, se observa únicamente en un 40%-60% de los pacientes que presentan un infarto de miocardio agudo. Se reconoce que el ECG es insensible al infarto porque los pacientes con

pequeños infartos pueden mostrar cambios mínimos en el ECG durante la fase aguda y a menudo no presentarán ondas Q crónicas.

Las enzimas CK y troponinas T e I pueden ser muy útiles, sin embargo presentan limitaciones. Por ejemplo, los niveles de CK y troponinas pueden presentar un desarrollo temporal distinto dependiendo de si ha ocurrido o no la reperfusión. Y tampoco es útil para localizar el infarto. Tal vez lo más importante es que los niveles de CK no se elevan hasta los primeros días y las troponinas no están elevadas hasta las dos primeras semanas del evento isquémico, por lo que se enfocaron a la detección de infartos antiguos (Mahrholdt et al., 2002). Esto muestra que el análisis enzimático no es un indicador de eventos de isquemia aguda sino de la presencia de un infarto, es decir, existencia de tejido necrosado, esto se observa en el estudio realizado por Menown et al., (2000), de 479 pacientes con dolor agudo en el pecho de tipo isquémico con duración  $\leq 12$  horas, únicamente en 173 (36%) se confirma un infarto de miocardio agudo por medios enzimáticos.

Los sobrevivientes de infarto de miocardio agudo son propensos a sufrir infartos recurrentes así como angina inestable y por supuesto el riesgo de muerte es mayor. Por este motivo, es necesario tener una monitorización de la evolución de isquemia del tejido miocárdico ya que éste puede ser un indicador importante de subsecuentes eventos cardíacos en pacientes con lesiones coronarias. En este ámbito, la monitorización del ECG ambulatorio es una técnica utilizada. Gill et al.,(1996) realizan un estudio para determinar la incidencia de isquemia detectado por este método (ECG de 48 horas) en sobrevivientes de infarto agudo de miocardio y el valor pronóstico de esta información. Los resultados muestran que la incidencia de isquemia de miocardio detectada por monitorización de ECG ambulatorio era del 23.4%. Mientras que Zanchi et al.,(1995) evalúan la incidencia y características de la isquemia de miocardio transitoria después de un infarto de miocardio agudo por medio de registros de ECG de 24 horas, registrando la isquemia de miocardio transitoria en el 32% de los pacientes.

El diagnóstico de las afecciones cardiovasculares incluye una amplia serie de procedimientos tanto no invasivos como mínimamente invasivos. Entre los procedimientos no invasivos destacan las técnicas de obtención de imágenes, entre las que se encuentran:

1. Imágenes radioisotópicas. SPECT (del inglés Single Photon Emission Computed Tomography), la técnica utilizada con más frecuencia para mostrar la distribución radioisotópica en el corazón, recurre a la reconstrucción topográfica después de la obtención de la imagen mediante un sistema de cámara rotatoria. SPECT mejora la detección de las alteraciones inferiores y

posteriores de las pequeñas zonas de infarto que no pueden descubrirse como son los defectos persistentes de perfusión en las imágenes planas. Además, puede medirse la cantidad de miocardio infartado y viable, lo que tiene valor para establecer el pronóstico. Las imágenes por perfusión miocárdica SPECT tienen una sensibilidad del 90 al 95% para las arteriopatías coronarias.

2. La resonancia magnética nuclear (RMN) puede proporcionar bastante información cardíaca durante una sola exploración. La resolución de la imagen puede aproximarse a la de la tomografía computarizada (TC) o la ecocardiografía, permitiendo una buena delineación del espesor y movimiento de la pared miocárdica, de los volúmenes de las cavidades, de las masas o coágulos intraluminales y de los planos valvulares.
3. La ecocardiografía es una técnica ultrasónica para el diagnóstico de los trastornos cardiovasculares. Por ejemplo, en las arteriopatías coronarias (AC), valora el movimiento de la pared ventricular izquierda y derecha, la presencia y gravedad de una AC, al combinarse con diversas pruebas de esfuerzo para facilitar la detección de una AC latente, valora el progreso del infarto de miocardio agudo y cualquiera de sus complicaciones (Merck, 2001).

Otras veces es necesario un acceso intravascular para el diagnóstico, monitorización y tratamiento de afecciones cardiovasculares. Entre estos procedimientos mínimamente invasivos destaca el cateterismo cardíaco. El cual se emplea generalmente para establecer la posibilidad de intervención mecánica en pacientes con afecciones cardíacas. Entre las intervenciones realizadas con el cateterismo destacan:

- Angiografía, en esta técnica se utiliza el catéter para introducir el contraste radiopaco.
- Biopsia endomiocárdica (EMB del inglés, Endomyocardial Biopsy)
- Evaluar la actividad eléctrica intracardíaca y el tratamiento de arritmias cardíacas.

Como última solución en algunas afecciones cardíacas se acude al trasplante de corazón, éste procedimiento se ha convertido en una opción terapéutica extensamente usada para el tratamiento de afecciones cardíacas de etapa terminal. La meta de un equipo de médicos de trasplante de corazón es un resultado a largo plazo para el paciente y el principal problema al que se enfrentan es el rechazo del trasplante. En este campo, las biopsias endomiocárdicas (EMB) han sido utilizadas

como un estándar para la monitorización del rechazo de trasplante desde su introducción en la Universidad de Stanford en 1972 (Gradek et al., 2001). Las biopsias fueron originalmente desarrolladas para proporcionar una detección temprana del rechazo de trasplante, sin embargo su utilidad ha sido fuente de debate continuo (Levi et al., 2004). Las biopsias endomiocárdicas presentan muchos problemas: un costo elevado, requieren recursos técnicos suficientes, su naturaleza es invasiva y la existencia de complicaciones (Mehra et al., 2003). Por lo tanto, es de interés la búsqueda de otras alternativas. Las biopsias de músculo cardíaco son realizadas a través de vías venosas, tomando trozos de tejido endomiocárdico (generalmente muestras por triplicado). Se introduce un biotomo cardíaco dentro del introductor hasta llegar al ventrículo derecho auxiliado por una manipulación dentro del control de rayos X. Se toman biopsias del septum interventricular del ventrículo derecho. La muestra se fija en formalina y se envían al servicio de histopatología. Es en este servicio donde se valora visualmente el resultado de la biopsia. Entre las complicaciones conocidas para la EMB, se incluyen la perforación cardíaca, taponamiento, arritmias, daño de la válvula tricúspide y pérdida del acceso venoso periférico (Levi et al., 2004).

El tratamiento de arritmias cardíacas se realiza por medio de la Ablación. Este método consiste en producir una lesión controlada en una zona vital para la iniciación y/o la perpetuación de la arritmia. En algunos casos ésta no se elimina, sino que se limita a los efectos no deseados de la arritmia (irregular frecuencia cardíaca). La ablación se realiza bajo contraste fluoroscópico para introducir múltiples catéteres (de 2 a 5) y posicionarlos en los lugares adecuados, se utilizan un estimulador cardíaco para reproducir las arritmias y un polígrafo para registrar, filtrar y analizar las señales eléctricas. En los equipos de ablación por radio frecuencia se emite corriente de radiofrecuencia (500 a 750 kHz) para calentar el tejido miocárdico adyacente a la punta de un catéter de ablación hasta, aproximadamente, de 60 a 70°C para así quemar los focos de arritmias. El éxito de la ablación de arritmias cardíacas es alto (mayor al 90%), sin embargo la experiencia del operario es importante, ya que los procesos cognitivos y el conocimiento necesario para el diagnóstico certero de la arritmia presente requieren tanto más entrenamiento y experiencia que la de por sí demanda técnicamente la manipulación de catéteres. La incidencia de complicaciones puede ser el hematoma, sitio de punción, bloqueos transitorios hasta bloqueos completos, taponamientos y la muerte (Helguera et al., 1998).

Actualmente, el sistema CARTO de mapeo cardíaco utiliza un catéter con punta magnética con un control de temperatura y ablación por radiofrecuencia. La localización espacial del catéter se basa en un sistema de triangulación de campos magnéticos y permite obtener en cada posición del catéter un ECG para ver los

tiempos de activación de la zona. Por lo que es posible reconstruir los mapas de activación para la identificación de zonas con cicatriz. Sin embargo, se necesita conocer la posición real del catéter ya que se debe tener la punta del catéter tocando la pared del endocardio para asegurarse de que la zona donde se lleva a cabo la ablación corresponde a la zona adecuada para realizar el tratamiento y no a otro tipo de tejido.

La complicación más grave del cateterismo cardíaco es la muerte (0.1% a 0.2%), pero pueden encontrarse contraindicaciones y complicaciones como coagulopatías, fiebre sistémica, irritabilidad ventricular, insuficiencia cardíaca o alergias a los medios de contraste (Merck, 2001).

## 1.2. Objetivos

Como se ha mostrado previamente, cada uno de los distintos métodos de diagnóstico y tratamiento queda en manos del conocimiento y experiencia de quien realiza estos procedimientos. Por lo tanto, sería interesante el estudio de un nuevo indicador que le proporcione al médico un primer diagnóstico más completo, así como la posibilidad de seguimiento de aquellos pacientes asintomáticos o sobrevivientes de infarto de miocardio para monitorizar los eventos de reperfusión o cicatrización completa. Por otra parte, en las intervenciones con catéteres, como es la ablación, es necesario que el médico conozca la localización real del catéter para que no se produzcan lesiones en zonas innecesarias y que además pueda distinguir el tipo de tejido sobre el que se localiza en ese momento. Este indicador se puede obtener a través de la impedancia eléctrica ya que es una técnica que permite la caracterización de los distintos tejidos, debido a que su principio está basado en los cambios de las características eléctricas del tejido durante las alteraciones fisiológicas y metabólicas.

Por lo tanto, creemos que es de interés el estudio de estos cambios en la impedancia para la medida y/o seguimiento en tiempo real de lesiones de isquemia e infarto de miocardio y para la medida del tejido miocárdico durante los procedimientos de ablación. También se considerará la aplicabilidad de esta técnica al diagnóstico del rechazo post-transplante de corazón. Como una alternativa al diagnóstico de rechazo de miocardio utilizado actualmente.

El objetivo principal de este trabajo es obtener estimadores cuantitativos del estado del tejido de miocardio para contribuir al diagnóstico del infarto de miocardio y del rechazo de transplante a partir de la medida de espectroscopia de impedancia eléctrica. Para ello, se estudiará la viabilidad de métodos de medida mínimamente invasivos y no invasivos.

Para alcanzar este objetivo, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Determinar si es posible detectar algún cambio en la patología del tejido de miocardio a partir de modelos con una geometría simplificada que incorpore información disponible acerca de las características eléctricas de los tejidos.
- Optimizar las medidas de impedancia mínimamente invasivas con un catéter intracavitario.

- Establecer los requisitos del catéter y del método de medida.
- Establecer las estrategias de medida no invasiva de impedancia, optimizando la estrategia de inyección-detección a 4 electrodos.
- Con los datos anteriores determinar las características y prestaciones de los equipos de medida necesarios en cada caso.
- Validar los resultados de las modelos con las medidas experimentales.
- Estudio de los estimadores mas apropiados para cada aplicación.

Las *aportaciones principales* que se esperan obtener son las siguientes:

- Mejorar los métodos transcatóter para la caracterización de tejidos en el corazón.
- Obtener un método de diagnóstico del rechazo cardíaco mediante una “biopsia electrónica” con un catéter intracavitario.
- Determinar la viabilidad de un método no invasivo para el diagnóstico de las primeras fases del infarto de miocardio.

### 1.3. Estructura del documento

El contenido del presente documento ha sido estructurado en un primer nivel de acuerdo con el grado de invasividad del método de medida utilizado. Contando con una introducción a la medida de impedancia eléctrica; tres capítulos con los métodos de medida utilizados estructurados con el formato de una comunicación científica, introducción, estado del arte, métodos, resultados y conclusiones; las conclusiones generales de la caracterización del tejido de miocardio y por último las referencias utilizadas.

El contenido de cada uno de los capítulos es el siguiente:

*Capítulo 2. Introducción a la medida de la impedancia eléctrica en tejidos biológicos.* En este capítulo se introduce el tema de medidas de impedancia eléctrica en los tejidos biológicos. En él se definen las propiedades eléctricas pasivas de los tejidos biológicos y sus características además de las técnicas de medida de impedancia eléctrica utilizadas.

*Capítulo 3. Métodos Invasivos.* El método de medida invasivo se caracteriza porque para realizar una medida sobre el tejido de miocardio es necesario exponer el corazón a través de la apertura del tórax. En este capítulo se describe el estado del arte de las medidas de impedancia eléctrica invasivas, realizadas en modelos animales, tanto con técnicas monofrecuencia como multifrecuencia. Se analizan medidas experimentales transmurales (con catéter introducido en el ventrículo izquierdo) y no transmurales (con electrodos de agujas insertados sobre el miocardio). En estos experimentos se utilizaron modelos animales (cerdos). Se evalúa el factor de celda para obtener la impedancia específica del miocardio que nos permita la caracterización del tejido in vivo. Por último se realiza la comparación de los diferentes espectros de impedancia específica entre cada una de las técnicas de medidas y los diferentes estados del tejido de miocardio, sano, isquemia aguda y cicatriz.

*Capítulo 4. Método mínimamente invasivo.* Éste método de medida se caracteriza porque para realizar una medida sobre el tejido de miocardio es necesario realizar una pequeña incisión para penetrar en alguna vía venosa empleando un catéter intracavitario y de esta forma poder realizar las medidas sobre el tejido de miocardio. En este apartado se analiza el estado del arte de las medidas mínimamente invasivas que se utilizan para la caracterización del tejido de miocardio. Se construyen dos modelos en elementos finitos, un modelo cilíndrico y un modelo del tórax. Ambos modelos se construyen con la finalidad de conocer los cambios que podemos

esperar y los artefactos que nos podemos encontrar en las medidas experimentales. Por lo tanto, se crean modelos que representen el movimiento del catéter, distintas posiciones del electrodo de referencia y el efecto de la respiración. Los resultados se comparan con medidas experimentales tanto en tejido de miocardio in vitro como en medidas in vivo en animales y en pacientes.

*Capítulo 5. Método no invasivo.* Una vez obtenidos los resultados de los modelos y medidas experimentales con el método mínimamente invasivo, se evalúa si es posible realizar medidas de impedancia eléctrica de forma no invasiva empleando electrodos superficiales para no producir ningún tipo de lesión en el paciente. En este análisis se utiliza el modelo en elementos finitos del tórax en 3D con electrodos superficiales y se simula la detección de un corazón con una isquemia aguda. Se realiza un algoritmo para optimizar la posición de los electrodos sobre el tórax que nos permita realizar una medida de impedancia eléctrica con sólo 4 electrodos.

*Capítulo 6. Conclusiones.* Por último, se citan todas las conclusiones de los distintos métodos de medida utilizados para la caracterización del tejido de miocardio, valorando las ventajas y desventajas de cada uno de ellos en las aplicaciones consideradas.

## REFERENCIAS

- (1994) Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*, **10**, 1-25.
- Alpert, J.S., Antman, E., Apple, F., Armstrong, P.W., Bassand, J.P., de Luna, A.B., Beller, G., Breithardt, G., et al., (2000) Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, **21**, 1502-1513.
- Gill, J.B., Cairns, J.A., Roberts, R.S., Costantini, L., Sealey, B.J., Fallen, E.F., Tomlinson, C.W. and Gent, M. (1996) Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, **334**, 65-70.
- Gradek, W.Q., D'Amico, C., Smith, A.L., Vega, D. and Book, W.M. (2001) Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **20**, 497-502.
- Helguera, M., Pinski, S., Elizalde, G., Corrado, G., Schargrodsy, H. and Bazzino, O. (1998) Ablación por radiofrecuencia de arritmias cardiacas. *Nexo*, **18**.
- Herlitz, J., Karlson, B.W., Lindqvist, J. and Sjolín, M. (2002) Characteristics and long-term outcome of patients with acute chest pain or other symptoms raising suspicion of acute myocardial infarction in relation to whether they were hospitalized or directly discharged from the emergency department. *Coronary Artery Disease*, **13**, 37-43.
- Jesse, R.L. and Kontos, M.C. (1997) Evaluation of Chest Pain in the Emergency Department. *Current Problems in Cardiology*, **22**, 154-236.
- Kontos, M.C., Anderson, F.P., Schmidt, K.A., Ornato, J.P., Tatum, J.L. and Jesse, R.L. (1999) Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *The American Journal of Cardiology*, **83**, 155-158.
- Levi, D.S., DeConde, A.S., Fishbein, M.C., Burch, C., Alejos, J.C. and Wetzel, G.T. (2004) The yield of surveillance endomyocardial biopsies as a screen for

- cellular rejection in pediatric heart transplant patients. *Pediatric Transplantation*, **8**, 22-28.
- Mahrholdt, H., Wagner, A., Judd, R.M. and Sechtem, U. (2002) Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*, **23**, 602-619.
- Mehra, M.R., Uber, P.A., Potluri, S., Ventura, H., Scott, R.L. and Park, M.H. (2003) Elevated B-type natriuretic peptide predicts allograft failure and mortality after heart transplantation. *Circulation*, **108**, 388-388.
- Menown, I.B., Allen, J., Anderson, J.M. and Adgey, A.A. (2000) Early diagnosis of right ventricular or posterior infarction associated with inferior wall left ventricular acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, **85**, 934-938.
- Merck, M. (2001) 198/ Procedimientos de diagnóstico cardiovascular. In Merck Sharp & Dohme de España, S.A. (ed.), *Manual Merck de información médica para el hogar*. Grupo MSD, Madrid, España.
- Zanchi, E., Piazza, V., Prati, F., Risa, A.L., Greco, C., Turitto, G. and Prati, P.L. (1995) Transient myocardial ischemia detected by Holter monitoring during the early post/infarction period. *Coronary Artery Disease*, **6**, 389-396.

